

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

DISSERTATION

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

**Long-term echocardiographic assessment of the function of percutaneously implanted  
aortic valve prostheses in patients with severe aortic valve stenosis**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Hendrik Walde

aus Berlin

Datum der Promotion: 23.3.2024

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden auf der 82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Form eines Posterbeitrages veröffentlicht:

Knebel, F.; Walde, H.; Sanad, W.; Spethmann, S.; Baldenhofer, G.; Dreger, H.; Laule, M.; Stangl, V.; Baumann, G.; Grubitzsch, H.; Stangl, K. Long-Term Haemodynamics and Aortic Valve Areas Three Years after TAVI. Clin Res Cardiol 105, Suppl 1, March 2016, DOI 10.1007/s00392-016-0967-z, V107. / 30. März 2016.

# 1 Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
Abstracts.....	X
Abstract (Deutsch).....	X
Abstract (English).....	XII
1. Einleitung.....	- 1 -
1.1 Aortenklappenstenose.....	- 1 -
1.1.1 Einteilung der Aortenklappenstenose (nach Schweregrad).....	- 2 -
1.2 Demografische Entwicklung.....	- 4 -
1.3 Therapie.....	- 5 -
1.3.1 Medikamentöse Behandlung.....	- 5 -
1.3.2 Ballonvalvuloplastie.....	- 5 -
1.3.3 Aortenklappenersatz.....	- 5 -
1.4 Chirurgischer Aortenklappenersatz.....	- 6 -
1.5 Transkatheter-Aortenklappenimplantation.....	- 9 -
1.5.1 Indikationsstellung.....	- 10 -
1.5.2 Zugangswege.....	- 15 -
1.5.3 Klappentypen.....	- 18 -
1.5.4 Begleitmedikation.....	- 22 -
1.5.5 Komplikationen.....	- 22 -
1.5.6 2D-Strain-Echokardiographie.....	- 24 -
1.5.7 Verlaufsuntersuchungen.....	- 25 -
1.6 Fragestellung und Ziel der Studie.....	- 25 -
2. Patienten und Methoden.....	- 27 -
2.1.1 Einschlusskriterien und Patientencharakteristika.....	- 27 -
2.2 Echokardiographie.....	- 27 -
2.2.1 Transthorakale Echokardiografie (TTE).....	- 28 -
2.2.2 Transösophageale Echokardiografie (TEE).....	- 28 -
2.3 Echokardiographische Parameter.....	- 29 -
2.3.1 Transvalvuläre Druckgradienten.....	- 29 -
2.3.2 Aortenklappenöffnungsfläche.....	- 30 -

2.3.3	Maximale Flussgeschwindigkeit .....	- 31 -
2.3.4	Ejektionsfraktion und Schlagvolumen .....	- 32 -
2.3.5	Klappeninsuffizienz .....	- 33 -
2.3.6	Analyse der longitudinalen Strains (Speckle Tracking Analyse).....	- 33 -
2.4	Abfrage des subjektiven Wohlbefindens .....	- 34 -
2.5	Evaluation von Begleiterkrankungen .....	- 35 -
2.6	Statistische Auswertung .....	- 36 -
3	Ergebnisse .....	- 37 -
3.1	Basisdaten .....	- 40 -
3.2	Aortenklappenöffnungsfläche (EOA).....	- 42 -
3.3	Flussgeschwindigkeiten und Druckgradienten .....	- 42 -
3.4	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und SVI.....	- 43 -
3.5	Aortenklappeninsuffizienz.....	- 43 -
3.5.1	Unterscheidung nach Klappentypen (Edwards vs. CoreValve).....	- 44 -
3.6	Mitralklappeninsuffizienz.....	- 45 -
3.7	Schrittmacher-Versorgung nach TAVI .....	- 46 -
3.8	Herzinsuffizienz.....	- 46 -
3.9	Fragebögen zu subjektiven Beschwerden.....	- 47 -
3.9.1	Beurteilung des Allgemeinzustandes .....	- 47 -
3.9.2	Einschränkung der körperlichen Mobilität.....	- 48 -
3.9.3	Körperliche Erschöpfbarkeit .....	- 48 -
3.9.4	<i>Angina Pectoris</i> (Brustenge) .....	- 48 -
3.9.5	Schwindel .....	- 49 -
3.9.6	Luftnot/Kurzatmigkeit in Ruhe .....	- 49 -
3.9.7	Luftnot/Kurzatmigkeit bei Belastung.....	- 50 -
3.9.8	Beinödeme.....	- 50 -
3.10	Messung der globalen longitudinalen <i>Strains</i> .....	- 51 -
4	Diskussion.....	- 52 -
4.1	Wie hoch ist die Langzeitmortalität?.....	- 52 -
4.2	Wie verändern sich die Aortenklappenöffnungsfläche (EOA), Druckgradienten und maximale Flussgeschwindigkeiten? .....	- 53 -
4.2.1	Aortenklappenöffnungsfläche (EOA) .....	- 53 -
4.2.2	Transvalvuläre Druckgradienten .....	- 53 -
4.2.3	Maximale Flussgeschwindigkeit .....	- 53 -

4.2.4	Schlagvolumen (SV) .....	- 54 -
4.2.5	Klappeninsuffizienzen.....	- 54 -
4.2.6	Paradoxe-„ <i>Low-Flow</i> “-Aortenklappenstenose.....	- 56 -
4.3	Wie verändern sich klinische Parameter im Vergleich zum Zeitpunkt direkt nach dem Eingriff (NYHA)?.....	- 56 -
4.4	Wie verändern sich die longitudinalen 2D-Strain-Werte? .....	- 57 -
4.5	Gibt es weitere Unterschiede hinsichtlich der Klappenhersteller? .....	- 57 -
4.6	Wie schneidet TAVI langfristig verglichen mit dem chirurgischen Klappenersatz ab?.....	- 58 -
4.7	Gibt es Hinweise auf eine Degeneration der Klappen?.....	- 61 -
4.8	Ausblick und zukünftige Indikationsstellung .....	- 62 -
4.8.1	Langfristige Haltbarkeit .....	- 62 -
4.8.2	Zukünftige Indikationsstellung .....	- 63 -
4.9	Limitationen und Methodenkritik.....	- 63 -
4.9.1	Methodenkritik der Echokardiographie .....	- 64 -
5	Zusammenfassung.....	- 65 -
6	Einwilligungserklärung.....	- 66 -
7	Literaturverzeichnis .....	- 67 -
8	Eidesstattliche Versicherung.....	- 73 -
9	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen .....	- 74 -
10	Lebenslauf .....	- 75 -
11	Publikationsliste .....	- 76 -
12	Danksagung.....	- 76 -
13	Bescheinigung Statistische Beratung .....	- 77 -

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Einteilung der Aortenklappenstenose .....	- 3 -
Tab. 2 Einteilung der <i>Low-gradient</i> -Aortenklappenstenose .....	- 3 -
Tab. 3 Indikationen zur Intervention bei symptomatischer Aortenstenose.....	- 6 -
Tab. 4 Indikationen für einen chirurgischen Aortenklappenersatz. ....	- 7 -
Tab. 5 Übersicht der absoluten Kontraindikationen für TAVI .....	- 12 -
Tab. 6 Relative Kontraindikationen für TAVI .....	- 13 -
Tab. 7 Komplikationen unter TAVI und chirurgischem Klappenersatz. ....	- 23 -
Tab. 8 Verwendete Klappentypen und zeitlicher Abstand zum Ausgangszeitpunkt .....	- 38 -
Tab. 9 Komorbiditäten der Kohorte. ....	- 39 -
Tab. 10 Echokardiographische Basisparameter nach TAVI zum Ausgangszeitpunkt.....	- 39 -
Tab. 11 Basisdaten vor TAVI. ....	- 40 -
Tab. 12 Echokardiographische Daten vor TAVI. ....	- 40 -
Tab. 13 Dopplerhämodynamik und EOA nach eingesetztem Prothesentyp .....	- 41 -
Tab. 14 Echokardiographische Charakteristika nach TAVI. ....	- 41 -
Tab. 15 Häufigkeit einer Aortenklappeninsuffizienz im zeitlichen Verlauf.....	- 43 -
Tab. 16 Aortenklappeninsuffizienz vor TAVI. ....	- 45 -
Tab. 17 Aortenklappeninsuffizienz zu drei Zeitpunkten nach TAVI.....	- 45 -
Tab. 18 Schrittmacher-Versorgung nach TAVI.....	- 46 -
Tab. 19 Herzinsuffizienz anhand des NYHA-Stadiums. ....	- 47 -
Tab. 20 Beeinträchtigung des allgemeinen Wohlbefindens.....	- 47 -
Tab. 21 Einschränkung der körperlichen Mobilität .....	- 48 -
Tab. 22 Körperliche Erschöpfbarkeit. ....	- 48 -
Tab. 23 Brustenge/Angina Pectoris.....	- 49 -
Tab. 24 Schwindel.....	- 49 -
Tab. 25 Luftnot/Kurzatmigkeit in Ruhe .....	- 49 -
Tab. 26 Luftnot/Kurzatmigkeit bei Belastung.....	- 50 -
Tab. 27 Beinödeme .....	- 50 -
Tab. 28 Globale longitudinale <i>Strains</i> des linken Ventrikels.....	- 51 -

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Einteilung der Aortenklappenstenose.....	- 1 -
Abb. 2 Schema der Indikationsstellung für einen Aortenklappenersatz .....	- 10 -
Abb. 3 Programm zur Risikokalkulation mittels EuroSCORE .....	- 13 -
Abb. 4 Entwicklung des Operationsrisikos unter TAVI-Patienten .....	- 14 -
Abb. 5 Anzahl endovaskulär und transapikal durchgeführter TAVI im zeitlichen Verlauf ....	- 15 -
Abb. 6 Darstellung der CoreValve-Prothese von Medtronic. ....	- 19 -
Abb. 7 Darstellung der Edwards SAPIEN XT.....	- 19 -
Abb. 8 Darstellung der CoreValve Evolut von Medtronic.....	- 20 -
Abb. 9 Darstellung der Lotus Edge von Boston Scientific. ....	- 21 -
Abb. 10 Darstellung der ACURATE neo von Boston Scientific. ....	- 21 -
Abb. 11 Darstellung der JenaValve-Klappenprothese. ....	- 22 -
Abb. 12 Patienten-Prothesen-Mismatch nach TAVI.....	- 24 -
Abb. 13 Ultraschalluntersuchung mittels TTE im Dreikammerblick. ....	- 28 -
Abb. 14 Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche.....	- 30 -
Abb. 15 Vermessung des LVOT .....	- 31 -
Abb. 16: Grafische Darstellung einer Ultraschalluntersuchung mittels Speckle Tracking.....	- 34 -
Abb. 17 Patientenfragebogen .....	- 35 -
Abb. 18 NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz. ....	- 35 -
Abb. 19 <i>Follow-Up</i> -Untersuchungen mit 124 eingeschlossenen Patienten. ....	- 37 -
Abb. 20 In Kohorte verwendete Klappentypen.....	- 38 -
Abb. 21 Aortenklappenöffnungsfläche bei den jeweiligen Herstellern. ....	- 42 -
Abb. 22 Die systolischen Flussgeschwindigkeiten bei den jeweiligen Herstellern. ....	- 42 -
Abb. 23 Schlagvolumina bei den jeweiligen Herstellern. ....	- 43 -
Abb. 24 Prävalenz einer Aortenklappeninsuffizienz.....	- 44 -
Abb. 25 Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz.....	- 46 -
Abb. 26 Druckgradienten >20 mmHg nach TAVI.....	- 58 -
Abb. 27 Entwicklung der Fallzahlen von TAVI und chirurgischem AKE in Deutschland. ....	- 60 -
Abb. 28 Einwilligungserklärung der Patienten in die Studie. ....	- 66 -

# Abkürzungsverzeichnis

## Abkürzung - Erläuterung

ACB	Aortokoronare Bypassoperation
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Block	Atrioventrikulärer Leitungsblock
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body surface area (dt. Körperoberfläche)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (dt. chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CW	Continuous wave (Dopplerverfahren)
DG	Druckgradient
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
DVI	Doppler Velocity Index
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektions-Fraktion
EGK	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
EKG	Elektrokardiogramm
EOA	Effective orifice area (dt. Aortenklappenöffnungsfläche)
EOAI	Indexed effective orifice area (dt. Index der Aortenklappenöffnungsfläche)
ESC	European Society of Cardiology (dt. Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
GLS	Global longitudinal strain
HF	Herzfrequenz
HRS	Herz-Rhythmus-Störung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium
LFLG	low-flow, low-gradient

LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MI	Mitralklappeninsuffizienz
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PLF	Paradoxical low flow
Pmax	Maximaler Druckanstieg über der Aortenklappe
Pmean	Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
PPM	Prothesen-Patient-Mismatch
PW	Pulse Wave (Dopplerverfahren)
RA	Rechtes Atrium/Vorhof
SA	Standardabweichung
SM	Schrittmacher
STS	Society of Thoracic Surgery (dt. Gesellschaft für Thoraxchirurgie)
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation (dt. Transkatheter-Aortenklappenimplantation)
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement (dt. Transkatheter-Aortenklappenimplantation)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
Vmax	maximale Flussgeschwindigkeit
VTI	Velocity Time Integral (dt. Geschwindigkeits-Zeit-Integral)

# Abstracts

## Abstract (Deutsch)

### Hintergrund:

Die Aortenklappenstenose stellt die häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenerkrankung in Industrieländern dar. Als Behandlungsoption hat sich TAVI (*Transcatheter aortic valve implantation*) zu einer sicheren und effektiven Therapie insbesondere bei symptomatischen Hochrisikopatienten entwickelt. Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung der Langzeitergebnisse zweier hauptsächlich eingesetzter Klappen (CoreValve und Edwards Sapien) hinsichtlich Hämodynamik, Flusseigenschaften und Haltbarkeit drei Jahre nach TAVI im Vergleich zur Klappenfunktion unmittelbar nach der Intervention sowie die Diskussion der Konsequenz dieser Ergebnisse für die zukünftige Indikationsstellung unter Bezugnahme auf die Unterschiede zwischen TAVI und anderen Therapieverfahren sowie zwischen den Klappentypen.

### Methoden:

In dieser Arbeit wurden die echokardiographischen Funktionsparameter von 37 Patientinnen und Patienten, deren schwere symptomatische Aortenklappenstenose mittels TAVI behandelt wurde, im Drei-Jahres-Verlauf verglichen mit jenen Funktionsparametern, die direkt nach Klappenimplantation ermittelt wurden. Indikation zur TAVI und Kriterien für den Einschluss stellten eine schwere Aortenklappenstenose (Index der Aortenklappenöffnungsfläche  $< 0,8 \text{ cm}^2$ ) und der Hochrisikostatus für einen chirurgischen Aortenklappenersatz dar. Weiterhin wurde bei allen eingeschlossenen Patienten eine 2D-Strain-Echokardiographie mit computerassistierter Auswertung (sog. „Speckle Tracking“) zur Beurteilung der systolischen Funktion durchgeführt und eine individuelle Abfrage klinischer Beschwerden zur Beurteilung des klinischen Verlaufs vorgenommen. Das Patientenkollektiv wurde hierzu in einer prospektiven monozentrischen Erhebung untersucht.

### Ergebnis:

Nach 3 Jahren stellten sich die hämodynamischen Parameter des Kollektivs insgesamt stabil dar. Die Aortenklappenöffnungsfläche betrug im Median  $1,95 \pm 0,48 \text{ cm}^2$  gegenüber  $1,7 \pm 0,47 \text{ cm}^2$ ,  $p = 0,007$ ) nach einer Woche. Der mittlere systolische Druckgradient verbesserte sich auf  $8,53 \pm 5,5 \text{ mmHg}$  (gegenüber  $11,00 \pm 5,4 \text{ mmHg}$ ,  $p = 0,067$ ). Die systolische Spitzengeschwindigkeit

stabilisierte sich mit  $1,96 \pm 0,52$  m/s (gegenüber  $2,14 \pm 0,50$  m/s,  $p = 0,008$ ). Sowohl Mitralklappen-Insuffizienz ( $p = 0,039$ ) als auch Aortenklappeninsuffizienz ( $p = 0,04$ ) nahmen signifikant ab. Die mittels 2D-Strain-Echokardiographie beurteilte systolische Funktion verbesserte sich signifikant ( $-12,7 \pm 4,3$  % gegenüber  $-16,0 \pm 4,3$  %,  $p = 0,001$ ). Passend hierzu konnte klinisch im zeitlichen Verlauf keine signifikante Verschlechterung der NYHA-Stadien beobachtet werden. Im direkten Vergleich ergab sich keine signifikante Überlegenheit eines spezifischen Klappenherstellers.

#### Schlussfolgerung:

Die Analysen der echokardiographischen Basisdaten sowie der 2D-Strain-Echokardiographie hinsichtlich Hämodynamik, Flusseigenschaften und Haltbarkeit ergeben keine Hinweise auf eine Klappendegeneration nach drei Jahren. Dies stimmt mit den Ergebnissen aus vergleichbaren Follow-Up-Untersuchungen anderer Zentren nach 3 Jahren überein. Für Patienten mit Aortenklappenstenose und Hochrisikostatus stellt TAVI bereits den therapeutischen Standard dar (59). Die wichtigste Konsequenz aus der langfristigen Haltbarkeit der Klappen für die Zukunft wird eine weitere Ausdehnung der Indikationsstellung gegenüber dem chirurgischen Klappenersatz sein, da TAVI bei geringerer Invasivität ähnlich gute Langzeitergebnisse zu erzielen scheint.

## **Abstract (English)**

### **Background:**

Aortic valve stenosis is the most common heart valve disease requiring treatment in industrialized countries. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has emerged as an effective and safe therapy for high-risk patients with symptomatic, severe aortic stenosis. The aims of this study are to assess the Doppler haemodynamics and durability of the two included types of valves (CoreValve und Edwards Sapien) three years after TAVI compared to the initial data after implantation, to evaluate the consequences of these results concerning future indications for TAVI compared to other treatments as well as to evaluate differences between the two included types of valves.

### **Methods:**

In this study echocardiographic flow parameters of 37 patients with severe aortic stenosis that underwent TAVI were obtained immediately and three years after TAVI and compared with each other. Inclusion criteria were severe aortic stenosis (indexed effective orifice area  $< 0.8 \text{ cm}^2$ ) and a high-risk status for surgical aortic valve replacement. Additionally, all patients underwent 2D-Strain-echocardiography (“speckle tracking“) to assess systolic left ventricular function and completed a questionnaire to individually assess clinical symptoms. The underlying study was conducted prospectively and single-centered

### **Results:**

Three years after TAVI, overall Doppler performance of the aortic valve prostheses was sustained. Median effective orifice area (EOA) improved to  $1,95 \pm 0,48 \text{ cm}^2$  after three years compared  $1,7 \pm 0,47 \text{ cm}^2$  after one week. Mean systolic pressure gradient improved to  $8,53 \pm 5,5 \text{ mmHg}$  (versus  $11,00 \pm 5,4 \text{ mmHg}$ ,  $p = 0,067$ ). Median peak systolic velocity stabilized at  $1,96 \pm 0,52 \text{ m/s}$  (versus  $2,14 \pm 0,50 \text{ m/s}$  with  $p = 0,008$ ). Both mitral regurgitation ( $p = 0,039$ ) and aortic regurgitation ( $p = 0,04$ ) decreased significantly. Systolic function assessed by 2D-strain-echocardiography improved significantly ( $-12,7 \pm 4,3 \%$  versus  $-16,0 \pm 4,3 \%$ ,  $p = 0,001$ ). Clinical symptoms did not aggravate over time. The superiority of one particular valve type could not be determined.

### Conclusion:

Analysis of the echocardiographic basic data and 2D-strain-echocardiography concerning haemodynamics, blood flow and durability showed evidence of the excellent performance of both Edwards SAPIEN and CoreValve prostheses three years after implantation. There were no signs of degeneration of the valves. These findings are in line with other TAVI follow-up-studies after three years. For high-risk patients with severe aortic stenosis TAVI already is the standard therapy (59). In future the high sustainability of the valves will lead to an even broader use compared to surgical valve implantation as TAVI is achieving similar long term results while being less invasive

# 1. Einleitung

## 1.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenerkrankung der westlichen Welt. Sie kann angeboren oder erworben sein. Die häufigste Ursache in Industriestaaten sind altersbedingte degenerative Klappenveränderungen (1). Die Prävalenz für eine AS bei über 65-Jährigen beträgt bis zu 30 % (2). Hieraus entwickelt etwa ein Sechstel (ca. 5 % dieser Altersgruppe) eine mittelgradige bis schwere Aortenklappenstenose (3). Typische Symptome einer AS sind eine verminderte Belastbarkeit, Schwindel, Synkopen und Brustschmerz.

Die Diagnosesicherung und Einschätzung des Schweregrades der AS sollte über eine transthorakale Echokardiografie erfolgen (TTE). Zusätzlich erfolgt eine Einteilung der Lokalisation in valvulär (auf Höhe der Klappenebene), supra- und subvalvulär (unterhalb der Klappenebene) (1). Bezüglich der Genese lässt sich eine AS grundsätzlich in angeboren, erworben und senil unterteilen (s. Abb. 1).

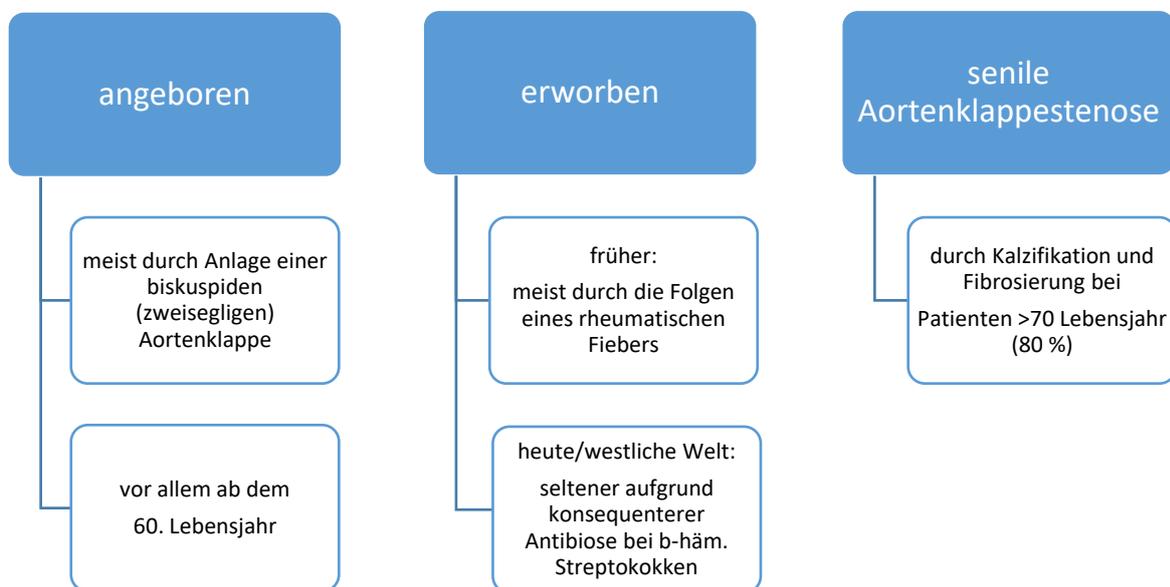


Abb. 1 Einteilung der Aortenklappenstenose nach Genese, reproduziert nach (1).

Die AS verläuft in der Regel zunächst asymptomatisch (4), die Kalzifizierung meist langsam progredient. Zunehmende Verkalkung und Fibrosierung führen zu einer verminderten

Klappenöffnung und einer zunehmenden Stenosierung der Klappe (5). Etwa sechs bis acht Jahre vergehen durchschnittlich zwischen Diagnosestellung und Entstehung einer mittleren bis schweren Stenose (6).

Jedoch bleibt selbst eine hochgradige Aortenklappenstenose in 30 - 50 % der Fälle asymptomatisch (7). Eine symptomatische hochgradige Aortenklappenstenose geht aufgrund der erhöhten kardialen Nachlast meist mit einer konzentrischen Hypertrophie des Myokards sowie einer stark verkürzten Lebenserwartung einher (4). Die Fünf-Jahres-Mortalität bei symptomatischer AS beträgt etwa 32 % (8), bei unbehandelter hochgradiger AS sogar rund 88 % (9). Durch Nachlaststeigerung kann es am linken Vorhof langfristig zu einem reaktiven Gewebsumbau mit resultierenden Funktionseinschränkungen kommen, zum sogenannten *Remodeling*. Auf dem Boden einer Linksherzhypertrophie kann sich dann zusätzlich eine diastolische Dysfunktion entwickeln. Unbehandelt kann eine AS zu Strömungsturbulenzen und Bildung von Blutgerinnseln an der verkalkten Aortenklappe führen, welche wiederum Schlaganfälle oder Embolien auslösen können. Herzrhythmusstörungen können ebenfalls eine Folge sein. Die typischen Symptome sind Belastungsdyspnoe (bedingt durch eine Reduktion des Schlagvolumens und die Erhöhung des linksventrikulären Druckes bei Nachlastserhöhung), Schwindel und Synkopen (belastungsbedingte Reduktion des Schlagvolumens) sowie Angina pectoris Symptomatik (durch absolute und relative Ischämie des linken Ventrikels).

### **1.1.1 Einteilung der Aortenklappenstenose (nach Schweregrad)**

Die Beurteilung einer Aortenklappenstenose wird mittels Echokardiographie nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC (10)) durchgeführt. Ausschlaggebend für die Bestimmung des Schweregrades sind die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit, das Geschwindigkeitsverhältnis zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt (LVOT) und Aortenklappe, der mittlere systolische Druckgradient, die Aortenklappenöffnungsfläche sowie der Quotient aus Öffnungsfläche und Körperoberfläche (s. Tab. 1). Optional kann zusätzlich die planimetrische Aortenklappenöffnungsfläche in die Einteilung einfließen (ermittelt mittels transthorakaler (TTE) oder transösophagealer Echokardiographie (TEE) in der parasternalen kurzen Achse), sofern es die Schallbedingungen erlauben. Alternativ kann eine Schweregradbeurteilung auch mittels Herz-MRT durchgeführt werden. Dies geschieht beispielsweise bei schlechter sonografischer Beurteilbarkeit.

Tab. 1 Einteilung der Aortenklappenstenose, abgewandelt von (11).

Grad	Mittlerer syst. DG <sup>1</sup>	EOA <sup>2</sup>	EOAI <sup>3</sup>	Vmax <sup>4</sup>	Symptome
Leicht	< 20 mmHg	> 1,5 cm <sup>2</sup>	> 0,85 cm <sup>2</sup>	2,6 - 2,9 m/s	Asymptomatisch
Mittel	20 - 40 mmHg	1 - 1,5 cm <sup>2</sup>	0,60 - 0,85 cm <sup>2</sup>	3 - 4 m/s	Meist asymptomatisch
Schwer	> 40 mmHg	< 1,0 cm <sup>2</sup>	< 0,60 cm <sup>2</sup>	> 4 m/s	Evtl. asymptomatisch

<sup>1</sup>DG = Druckgradient, <sup>2</sup>EOA = Aortenklappenöffnungsfläche, <sup>3</sup>EOAI = Index der Aortenklappenöffnungsfläche auf die Körperoberfläche bezogen, <sup>4</sup>Vmax = maximale Flussgeschwindigkeit an der Aortenklappe im cw-Doppler (cw = continuous wave)

### 1.1.1.1 Low-gradient-Aortenklappenstenose

Eine Aortenklappenöffnungsfläche (EOA)  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$  bei Druckgradienten  $\leq 40 \text{ mmHg}$  wird als *low-gradient*-Aortenklappenstenose bezeichnet. Mögliche Gründe für erniedrigte transvalvuläre Druckgradienten sind ein reduziertes Schlagvolumen aufgrund einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) oder durch einen konzentrisch hypertrophierten linken Ventrikel mit höhergradiger diastolischer Dysfunktion. Zudem können ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand oder eine reduzierte Compliance der Aorta ursächlich sein. Auch eine Mitralklappeninsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz und eine pulmonale Hypertonie können zu einer *low-gradient*-Aortenklappenstenose führen.

Je nach Klappenöffnungsfläche, transvalvulären Druckgradienten, Ejektionsfraktion und Schlagvolumen lassen sich drei Untertypen unterscheiden (s. Tab. 2).

Tab. 2 Einteilung der *Low-gradient*-Aortenklappenstenose, abgewandelt von (12).

<p><i>Low-flow-low-gradient AS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•EOA <math>\leq 1,0 \text{ cm}^2</math>, mittlerer DG <math>\leq 40 \text{ mm Hg}</math>, LVEF <math>&lt; 50 \%</math></li> </ul>
<p><i>Paradoxe low-flow-low-gradient AS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•EOA <math>\leq 1,0 \text{ cm}^2</math>, mittlerer DG <math>\leq 40 \text{ mm Hg}</math>, LVEF <math>\geq 50 \%</math>, SVI <math>\leq 35 \text{ ml/m}^2</math></li> </ul>
<p><i>Normal-flow-low-gradient AS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•EOA <math>\leq 1,0 \text{ cm}^2</math>, mittlerer DG <math>\leq 40 \text{ mm Hg}</math>, LVEF <math>\geq 50 \%</math>, SVI <math>&gt; 35 \text{ ml/m}^2</math></li> </ul>

Ebenfalls zentral bei der Diagnose einer *Low-flow*-Aortenstenose ist die Abgrenzung zur Pseudoaortenstenose. In diesem Fall wird eine Aortenklappenstenose vorgetäuscht, indem die Klappenöffnung durch ein reduziertes Schlagvolumen eingeschränkt wird (z. B. aufgrund chronischer Ischämie, diastolischer Dysfunktion, Mitral- oder Rechtsherzinsuffizienz). Tatsächlich liegt dabei jedoch nur eine geringe Fibrosierung oder Kalzifizierung der Aortenklappe vor. Aus der Pseudoaortenstenose ergeben sich damit andere Therapieindikationen (12, 13).

Zur Unterscheidung beider Ursachen eignet sich eine *Low-Dose*-Dobutamin-Stressechokardiographie. Steigt hierbei das Schlagvolumen um über 20 % (bei einer Öffnungsfläche > 1 cm<sup>2</sup> und Druckgradienten > 40 mmHg), so kann von einer wahren AS gesprochen werden. Zeigt sich hierbei kein signifikanter Anstieg des Schlagvolumens (SV) (mindestens 20 %), kann die „projizierte Aortenklappenöffnungsfläche“ ermittelt werden, bei der eine theoretische Aortenklappenöffnungsfläche (EOA) mit einem Standardfluss von 250 ml/s berechnet wird (12):

$$\mathbf{EOA_{proj}} = \frac{(\mathbf{EOA_{peak}} - \mathbf{EOA_{rest}})}{(\mathbf{Q_{peak}} - \mathbf{Q_{rest}})} \times (\mathbf{250} - \mathbf{Q_{rest}})$$

$$\mathbf{Q = Transvalvuläre Flussrate} = \frac{\mathbf{SV}}{\mathbf{Ejektionszeit}}$$

Bei Patienten, bei denen ein Dobutamin-Stresstest nicht möglich ist, lässt sich eine Computertomographie durchführen (Multi-Detector-CT mit Ermittlung des Agatston-Scores). Hierbei werden Kalzifikationen (Dichtewerte > 130 HU) erfasst. Ein erhöhter Agatston-Score (über 2000 bei Männern bzw. über 1200 bei Frauen) entspricht einer Aortenklappenstenose. Diagnostische Herzkatheter werden nur für symptomatische Patienten empfohlen, bei denen die genannten Untersuchungen ohne eindeutige Befunde bleiben (12, 13).

## **1.2 Demografische Entwicklung**

In den kommenden Jahrzehnten werden Lebenserwartung und Durchschnittsalter der Bevölkerung weltweit weiterhin kontinuierlich ansteigen. Das Statistische Bundesamt beschreibt für Deutschland eine deutliche Altersverschiebung der Bevölkerung. Der Anteil über 80-Jähriger an Krankenhausfällen wird demzufolge bis 2020 auf 19,5 % ansteigen

gegenüber 13,9 % in 2008 (3). Aufgrund des zunehmenden Anteils älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung wird auch die Prävalenz altersbedingter degenerativer Aortenklappenstenosen deutlich ansteigen. Therapien

### **1.3 Therapie**

Die effektive Behandlung der Aortenklappenstenose erfolgt in der Regel chirurgisch oder interventionell mittels Transkatheter-Aortenklappenimplantation (*transcatheter aortic valve implantation*, TAVI). Die unterschiedlichen Therapieoptionen werden im Folgenden aufgeführt.

#### **1.3.1 Medikamentöse Behandlung**

Die medikamentöse Behandlung einer Aortenklappenstenose umfasst in erster Linie die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS), Betablockern und teilweise von Statinen. Zur umstrittenen Wirksamkeit von Statinen bei Aortenklappenstenose wurde 2008 die SEAS-Studie veröffentlicht (14). Dabei wurden 1873 Patientinnen und Patienten mit milder oder moderater AS randomisiert und doppelblind in zwei Kohorten eingeteilt. In der Kohorte, die Simvastatin/Ezetimib erhielt, zeigten sich hierbei signifikant niedrige kardiovaskuläre Komplikationen, jedoch auch eine höhere Inzidenz maligner Erkrankungen. Eine signifikant niedrigere Anzahl an Komplikationen der Aortenklappenstenose durch Statine konnte nicht festgestellt werden. Die Wirksamkeit von Lipidsenkern bei der AS konnte somit nicht gesichert werden (14).

#### **1.3.2 Ballonvalvuloplastie**

Bei der Ballonvalvuloplastie wird mittels eines Ballonkatheters die stenosierte Aortenklappe dilatiert. Aufgrund der sehr hohen Restenosierungsrate wird dies jedoch vornehmlich als palliative Maßnahme oder als Überbrückungsmethode (vor TAVI oder vor herzchirurgischer Versorgung) bei instabilen Patienten oder solchen mit Lungenödem angewendet (15).

#### **1.3.3 Aortenklappenersatz**

Die kausale Therapie der Aortenklappenstenose ist der Klappenersatz. Dies kann konventionell chirurgisch oder interventionell geschehen.

Bei der Indikationsstellung für einen Aortenklappenersatz muss geklärt sein, welche Symptome vorliegen und ob sie in einem Zusammenhang mit der Klappenerkrankung stehen. Zudem müssen das Operationsrisiko sowie die zu erwartende Lebenserwartung und Lebensqualität (dazu werden verschiedene Score-Systeme wie z. B. der Frailty-Score verwendet) berücksichtigt werden. Entscheidend sind zudem der Patientenwunsch sowie die Eignung des gewählten Zentrums für die geplante Operation. Die Indikationen für einen Aortenklappenersatz nach den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (10) werden in Tab. 3 dargestellt und in den nachfolgenden Unterpunkten im Einzelnen erläutert.

Tab. 3 Indikationen zur Intervention bei symptomatischer Aortenstenose und Empfehlung zur Wahl der Interventionsmodalität nach den Leitlinien der ESC von 2017 (10).

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Intervention indiziert bei symptomatischen Patienten mit schwerer <i>high-gradient</i> AS (mittlerer Druckgradient $\geq 40$ mmHg oder Spitzenflussgeschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s)	I	B
Intervention indiziert bei symptomatischen Patienten mit schwerer <i>low-flow, low-gradient</i> (< 40 mmHg) AS mit reduzierter EF und Nachweis einer Flussreserve (kontraktile Reserve) unter Ausschluss einer pseudoschweren AS	I	C
Intervention sollte bei symptomatischen Patienten mit <i>low-flow, low-gradient</i> (< 40 mmHg) AS mit normaler EF nach sorgfältiger Bestätigung der schweren AS erwogen werden	IIa	C
Intervention sollte bei symptomatischen Patienten mit <i>low-flow, low-gradient</i> AS und reduzierter EF ohne Flussreserve erwogen werden, insbesondere wenn der CT-Calcium-Score eine schwere AS bestätigt	IIa	C
Bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen sollte die Intervention nicht durchgeführt werden, wenn davon keine Verbesserung der Lebensqualität oder des Überlebens erwartet werden kann	III	C

## 1.4 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose, die geeignet sind für eine Operation, sollte ein chirurgischer Therapieansatz empfohlen werden. Insbesondere bei Patienten mit mittleren transvalvulären Druckgradienten über 40 mmHg und erhaltener linksventrikulärer Funktion ist dieser indiziert (16).

Schwieriger ist diese Entscheidung bei Patienten mit niedrigem Fluss (Ejektionsfraktion < 40 %) und niedrigen Druckgradienten (< 40 mmHg) über der Klappe (*low-flow, low-gradient* AS). Hier müssen zusätzlich der klinische Zustand des Patienten, der Verkalkungsgrad der Klappe, Komorbiditäten und die Erfolgchance einer Revaskularisierung berücksichtigt werden.

Individuell bewertet werden sollte auch die Behandlung einer schweren, asymptomatischen Aortenklappenstenose. Bei niedrigen Operationsrisiken können ausgewählte Patienten hiervon profitieren (16). Hierzu wurde im Jahre 2017 ein Positionspapier der ESC zur Aufstellung und Sicherung von Qualitätsstandards veröffentlicht (s. Tab. 4).

Tab. 4 Eine evidenzbezogene Auflistung der Indikationen für einen chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) nach den Leitlinien der ESC von 2017 (10).

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
AKE ist indiziert bei Patienten mit einer hochgradigen, symptomatischen AS ( $\geq 40$ mmHg, $\geq 4$ m/s)	I	B
AKE ist indiziert bei Patienten mit hochgradiger AS, die sich einer ACB-Operation, einer Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Herzklappenoperation unterziehen	I	C
AKE ist indiziert bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS und systolischer LV-Dysfunktion (LVEF < 50 %) ohne andere Ursache	I	C
AKE ist indiziert bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS und pathologischem Belastungstest, der belastungsunabhängige Symptome zeigt, die durch die AS bedingt sind.	I	C
AKE sollte erwogen werden bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS und pathologischem Belastungstest mit Blutdruckabfall unter den Ausgangswert	IIa	C
AKE sollte erwogen werden bei asymptomatischen Patienten mit normaler EF und unauffälligem Belastungstest, wenn das OP-Risiko niedrig ist und einer der folgenden Befunde vorliegt: $V_{\max} > 5,5$ m/s, schwere Klappenverkalkung + Progress der $V_{\max}$ um $+0,3$ m/s/Jahr, wiederholt deutlich erhöhte BNP-Spiegel ( $>3$ mal über Normbereich), idiopathische schwere pulmonale Hypertonie ( $>60$ mmHg) bei invasiver Messung	IIa	C

Die erste chirurgische Aortenklappenimplantation fand 1960 statt und stellte aufgrund der deutlich höheren Drei-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu der rein medikamentösen Therapie lange Zeit die alleinige Therapie der ersten Wahl für Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose dar.

Beim chirurgischen Aortenklappenersatz wird zu Beginn des Eingriffs eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Anschließend wird unter Vollnarkose das Brustbein eröffnet und der Herzbeutel dargestellt. Die Blutzirkulation wird während einer Umleitung der großen Gefäße über die Herz-Lungen-Maschine aufrechterhalten. Die Aorta wird abgeklemmt und es wird eine hyperkaliämische Lösung zur Erzeugung eines künstlichen Herzstillstands appliziert. Im Anschluss wird die Aorta eröffnet und die Herzklappe des Patienten mitsamt Kalkeinlagerungen entfernt. Mithilfe von Schablonen wird nun die Größe der Klappenprothese festgelegt. Diese wird anschließend positioniert und eingenäht. Nachdem die korrekte Position durch den Operateur festgestellt wurde, erfolgt der Verschluss der Aorta. Mithilfe einer abschließenden transösophagealen Echokardiographie wird erneut die korrekte Position der Herzklappe beurteilt, gegebenenfalls werden Korrekturen vorgenommen (17).

Durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und eine potentielle Mobilisierung von Kalkablagerungen besteht beim chirurgischen Aortenklappenersatz ein erhöhtes Embolie- bzw. Schlaganfallrisiko. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erhöht zudem das Risiko vorübergehender oder persistierender Organschäden. Mittlerweile ist ein Aortenklappenersatz minimalchirurgisch möglich (der Zugang der Herz-Lungen-Maschine erfolgt dann über die Leistengefäße). Dies und die Hemisternotomie reduzieren das operative Trauma und beschleunigen die Erholung des Patienten. Die Verwendung von sogenannten „suture-less“ Klappen (ohne Verwendung von Einzelnähten) reduziert die Operationszeit und damit die Belastung des Patienten. Die perioperative Mortalität bei isoliertem Aortenklappenersatz korreliert erheblich mit dem Alter und beträgt im Schnitt 4,9 % im Alter von 80 Jahren und 9,6 % im Alter von 90 Jahren (18).

## **1.5 Transkatheter-Aortenklappenimplantation**

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist ein mittels Herzkatheter durchgeführter Aortenklappenersatz. Sie stellt eine Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit hochgradiger, symptomatischer AS dar (19). Zusätzliche Indikationen für TAVI sind eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz bei Hochrisikopatienten (20, 21) und die Behandlung einer degenerierten, chirurgischen Bioprothese (22). Die erste TAVI am Menschen wurde 2002 von Cribier et al. durchgeführt (23).

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und die Europäische Gesellschaft für Thoraxchirurgie (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) haben TAVI jeweils 2017 in ihre Leitlinien aufgenommen. In Deutschland wurden bis 2017 über 100.000 Patienten mittels TAVI versorgt (24). Allein im Jahre 2017 wurden 19752 Klappen mittels TAVI ersetzt. Dies entspricht etwa einem dreißigfachen Anstieg der Zahlen im Vergleich zum Jahre 2008 (637 Fälle) und einem Anstieg um mehr als 50 % im Vergleich zum Jahre 2014 (13246 Fälle) (25).

Eine TAVI muss zwingend in Einrichtungen erfolgen, die über eine eigene kardiologische Abteilung sowie eine Herzchirurgie verfügen, um im Falle von Komplikationen schnell chirurgisch reagieren zu können (26).

Die randomisierte PARTNER-Ib-Studie (Placement of Aortic Transcatheter Valves) zeigte bereits 2010 für TAVI einen Überlebensvorteil von 26,8 % im Drei-Jahres-Überleben gegenüber der medikamentösen Standardtherapie einschließlich Ballonvalvuloplastie bei Patienten, die keiner herzchirurgischen Therapie unterzogen werden konnten. Auf dieser Studienlage begann die systemische Einführung der TAVI bei Hochrisikopatienten. Unter den Patienten mit Aortenklappenstenose gibt es etwa ein Drittel, das aufgrund eines altersbedingt erhöhten Operationsrisikos oder aufgrund von Komorbiditäten nicht chirurgisch behandelt werden kann (27).

Im Vorfeld eines Klappenersatzes ist eine genaue Kenntnis der anatomischen Verhältnisse unverzichtbar. Hierbei spielt die Echokardiographie bei der Interventionsplanung eine zentrale Rolle. Beurteilt werden die Morphologie der Aortenklappe (Anzahl der Segel, Ausmaß der Kalzifikationen und der Stenosierung, Vorliegen einer Insuffizienz) und des Aortenrings (Durchmesser und Entfernung zu den Abgängen der Koronararterien). Auch die Hämodynamik der Klappe wird untersucht (u.a. maximale und mittlere Druckgradienten, Klappenöffnungsfläche, maximale Flussgeschwindigkeiten, Schlagvolumen). Zusätzlich werden die Mitralklappe, der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT) und der linke Ventrikel

begutachtet (28). Auch peri- und postoperativ spielt die Echokardiographie eine unverzichtbare Rolle.

### 1.5.1 Indikationsstellung

In der untenstehenden Abbildung ist das Vorgehen zur Indikationsstellung für einen Aortenklappenersatz graphisch dargestellt (vgl. Abb. 2).

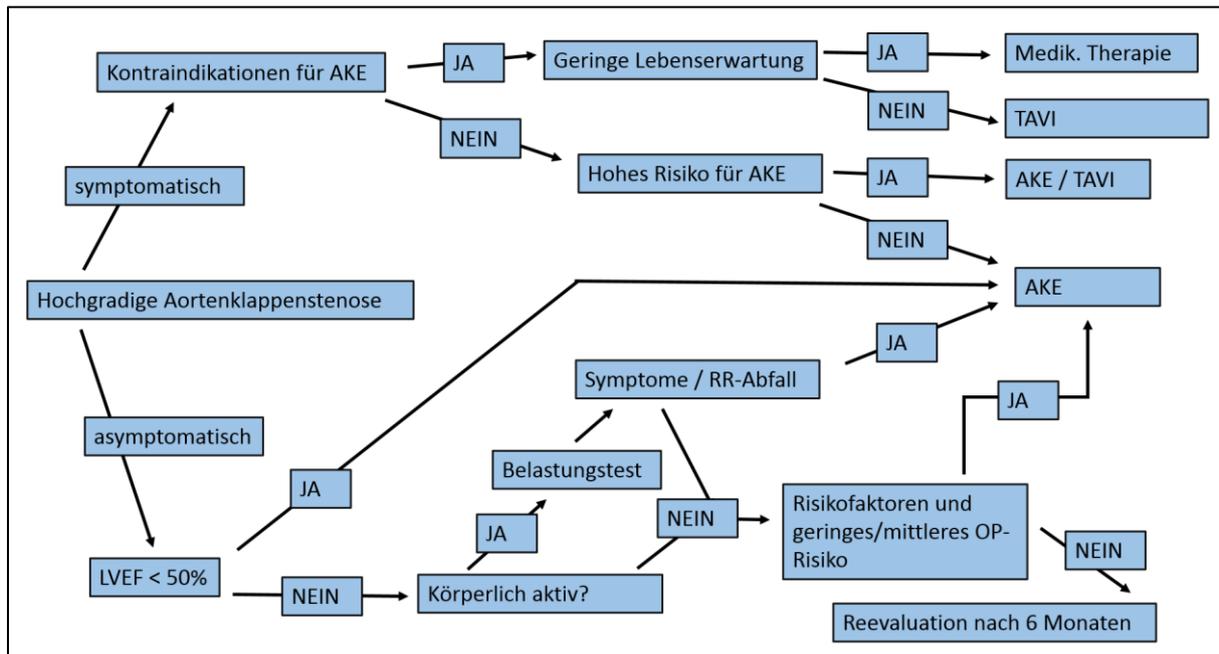


Abb. 2 Schema der Indikationsstellung für einen Aortenklappenersatz, reproduziert nach (16), AKE = Aortenklappenersatz, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

#### 1.5.1.1 Low-Gradient-Aortenklappenstenose

Für die schwere symptomatische *Low-flow-low-gradient* Aortenklappenstenose besteht laut ESC und EACTS (2012, aktualisiert 2017) bei reduzierter EF und erhaltener kontraktile Reserve eine Empfehlung (Grad-I) zu einem Klappenersatz (10). Bei normaler EF kann nach sorgfältiger Bestätigung einer schweren Aortenklappenstenose ebenfalls ein Klappenersatz erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa), dies gilt auch für das Fehlen einer kontraktile Reserve (ebenfalls IIa). Die Lebenserwartung des Patienten sollte bei über einem Jahr liegen (12, 13). Bei Patienten mit pseudoschwerer AS werden eine konservative Therapie und engmaschige Kontrolluntersuchungen empfohlen (10).

### **1.5.1.2 Multidisziplinäre Entscheidungsfindung**

Der chirurgische Aortenklappenersatz eignet sich insbesondere für jüngere Patienten oder solche mit geringem Risikoprofil (EuroSCORE < 10 %, STS < 5 %). Bei Patienten mit hohem Risikoprofil (EuroSCORE  $\geq$  20 %, STS  $\geq$  10 %) oder fortgeschrittenem Alter ( $\geq$  75 Jahre) sollte in der Regel mittels TAVI behandelt werden (10).

Entscheidungen bei Patienten, die keiner Therapie klar zuzuordnen sind, sollten durch ein interdisziplinäres Team aus Chirurgen, Anästhesisten und Kardiologen getroffen werden. Dies wird in den aktuellen Richtlinien der ESC (2017) empfohlen (10). Für eine Entscheidung zur TAVI werden zusätzlich eine erweiterte Risikoabwägung sowie eine Beurteilung der Gesamtprognose des Patienten vorgenommen.

In den Richtlinien für eine TAVI-Empfehlung ist die Erwartung einer Verbesserung der Lebensqualität durch die Behandlung implementiert. Die Lebenserwartung des Patienten sollte auch mit Berücksichtigung von Begleiterkrankungen bei über einem Jahr liegen (26). Patienten mit einer Lebenserwartung von unter einem Jahr sollten bislang lediglich palliativ behandelt werden. Es besteht die Chance, dass Begleiterkrankungen die Lebensqualität und Mortalität des Eingriffs derart beeinflussen, dass auch TAVI für zu riskant befunden wird (29).

### **1.5.1.3 Kontraindikationen TAVI**

Kontraindikationen für eine TAVI sind das Fehlen einer positiven Prognose in Bezug auf die Lebensqualität oder eine geschätzte Lebenserwartung von unter einem Jahr. Zudem sollte sie bei schweren Erkrankungen anderer Klappen, welche selbst nur durch eine chirurgische Intervention behoben werden können nicht als Methode gewählt werden (26). Weitere Kontraindikationen sind eine Endokarditis, starke Verkalkungen im Bereich der aufsteigenden Aorta, ein Aortenringdurchmesser von unter 18 mm bzw. über 29 mm, linksventrikuläre Thromben und eine fehlende Passierbarkeit der Zugangswege zum Herzen (26).

Problematisch speziell für den transpikalen Zugang sind eine schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) und ein erschwerter Zugang zur Herzspitze (26). Das Fehlen eines Herzteams bzw. einer Herzchirurgie am Standort stellt ebenfalls eine absolute Kontraindikation für TAVI dar (s. Tab. 5).

Tab. 5 Übersicht der absoluten Kontraindikationen für TAVI, reproduziert nach den Leitlinien der ESC von 2017 (10).

<b>Absolute Kontraindikationen für TAVI</b>
Fehlen eines Herzteams und einer Herzchirurgie am Standort
Die Angemessenheit der TAVI als Alternative zum AKE wurde nicht vom Herzteam bestätigt
Geschätzte Lebenserwartung unter einem Jahr
Infolge der Begleiterkrankungen erscheint eine Verbesserung der Lebensqualität unwahrscheinlich
Hochgradige primäre Erkrankung einer anderen Herzklappe welche maßgeblich für die Symptomatik des Patienten verantwortlich ist und nur chirurgisch behandelt werden kann
Inadäquate Größe des Aortenannulus
Linksventrikulärer Thrombus
Aktive Endokarditis
Erhöhtes Risiko für eine Obstruktion eines Koronarostiums (asymmetrische Klappenverkalkung, geringer Abstand zwischen Annulus und Koronarostium, kleiner Sinus Valsalva)
Plaques mit beweglichen Thromben in der Aorta ascendens / im Aortenbogen
Für den transfemorale Zugang: unzureichende Zugangsmöglichkeit (Gefäßgröße, Kalzifizierung, Kinking)

Relative Kontraindikation bestehen bei hämodynamisch instabilen Patienten oder solchen mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 20 %. Eine KHK ist derzeit bei 40-75 % aller TAVI Patienten feststellbar und erhöht ebenfalls das Risiko des Eingriffs (30). Besteht hierbei der Bedarf einer Revaskularisierung ist TAVI nicht primär angezeigt. Eine schwere asymmetrische Kalzifikation der Klappensegel beinhaltet ein hohes Risiko für eine paravalvuläre Insuffizienz und sollte präoperativ festgestellt werden (31). Der transapikale Zugangsweg sollte insbesondere bei schweren Lungenerkrankungen und einer fehlenden Zugänglichkeit der linken Herzspitze nicht gewählt werden (s. Tab. 6).

Tab. 6 Relative Kontraindikationen für TAVI laut der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) (16), LVEF = linksventrikuläre Ejektionfraktion, KHK = koronare Herzkrankheit.

Relative Kontraindikationen für TAVI
Bikuspide Aortenklappen
Unbehandelte KHK, die einer Revaskularisierung bedarf
Hämodynamische Instabilität
LVEF < 20 %
Für transapikalen Zugangsweg: schwere Lungenerkrankung, fehlende Zugänglichkeit des linksventrikulären Apex

### 1.5.1.4 Der EuroSCORE

Der EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) dient der Einschätzung des individuellen Operationsrisikos eines Patienten vor herzchirurgischen Eingriffen. Berechnungsgrundlage dazu bilden 17 Faktoren, unterteilt in patientenbezogene Daten (z. B. Geschlecht, Alter), kardiale Erkrankungen, Komorbiditäten sowie operative Risikofaktoren (beispielhaft dargestellt in Abb. 3).

Abb. 3 Programm zur Risikokalkulation mittels EuroSCORE (32).

Es existieren mehrere EuroSCOREs. Der ursprüngliche, additive EuroSCORE (1999) entspricht einer Punktzahl, die sich aus den in der Grafik dargestellten Risikofaktoren

berechnet. Im Laufe der Zeit wurde er vom logistischen EuroSCORE ersetzt, da die ermittelte Mortalität sich als ungenau und tendenziell zu niedrig erwies (33).

Der logistische EuroSCORE (2002) berücksichtigt zusätzlich die gegenseitige Beeinflussung und Potenzierung von Risiken. Angegeben wird die Wahrscheinlichkeit des Patienten während der Operation oder in den folgenden 30 Tagen zu versterben. Auch dieser Hilfswert weist allerdings Schwachstellen auf, da er aufgrund der 2002 noch immer begrenzten Datenlage bspw. Mortalitäten ermittelte, die für chirurgischem Klappenersatz bei Hochrisikopatienten weit über den reell auftretenden lag (34).

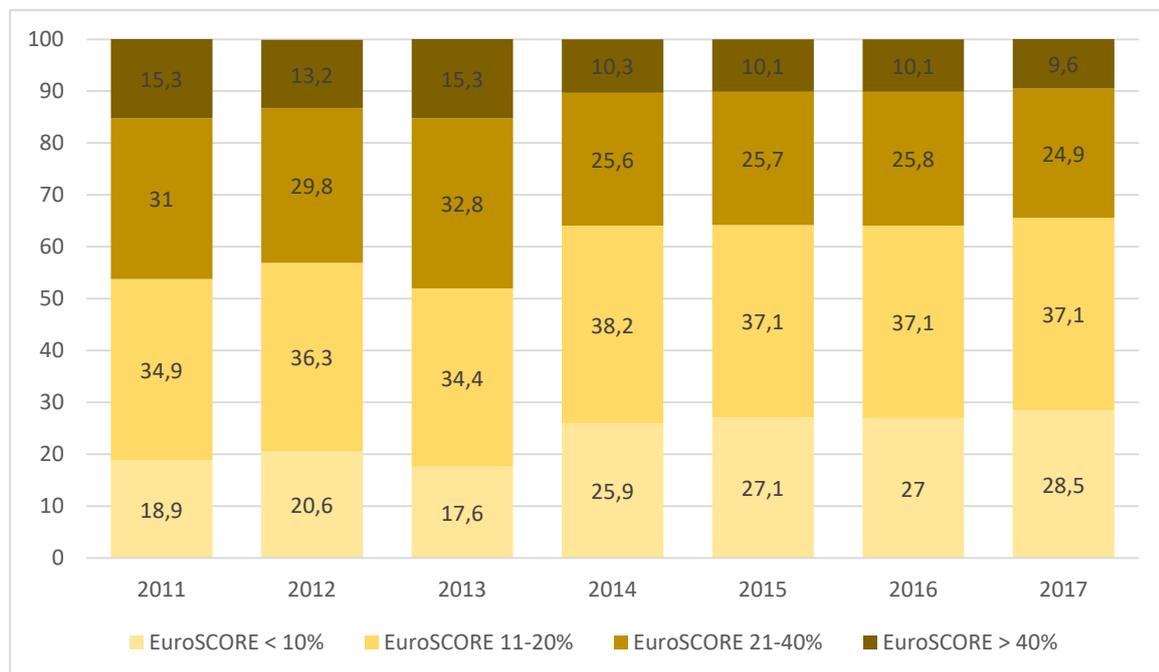


Abb. 4 Entwicklung des Operationsrisikos (logistischen EuroSCOREs) unter TAVI-Patienten in Deutschland zwischen 2011 und 2017, reproduziert nach (35).

Im zeitlichen Verlauf lässt sich anhand des EuroSCOREs ein Trend zu einem zunehmendem TAVI-Einsatz bei geringeren Operationsrisiken erkennen (s. Abb. 4).

Im Jahre 2011 wurde der EuroSCORE II eingeführt, der auf aktualisierte Daten und veränderte Kriterien zurückgreift. Dazu zählen Diabetes mellitus, das NYHA-Stadium, die Mobilität des Patienten sowie das Einfließen der Kreatinin-Clearance statt des Serumkreatinins (106). Aufgrund der zusätzlichen Parameter und der im zeitlichen Verlauf fortgeschrittenen Datenerhebung kann das Operationsrisiko mit ihm präziser geschätzt werden. Die Patienten dieser Arbeit wurden zwischen 2009 und 2011 behandelt, folglich wurde der logistische EuroSCORE I angewendet.

### 1.5.1.5 Weitere Scores

Der STS-Risk-Score erlaubt eine Schätzung des individuellen Risikos für Morbidität und Mortalität nach herzchirurgischen Maßnahmen. Dies geschieht auf der Basis von klinischen und patientenspezifischen Daten. Er ist für Klappenersätze, Bypassoperationen oder einen kombinierten Eingriff anwendbar.

Der *German Aortic Valve Score* entstammt einer großen Menge an Patienten, die 2008 in Deutschland einer chirurgischen AKE (n = 10574) oder TAVI (n = 573) zugeführt wurden. Die Genauigkeit dieses Scores für TAVI Patienten muss sich jedoch noch in der Klinik bestätigen (36).

### 1.5.2 Zugangswege

Es existieren mehrere Techniken, um zum Aortenklappenring vorzudringen. Am häufigsten werden der antegrade transapikale Zugangsweg über die Herzspitze sowie der transfemorale retrograde Zugangsweg gewählt. In den letzten Jahren hinzugekommen sind der transaxilläre und der transaortale (über die Aorta ascendens) Zugangsweg. Der transaxilläre Zugangsweg ersetzt hierbei allmählich den transapikalen. In Bezug auf die Gesamtzahl der durchgeführten TAVI wurde der transfemorale Zugangsweg (91 % der Eingriffe im Jahre 2017) in den letzten Jahren mit Abstand am häufigsten gewählt (siehe Abb. 5).

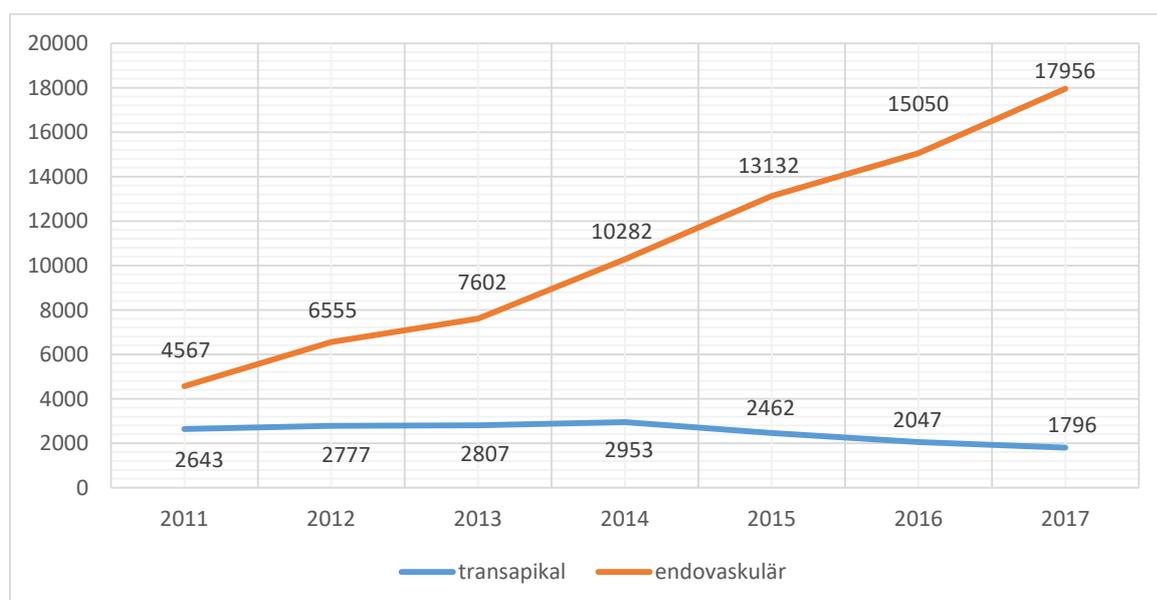


Abb. 5 Anzahl endovaskulär und transapikal durchgeführter TAVI im zeitlichen Verlauf, abgewandelt aus (24).

### 1.5.2.1 Transfemoral

Die transfemorale Route ist die Standardvariante, da sie aufgrund ihrer geringen Invasivität zu einer geringen Komplikationsrate, zu kürzeren Operationszeiten und einer schnelleren Mobilisierung des Patienten führt (37, 38). Die aktuelle Studienlage belegt eine niedrigere Mortalität für den transfemorale Zugang gegenüber dem transapikalen. Der transfemorale Klappenersatz wird in Deutschland im Katheterlabor oder sog. Hybrid-Labor durchgeführt, zusammen durch Herzchirurgen und Kardiologen. Ein transfemorales Vorgehen erlaubt eine vollständig perkutane Behandlung bei bewusstem Patienten, solange die peripheren Gefäße großlumig genug (möglichst über 6 mm) für die Kathetersysteme sind. Es besteht jedoch eine hohe Gefahr für postoperative vaskuläre Komplikationen mit möglichen Dissektionen und Rupturen. Bei ungünstigen anatomischen Verhältnissen, schweren peripheren Gefäßerkrankungen oder starken Gefäßverkalkungen ist der transfemorale Ansatz folglich nicht der ideale (29, 39).

Als Zugang werden in der Regel die Vena femoralis rechts- und linksseitig gewählt. Daraufhin wird eine temporäre Schrittmacherelektrode in den rechten Ventrikel platziert. Es erfolgt die Anlage eines Führungsdrahtes in den linken Ventrikel. Anschließend wird das zur Klappengröße passende Schleusensystem unter Durchleuchtungskontrolle eingebracht.

Nun erfolgt eine Stimulation der Ventrikel auf über 180 Schläge/min (sogenanntes *Rapid Pacing*) zur Reduktion des Herzzeitvolumens und zur Druckminderung im linken Ventrikel.

Dies vereinfacht die Positionierung des Valvuloplastieballons. Im Anschluss wird der klappentragende Katheter vorgeschoben und die Klappenebene der Prothese auf eine Höhe mit dem nativen Aortenklappenring gebracht.

Zur Beurteilung der Klappenfunktion werden die transvalvulären Druckgradienten gemessen sowie eine echokardiografische und angiografische Begutachtung der Klappe insbesondere zum Ausschluss einer potentiellen Insuffizienz durchgeführt. Insuffizienzen sind nicht selten, ihrem Auftreten kann jedoch durch exaktes Ausmessen der Implantationshöhe entgegen gewirkt werden. Zur Korrektur stehen eine Nachdilatation, eine Repositionierung, die Implantation einer weiteren Klappe über der Klappe sowie die chirurgische Klappenoperation zur Verfügung. Aufgrund des relativ hohen Risikos von Herzrhythmusstörungen nach Klappenersatz wird der temporäre Schrittmacher zunächst für 24 - 48 Stunden belassen und der Patient wird telemetrisch überwacht.

### **1.5.2.2 Transapikal**

Für den transapikalen Zugang wird zunächst eine Minithorakotomie im Bereich der Herzspitze durchgeführt. Nach Eröffnung des Perikards wird die Ventrikelspitze punktiert und ein Führungsdraht wird durch die Aortenklappe in die aufsteigende Aorta vorgeschoben. Anschließend wird das Schleusensystem über die Herzspitze eingeführt. Der transapikale Zugang ermöglicht eine kürzere antegrade Strecke zur Klappe und verringert damit das Risiko vaskulärer Komplikationen erheblich. Hauptvorteile des transapikalen Zugangs sind, dass er auch bei einer arteriellen Verschlusskrankheit oder stattgehabter chirurgischer Operation angewendet werden kann, das Zuführsystem besser handhabbar ist und die Prozedur geradliniger ist. Auch bei starken Gefäßverkalkungen stellt er aufgrund des geringeren Risikos einer Plaquemobilisierung eine Alternative zum transfemorale Ansatz dar und wird daher bei Patienten mit einem geringen Gefäßdurchmesser oder Porzellanaorta bevorzugt. Nachteilig können eine potentielle Verletzung des Myokards mit Blutungsfolgen und die Notwendigkeit einer Intubation sein (39). Apikale Blutungen stellen das gefährlichste Risiko dar, werden jedoch aufgrund der zu beobachtenden Lernkurve der Operierenden zunehmend seltener (40). Der transapikale Ersatz kann in genereller Anästhesie im Katheterlabor durchgeführt werden. Er erwies sich teilweise als gleichwertig zum transfemorale Zugang im Hinblick auf perioperative Mortalität, Schlaganfallsrisiko, Schrittmacherbedarf, Aorteninsuffizienz und Blutungskomplikationen. Demgegenüber erwies er sich jedoch in Bezug auf die Gesamtmortalität teilweise als unterlegen, was sich in großen Registern wie SOURCE 1 und 2, FRANCE2 oder UK TAVR zeigte (41). Trotz der genannten Unterschiede ist ein erfahrenes und multidisziplinäres Team aus Kardiologen und Chirurgen meist in der Lage sowohl über den apikalen als auch über den transfemorale Zugangsweg sicher und zuverlässig zu operieren (41).

### **1.5.2.3 Transaxillär**

Zusätzlich etablierte sich in den letzten Jahren der transaxilläre Zugangsweg. Insbesondere im Falle stark verkalkter Bein-/Beckengefäße stellt er eine sinnvolle Alternative dar. Vorteilhaft sind die bessere Handhabung und präzisere Positionierbarkeit des klappentragenden Katheters (durch den kürzeren Zugangsweg) sowie ein geringeres Risiko für Verletzungen der Aortenwand (aufgrund der kürzeren Wegstrecke), eine niedrigere Kontrastmitteldosis und eine geringere Strahlenexposition. Nachteile liegen in der aufwendigeren Freilegung des

Zugangsweges, verlängerter Operationsdauer und dem erhöhten Blutungsrisiko im Bereich der Punktionsstelle.

#### **1.5.2.4 Transaortal**

Im Falle von schweren Gefäßerkrankungen und zusätzlicher Kontraindikation für den transpikalen Zugang bietet sich die transaortale Variante als letzte Alternative. Hierzu wird eine Mini-Sternotomie durchgeführt und die Klappenprothese retrograd über die Aortenklappe geführt.

### **1.5.3 Klappentypen**

#### **1.5.3.1 Verwendete Klappenprothesen**

Grundsätzlich werden die TAVI-Prothesen in selbstexpandierende und mittels Ballon expandierbare Klappen unterteilt. Sie bestehen aus Schweine- oder Rinderperikard und einem Gerüst (Metalllegierung) mit Kunstgewebe. Die beiden in der Charité zwischen 2009 und 2011 verwendeten Klappenprothesen stammen von Edwards SAPIEN und CoreValve. Sie stellen zwei der am häufigsten mittels TAVI implantierten Klappen in diesem Zeitraum dar. Die Stentgerüste, die für die perkutane Implantation verwendet werden sind wesentlich dünner (0,1-0,2 mm) als jene für den chirurgischen Ansatz (1-2 mm). Die Frage, ob darunter die Haltbarkeit leidet, wird aktuell erforscht und soll auch in dieser Arbeit untersucht und thematisiert werden.

Eine Ballondilatation eignet sich vor allem für Patienten mit einer Aortendilatation (> 43 mm), bei einer hohen Gefährdung des Erregungsleitungssystems sowie bei einer horizontal verlaufenden *Aorta ascendens* (42). Eine selbstentfaltende Klappe empfiehlt sich hingegen vor allem bei starken Verkalkungen, einem großen Aortenringdurchmesser, einer stark herabgesetzten LVEF, einer Klappe-in-Klappe-Prozedur sowie einem oval konfigurierten Aortenring (42). Die genaue Kenntnis der anatomischen Gegebenheiten um die Aorten- und Mitralklappe, des Erregungsleitungssystems des Herzens und der Abgänge der Koronargefäße sind hierbei unverzichtbar (43).

Die Klappenprothesen von CoreValve und Edwards Sapiens unterscheiden sich in einigen Punkten, die im Folgenden aufgeführt werden.

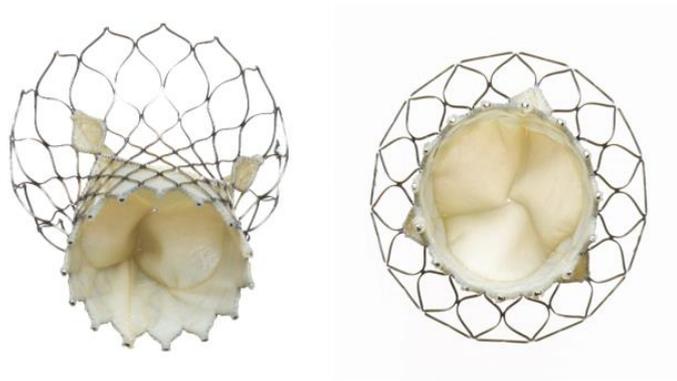


Abb. 6 Darstellung der CoreValve-Prothese (29 mm) von Medtronic.

Die CoreValve Prothese (Medtronic, Minneapolis, USA, s. Abb. 6) ist eine selbstexpandierende Klappe, die insbesondere zur transfemorale Verwendung geeignet ist. Sie ist zusätzlich auch transaxillär und transapikal implantierbar. Die Klappe besteht aus einer dreiblättrigen Herzklappe aus Schweineperikard, welche in einen etwa 5 cm langen Nitinolstent eingenäht ist. Aufgrund ihrer selbstexpandierenden Eigenschaft ist eine Ballondilatation nicht notwendig. Zur Berücksichtigung der anatomischen Unterschiede der Patienten existieren im Durchmesser 23, 26, 29 und 31 mm große Versionen der Herzklappenprothese. Die Klappen werden chemisch (mittels Alpha-Aminoölsäure) behandelt, um eine Kalzifikation zu vermeiden. Das Sicherheitssiegel der *Conformité Européenne* erhielt die CoreValve Prothese 2007.

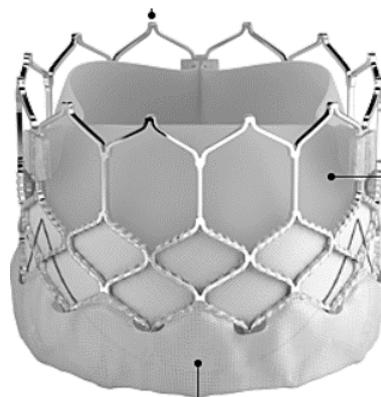


Abb. 7 Darstellung der Edwards SAPIEN XT.

Die Edwards SAPIEN XT (Edwards Lifesciences, Irvine, USA, s. Abb. 7) wird transfemorale oder transapikal implantiert. Sie ist 14-16 mm lang und besteht aus einem Kobalt-Chrom-Stentgerüst sowie einer eingenähten Rinderperikardklappe. Die Prothese wird unter *Rapid Pacing* mithilfe eines Ballons dilatiert. Sie ist in vier Größen verfügbar (20, 23, 26, 29 mm)

(44). Edwards SAPIEN Klappen befinden sich bei korrekter Implantation exakt auf Ebene des Aortenrings, sodass die Anatomie der aufsteigenden Aorta keine größere Rolle spielt. Entscheidend ist bei diesen Prothesen der Abstand zwischen Aortenring und Koronarostien, da bei der Ballondilatation die klappennahen Gefäßabgänge durch Kalk verlegt werden können (45). Empfohlen wird daher ein Mindestabstand zwischen 8 und 10 mm zwischen Aortenring und Ostien.

### 1.5.3.2 Neuere Klappentypen

In den letzten Jahren gab es zudem eine Reihe von Neuentwicklungen. Einige von ihnen werden beispielhaft im Folgenden aufgeführt: Die SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, kommerziell erhältlich) besteht aus einem Kobalt-Chrom-Rahmen und einem bovinen Perikard. Sie wird mittels Ballon expandiert und bei *Rapid Pacing* eingesetzt. Laut Hersteller ist sie insbesondere für Patienten mit Koronargefäßverkalkungen, veränderten anatomischen Verhältnissen und bikuspiden Aortenklappen geeignet (28). Die Evolut (Medtronic, kommerziell erhältlich, s. Abb. 8) besitzt ein auf Schweineperikard basierendes Klappenmaterial und einen selbstexpandierenden Rahmen. Sie ist repositionierbar. Die ideale Position des Ventrikulendes liegt ca. 2-4 mm unterhalb des nativen Annulus. Ein Rapid-Pacing ist für die Implantation nicht erforderlich. Die Klappe ist laut Hersteller insbesondere für Patienten mit vorbestehender Mitralklappenbioprothese geeignet.



Abb. 8 Darstellung der CoreValve Evolut von Medtronic

Die Lotus Edge (Boston Scientific, s. Abb. 9) ist eine selbstexpandierende Klappenprothese. Ein Rapid-Pacing ist nicht erforderlich, jedoch wird bei Positionierung eine gleichzeitige Echokardiographie zur Vermeidung paravalvulärer Leaks empfohlen. Die Klappe kann gegebenenfalls während des Eingriffs mehrmals positioniert werden. Eine Besonderheit der

Klappe ist die besonders verformbare und anpassungsfähigere Fassung. Eine Eignung besteht ebenfalls für bikuspidale Aortenklappen.



Abb. 9 Darstellung der Lotus Edge von Boston Scientific.

Die ACURATE neo (Boston Scientific, s. Abb. 10) besteht aus einem Rahmen mit drei stabilisierenden Bögen und wird unter Ultraschallsicht oberhalb des Annulus positioniert. Sie ist selbstexpandierend und teilweise repositionierbar. Ein Rapid-Pacing ist nicht erforderlich. Die Klappe wurde bereits bei primärer Aortenklappeninsuffizienz genutzt.



Abb. 10 Darstellung der ACURATE neo von Boston Scientific.

Die JenaValve (JenaValve, München, s. Abb. 11) wird ebenfalls echokardiographisch oder angiographisch gestützt ohne Rapid Pacing eingesetzt und ist repositionierbar. Ihr Einsatzgebiet liegt in der primären Aortenklappenstenose und –insuffizienz. Laut Hersteller ist sie insbesondere für Patienten mit Koronargefäßverkalkungen, veränderten anatomischen Verhältnissen und bikuspiden Aortenklappen geeignet.



Abb. 11 Darstellung der JenaValve-Klappenprothese.

#### **1.5.4 Begleitmedikation**

Vor einem Aortenklappenersatz sollten in erster Linie Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen medikamentös behandelt werden. Dies geschieht meist mittels ASS und Betablockern. TAVI-Patienten sollten unterstützend mit Clopidogrel vorbehandelt werden und im Anschluss an den Eingriff einige Monate lang eine Thrombozytenaggregationshemmung mit niedrig dosiertem ASS sowie eine duale Plättchenhemmung oder orale Antikoagulation erhalten, wenn es andere Faktoren wie z. B. Vorhofflimmern erforderlich machen. Zusätzlich sollte eine prophylaktische Antibiose begonnen werden, um bspw. einer Endokarditis vorzubeugen. Patienten mit biologischer Klappenprothese und Vorhofflimmern oder einem erhöhten thromboembolischen Risiko sollten eine lebenslange orale Antikoagulation erhalten.

#### **1.5.5 Komplikationen**

Zwei zentrale Komplikationen bei TAVI sind intraoperativ die Verletzung arterieller Gefäße und postinterventionell eine Störung der atrioventrikulären Leitungsbahnen (AV-Block) mit der Notwendigkeit eines dauerhaften Schrittmachereinsatzes (46). Erregungsleitungsstörungen treten bei Einsatz der CoreValve-Klappe deutlich häufiger als nach chirurgischem Aortenklappenersatz, bei den Edwards SAPIENS Klappe konnte dies bislang nicht festgestellt werden (47). Die Erforderlichkeit eines Schrittmachers wirkte sich in bisherigen Studien jedoch nicht auf die Mortalität aus (48).

Weitere häufige Komplikationen nach TAVI sind Hämatome und Infektionen an der Einstichstelle. Seltene, jedoch schwerwiegendere Komplikationen sind zudem Gefäßabrisse, Medikamentenallergien, Fehlpositionierung der Herzklappenprothese sowie Thromboembolien, welche zu Schlaganfällen und Myokardinfarkten und somit letztlich auch zum Tod führen können.

Tab. 7 Komplikationen unter TAVI und chirurgischem Klappenersatz, reproduziert aus (49).

	<b>TAVI (n = 13246)</b>	<b>Chir. Klappenersatz (n = 9930)</b>
<b>Operationsdauer<sup>1</sup> [min]</b>	81,2 (40;150)	171,2 (105;268)
<b>Intraoperative Komplikationen [%]</b>	7,8	1,1
<b>Davon HRS [%]</b>	2,3	0,2
<b>Davon AI (ab II° in [%])</b>	0,8	0,2
<b>Postoperative Komplikationen:</b>		
<b>Atmungsorgane [%]</b>	7,9	17,3
<b>Re-Thorakotomie [%]</b>	2,3	6,5
<b>SM-Implantation nötig [%]</b>	12,8	2,8
<b>In-Krankenhaus-Mortalität [%]</b>	4,1 (3, 8 <sup>2</sup> ;5, 4 <sup>3</sup> )	2,7
<b>30-Tages-Mortalität [%]</b>	5,6	3,1

<sup>1</sup>angegeben als Mittelwert (5. Perzentile; 95. Perzentile), <sup>2</sup>für endovaskulären Zugang, <sup>3</sup>für transapikalen Zugang, HRS = Herzrhythmusstörung, AI = Aortenklappeninsuffizienz, SM = Schrittmacher

Gegenüber dem chirurgischen Ersatz sind sowohl intraoperative Komplikationen bei TAVI (7,8 % vs. 1,1 %) als auch die 30-Tages-Mortalität erhöht (5,6 % vs. 3,1 %, vgl. Tab. 7).

Neben vaskulären Komplikationen, Vorhofflimmern und einer neuauftretenden Klappeninsuffizienz sind Niereninsuffizienz und Schlaganfälle zusätzliche relevante Komplikationen unter TAVI. Bei etwa 1 % der TAVI-Patienten kommt es in Deutschland zur notfallmäßigen Konversion mit offener Operation, die Mortalität ist hierbei hoch (50).

### 1.5.5.1 Prothesen-Mismatch (Prosthesis-Patient-Mismatch, PPM)

Für den Erfolg der Implantation und Niedrighaltung der Komplikationen sind eine genaue Kenntnis der Anatomie sowie die exakte Ausmessung des Aortenrings unerlässlich. Dies dient unter anderem der Vermeidung eines Ring-Prothesen-Mismatches, der ein häufiges

Problem bei chirurgischem Klappenersatz darstellt, da ein Druckunterschied an der Klappe zu einer erhöhten Linksherzbelastung führt (43).

Zur Einteilung eines PPM berechnet man das Verhältnis von Aortenklappenöffnungsfläche zu Körperoberfläche (*Effective Orifice Area Indexed*, EOAI). Dieses sollte  $\geq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  sein (51). Bei einem EOAI zwischen  $0,65 - 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  spricht man von einem moderaten, unter  $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  von einem schweren PPM (52). Das Auftreten eines PPMs hat einen relevanten Einfluss auf die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten (53).



Abb. 12 Patienten-Prothesen-Mismatch nach TAVI - diese komplexe Diagnose wird hämangiodynamisch gestellt. Im Bild zeigt sich eine transösophageale Aufnahme (TEE) in der langen Achse - mittig im Bild dargestellt ist der für den Patienten zu kleine Prothesenanulus. Ein Mismatch ist teils unvermeidbar bei viel Kalk oder wenn die Klappe nicht aufdehnbar ist. Die weitere echokardiografische Abklärung beinhaltet eine Doppler-Messung mittels CW (continuum wave) oder PW (pulsed wave).

Bei einer zu kleinen Prothese kommt es tendenziell häufiger zu einer paravalvulären Insuffizienz, bei einer zu großen Klappe dagegen eher zu einer inkompletten Expansion der Herzklappe, Flussstörungen und Aortenringrupturen (54).

### 1.5.6 2D-Strain-Echokardiographie

Die 2D-Strain-Echokardiographie ist eine neu entwickelte Technik der Echokardiographie, die unter Verwendung eines Algorithmus durch die Erkennung und Nachverfolgung von spezifischen Bildpixel-Mustern (sog. „Speckle Tracking“) die Messung von Verkürzung und Dehnung in bestimmten Segmenten ermöglicht. Dabei werden Daten zur longitudinalen,

radialen und zirkumferentiellen Verkürzung sowie zum Twisting/Untwisting und einer Torsion als Funktionsparameter der systolischen Funktion des linken Ventrikels erfasst und quantifiziert. In dieser Erhebung erfolgte die Anwendung und Bestimmung des longitudinalen Strains (Verkürzung und Dehnung), da für diese Methode am linken Ventrikel die meisten Untersuchungen zu Normwerten und auch schon erste klinische Daten für andere Krankheitsbilder (Ischämie, Kardiomyopathien, Sportler-Herzen) zu Beginn der Studie vorlagen.

### **1.5.7 Verlaufsuntersuchungen**

Eine umfangreiche Untersuchung sollte idealerweise im postoperativen stationären Aufenthalt, jeweils einen und drei Monate nach TAVI sowie im jährlichen Abstand durchgeführt werden. Hierzu gehören eine allgemeine klinische Untersuchung mit Erfassung der Vitalparameter, der relevanten Laborwerte, Röntgenaufnahmen des Thorax und ein EKG. Außerdem sollte eine TTE (bzw. TEE, falls diese nicht ausreichend scheint oder bspw. bei Verdacht auf Endokarditis) mit Begutachtung der Klappendynamik, aller Klappenparameter und der morphologischen Veränderungen des Herzmuskels erfolgen. Nach fünf Jahren werden generelle jährliche TTE-Kontrollen empfohlen, bei neuen Symptomen, jungen Patienten sowie biologischen Klappen ggf. schon früher.

## **1.6 Fragestellung und Ziel der Studie**

In der Charité Campus Mitte wurden zwischen dem 16.9.2009 und 30.9.2011 insgesamt 124 TAVI-Prozeduren durchgeführt. Hierzu liegen bereits die Verlaufskontrollen kürzerer Zeitspannen vor. Aufgrund der breiten Anwendung und der hohen Zahl an Publikationen sind die kurzzeitigen Behandlungsergebnisse der TAVI mittlerweile relativ gut untersucht. Da das Verfahren jedoch immer noch jung ist, gab es bis vor kurzem nur wenige Langzeitdaten über den Verlauf und die Haltbarkeit der Herzklappenprothesen.

Dabei stehen hämodynamische Basisparameter wie die maximalen und mittleren transvalvulären Druckgradienten, die Flussgeschwindigkeit über der Klappe sowie die Aortenklappenöffnungsflächen (EOA) im Vordergrund. Die Parameter der linksventrikulären Kontraktionsfähigkeit (EF und globale longitudinale Strains) drei Jahre nach TAVI, relevante

Begleiterkrankungen sowie klinische Untersuchungsergebnisse werden ebenfalls berücksichtigt.

Ziel dieser Studie ist die Beantwortung der folgenden Fragen:

- Wie hoch ist die Langzeitmortalität?
- Wie verändern sich Klappenöffnungsfläche, Druckgradienten und Flussgeschwindigkeiten?
- Wie verändern sich klinische Parameter?
- Wie verändern sich die Parameter des globalen longitudinalen Strains?
- Gibt es Unterschiede hinsichtlich der beiden verwendeten Klappentypen?
- Wie schneidet TAVI langfristig verglichen mit dem chirurgischen Klappenersatz ab?
- Gibt es Hinweise auf eine Degeneration der Klappen?

## **2 Patienten und Methoden**

Dieser Arbeit liegt eine monozentrische prospektive Studie zugrunde (78). Im Zeitraum von 16.9.2009 bis 30.9.2011 wurden an der Charité Campus Mitte insgesamt 124 Patienten mittels TAVI behandelt. Die hämodynamischen Parameter sowie die klinischen Beschwerden dieses Kollektivs wurden im Verlauf nach jeweils sieben Tagen, einem Monat, einem Jahr sowie drei Jahren erfasst. Alle Patienten wurden vor der Prozedur über Ablauf, Dauer, mögliche Komplikationen und Risiken aufgeklärt. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der klinisch indizierten Nachsorgeuntersuchungen. Eine schriftliche Einwilligung zum Einschluss wurde von sämtlichen Patienten eingeholt. Eine Zustimmung der Ethikkommission der Charité liegt vor.

### **2.1.1 Einschlusskriterien und Patientencharakteristika**

Es wurden Hochrisikopatienten mit symptomatischer, schwerer Aortenklappenstenose, die nach TAVI drei Jahre lang im *Follow-Up* untersucht werden sollten, in die der Arbeit zugrunde liegenden Studie einbezogen. Einschlusskriterien waren dabei eine schwere Aortenklappenstenose (indexed EOA  $< 0,8 \text{ cm}^2$ ) sowie eine Einstufung als Hochrisikostatus für einen chirurgischen Aortenklappenersatz, welche durch ein perioperatives Mortalitätsrisiko von über 15 % definiert wurde.

### **2.2 Echokardiographie**

Die Echokardiographie stellt die Standarduntersuchung zur Beurteilung der Aortenklappenstenose dar, insbesondere in Bezug auf Hämodynamik, Stenierungsgrad und Prognose. Vor dem Eingriff wurden alle Patienten mittels transthorakaler (TTE) und transösophagealer Echokardiographie (TEE) untersucht (beispielhaft dargestellt in Abb. 13), im Drei-Jahres-*Follow-Up* erfolgte dann eine weitere TTE.

Diese Untersuchung umfasste die Bestimmung der mittleren und maximalen transvalvulären Druckgradienten, die Messung des Doppler Velocity Index (DVI), der Aortenklappenöffnungsfläche (EOA) mithilfe der Kontinuitätsgleichung sowie der geometrischen Öffnungsfläche mithilfe der Planimetrie.

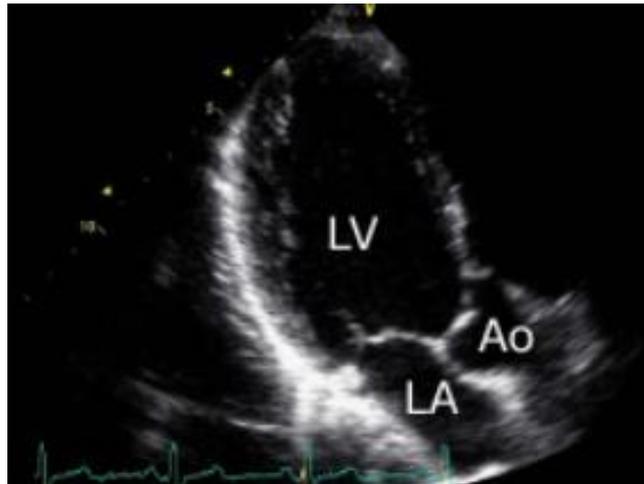


Abb. 13 Ultraschalluntersuchung mittels TTE im Dreikammerblick, dargestellt sind der linke Vorhof (LA), der linke Ventrikel (LV) und die abgangsnah Aorta (Ao).

### **2.2.1 Transthorakale Echokardiografie (TTE)**

Die transthorakale Echokardiographie in diesem Patientenkollektiv wurde jeweils von erfahrenen Kardiologen und nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie sowie den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie durchgeführt. Die Patienten wurden dabei mit den Vivid 7® Dimension oder Vivid E9 Sonografiegeräten (Firma General Electric Medical Systems, Horton, Norwegen) in Linksseitenlage untersucht (55).

Die Auswertung der Daten wurde mit EchoPac-PC™ Version 3.0 durchgeführt. Die Bestimmung des longitudinalen Strains in allen linksventrikulären Segmenten und des globalen longitudinalen Strains (GLS) für den linken Ventrikel erfolgte an der Echo-Pac Workstation.

Die Blutflussgeschwindigkeit über der Aortenklappe konnte mittels Continuous Wave Doppler (CW) bestimmt werden, die Flussgeschwindigkeit im linken Ausflusstrakt (LVOT) wurde mithilfe des Pulse Wave Doppler (PW) gemessen.

### **2.2.2 Transösophageale Echokardiografie (TEE)**

Die transösophageale Echokardiographie wird in der Regel vor einer TAVI ergänzend zur transthorakalen Echokardiographie durchgeführt, um ein möglichst genaues Bild über die Beschaffenheit der Klappen zu erlangen.

Hierbei wird auch der Anulusdurchmesser bestimmt, aus dessen Höhe sich die Größe der eingebauten Herzklappenprothese ableitet. Ebenfalls kann durch Planimetrie die Aortenklappenöffnungsfläche ermittelt werden und eine genaue Messung des LVOTs

stattfinden. Die TEE eignet sich teilweise besser zur Beurteilung der Funktion einer Klappenprothese als zu der einer nativen Klappe.

## **2.3 Echokardiographische Parameter**

Zur Erfassung und funktionellen Beurteilung der Klappenfunktion über den Zeitraum von drei Jahren wurde eine Vielzahl von echokardiographischen Parametern erhoben. Wichtige prognostische Informationen lieferten hierbei insbesondere die Klappenöffnungsfläche, die mittleren Druckgradienten sowie die maximale Flussgeschwindigkeit. Die Bestimmung dieser Parameter wird nachfolgend im Einzelnen erläutert.

### **2.3.1 Transvalvuläre Druckgradienten**

Die Druckgradienten über der Aortenklappe dienen der Beurteilung des Schweregrades einer Aortenklappenstenose. Dies geschieht im apikalen Längsschnitt (modifizierter Vierkammerblick, im sog. „Fünfkammerblick“ oder in der langen apikalen Achse) mittels *continuous-wave*-Doppler (CW-Doppler). Der maximale Druckgradient ( $\Delta P$ ) über der Aortenklappe wurde durch Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit ( $V$ ) über der Klappe und Anwendung der modifizierten Bernouilli-Gleichung ( $\Delta P=4xV^2$ ) erhoben. Analog dazu wurde der mittlere Druckgradient ermittelt. Die Druckgradienten sind flussabhängig. Notwendig zur Beurteilung des Schweregrades einer Stenose ist die Einbeziehung der Auswurfraction der linken Herzkammer und die Bestimmung des Schlagvolumens durch Messungen mit *pulsed-wave*-Doppler (PW-Doppler) im linksventrikulären Ausflusstrakt, da bei einer höheren Ejektionsfraction und vor allem bei höherem Schlagvolumen ein höherer Druckgradient zu erwarten ist.

Nach einem Aortenklappenersatz können hohe Druckgradienten auch in einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts begründet sein. Doppler und Echokardiographie ermöglichen hier die Unterscheidung zwischen obstruktiven und nicht-obstruktiven Geschehnissen (56).

### 2.3.2 Aortenklappenöffnungsfläche

Die Aortenklappenöffnungsfläche (EOA) wird mithilfe der Kontinuitätsgleichung bestimmt. Die Blutflüsse im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und im Bereich der stenosierten Klappenöffnung sind gleich. Hierdurch lässt sich die Aortenklappenöffnungsfläche bestimmen (s. Abb. 14).

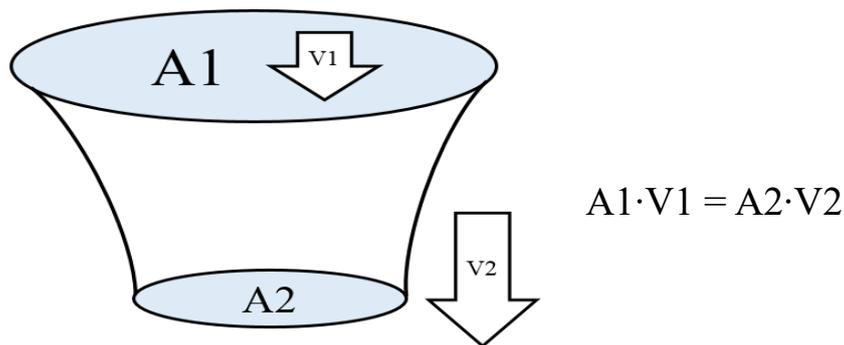


Abb. 14 Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche. Erläuterung: A2 = Aortenklappenöffnungsfläche, V2 = Geschwindigkeitsintegral über der Aortenklappe, A1 = Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflusstrakts, V1 = Geschwindigkeitsintegral des LVOT.

Mittels Dreisatz lässt sich so die Öffnungsfläche der Aortenklappe (A2) isolieren:

$$A2 = \frac{\pi \left( \frac{LVOT}{2} \right)^2 \cdot V1}{V2}$$

Dies setzt eine Bestimmung der systolischen Flussgeschwindigkeiten über der Aortenklappe und des LVOT voraus.

Zusätzlich muss der Querschnitt des LVOT ausgemessen werden. Der LVOT wird in der Mitte der Systole parasternal in der langen Achse bestimmt. Gemessen wird von der inneren Wand zur inneren Wand der Gegenseite, idealerweise parallel und in ca. 1 mm Entfernung zur Aortenklappe und unter Verwendung der Zoomfunktion (s. Abb. 15).

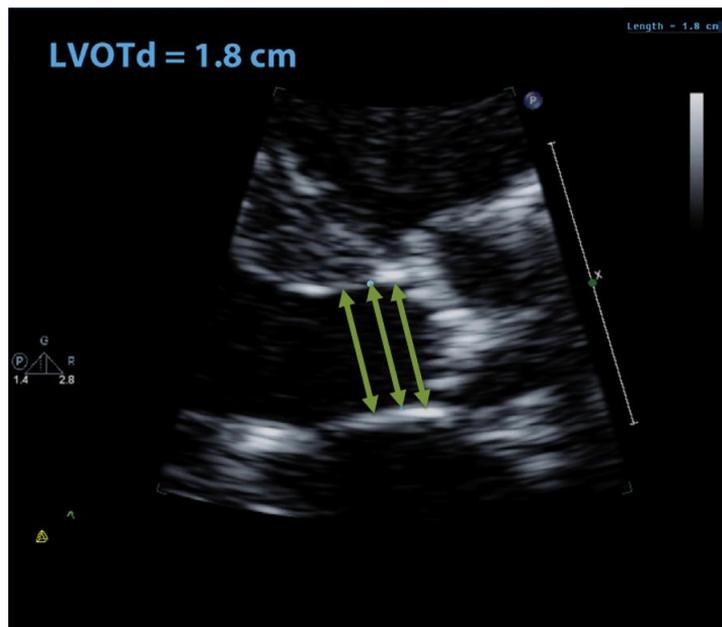


Abb. 15 Vermessung des LVOT (11).

In der Regel lässt sich die Berechnung der Kontinuitätsgleichung direkt mithilfe des Ultraschallgeräts durchführen. Als Grenzwert für die schwere Aortenklappenstenose gilt eine Aortenklappenöffnungsfläche  $< 1,0 \text{ cm}^2$ . Die Aortenklappenöffnungsfläche (EOA) ist jedoch immer im Verhältnis zur Körpergröße des Patienten zu betrachten. Hierzu kann zusätzlich das Verhältnis aus Öffnungsfläche und Körperoberfläche (EOAI) genutzt werden (57).

Die Aortenklappenöffnungsfläche ist aufgrund ihrer relativen Unabhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit ein gut geeigneter Parameter zur Einschätzung der Klappenfunktion.

### 2.3.3 Maximale Flussgeschwindigkeit

Die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe ist der stärkste klinische Prädiktor für das klinische Outcome. Sie erhöht sich mit dem Grad der Stenose und kann direkt mittels Doppler und Echokardiographie ermittelt werden. Dies sollte zur Verringerung von Messfehlern in mehreren Ebenen geschehen. Die maximale Flussgeschwindigkeit sollte bei normaler kardialer Auswurfleistung jedoch nicht über  $4 \text{ m/s}$  liegen (16). Das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (*Velocity Time Integral* = VTI) beschreibt das Integral aller Flussgeschwindigkeiten über der Klappe. Während der Klappenöffnung misst der Doppler alle Geschwindigkeiten über dem eingestellten Bereich (CW) oder mittels PW.

### 2.3.3.1 Doppler velocity index (DVI)

Der DVI entspricht dem Verhältnis der Flussgeschwindigkeiten proximal der Aortenklappe und dem über der Aortenklappe. Er wird mittels Echokardiographie aus deren Geschwindigkeitsintegralen bestimmt, kann alternativ auch aus den Spitzengeschwindigkeiten berechnet werden. Der DVI wird eingesetzt, wenn eine genaue Messung des LVOT nicht möglich ist. Ein DVI < 0,25 ist in der Regel ein Zeichen für eine signifikante Stenose. Ähnlich wie die EOA kann er möglichst flussunabhängige Werte liefern.

Berechnung der DVI:

$$DVI = V_{LVOT} / V_{Klappe}$$

### 2.3.4 Ejektionsfraktion und Schlagvolumen

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) entspricht dem prozentualen Anteil des Blutes der linken Herzkammer, der während einer Herzaktion ausgeworfen wird. Sie wird näherungsweise computergestützt bei der Echokardiographie bestimmt. Eine Ejektionsfraktion > 55 % gilt als normal. Von einer hochgradigen Einschränkung der EF spricht man ab einer Auswurfleistung von < 35 %. Das Schlagvolumen (SV) berechnet sich jeweils aus dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) und der Fläche ( $A_{LVOT}$ ) des linksventrikulären Ausflusstrakts.

$$SV = VTI_{LVOT} \cdot A_{LVOT}$$

Der Schlagvolumenindex (SVI) entspricht dem Verhältnis des Schlagvolumens zur Körperoberfläche. Die Körperoberfläche (A in m<sup>2</sup>) lässt sich beispielsweise nach der Dubois-Formel mithilfe von Körpergröße (h in cm) und Körpergewicht (w in kg) berechnen:

$$A = 0,007184 \cdot h^{0,725} \cdot w^{0,425}$$

Das Schlagvolumen SV wird mittels PW-Ultraschall bestimmt. Der Schlagvolumenindex beträgt etwa 40 bis 60 ml/m<sup>2</sup>.

### **2.3.5 Klappeninsuffizienz**

Eine höhergradige Aortenklappeninsuffizienz ging in bisherigen Studien (bspw. PARTNER 1) meist mit einer Erhöhung der Langzeitmortalität einher (58). Folglich stellt ihre Beurteilung einen Teil der TAVI-Nachsorge dar. Feststellung und Beurteilung erfolgten ebenfalls mittels farbkodierter Duplexsonografie. Dies ermöglichte eine nichtinvasive Beobachtung im Verlauf.

Die Abstufung reicht dabei sowohl für die Aortenklappeninsuffizienz als auch für die Mitralklappeninsuffizienz von “keine” (0) über “geringfügige” (1) und “mittelgradige” (2) bis hin zu “hochgradige” Insuffizienz (3). Der Vorteil der Echokardiographie liegt in der möglichen Differenzierung der Insuffizienz zwischen valvulär (die Klappe betreffend) und paravalvulär (neben der Klappe).

### **2.3.6 Analyse der longitudinalen Strains (Speckle Tracking Analyse)**

Das Speckle Tracking bzw. Strain Imaging (Deformationsanalyse) ist ein Bildgebungsverfahren, mithilfe dessen sich Bewegungen im linken Vorhof und Ventrikel analysieren lassen. Dabei wird ein Ultraschallbild durch Interferenzen zufällig auftretender Streuechos erzeugt. Im Herzgewebe werden mehrere Messpunkte markiert, deren Bewegung verfolgt werden kann, sodass Bewegungen des Myokards aufgezeichnet werden können. Durch dieses Verfahren lassen sich insbesondere die Bewegungsfähigkeit und Kontraktionsfähigkeit des linken Vorhofs und der linken Kammer und des rechten Ventrikels beurteilen.

Die Darstellung des Myokards ist hierbei in longitudinaler, radialer sowie zirkumferentieller Richtung möglich. Auch Torsions- und Rotationsbewegungen können so erfasst werden.

Aufgrund seiner hohen räumlichen Auflösung ermöglicht das Speckle Tracking eine deutliche diagnostische Zusatzinformation bei der Echokardiographie. Verwendet wurden zweidimensionale Bilder aus dem Herzultraschall im Vierkammerblick, welche mit einer Frequenz von 60 – 80 Bildern pro Sekunde abgespeichert und offline mittels EchoPac (GE Vingmed, Horton, Norwegen) digital ausgewertet wurden. Hieraus wurde die longitudinale Verkürzung der einzelnen Abschnitte bestimmt. Die zirkumferentiellen und radialen Strainwerte wurden in dieser Arbeit hingegen nicht bestimmt.

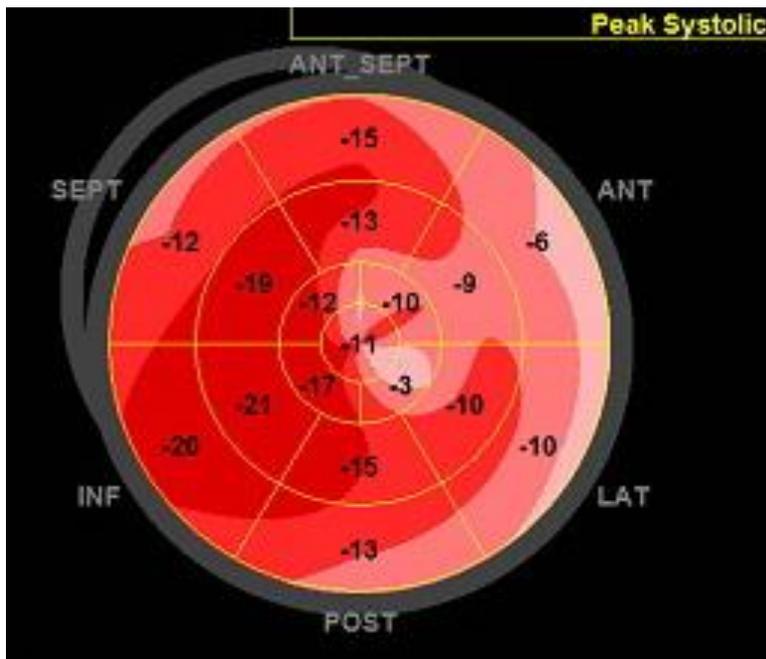


Abb. 16: Grafische Darstellung einer Ultraschalluntersuchung mittels Speckle Tracking. Die Zahlen entsprechen der prozentualen longitudinalen Verkürzung des entsprechenden Wandabschnittes

Die grafische Auswertung dieser Daten ist für einen Patienten beispielhaft in Abb. 16 (s. oben) dargestellt. Fadenkreuzförmig angeordnet werden die einzelnen Segmente des Myokards angezeigt. In der Mitte befindet sich hierbei die Herzspitze (Apex), an den Rändern jeweils die Herzbasis. Der linke Ventrikel wird unterteilt in das anteriore (ANT), laterale (LAT), posteriore (POST), das inferiore (INF), das septale (SEPT) sowie das vordere ans Septum grenzende (ANT\_SEPT) Myokard.

Für jeden dieser Bereiche lässt sich nun mittels Speckle Tracking einzeln die prozentuale longitudinale Verkürzung des Myokards abschätzen. In der dargestellten Grafik (Abb. 16) zeigt sich für die inferioren Myokardanteile die stärkste Verkürzung. Zusätzlich wurde für jeden Patienten die globale longitudinale Verkürzung (*global longitudinal strain, GLS*) als Mittelwert aus den einzelnen Segmentmessungen bestimmt.

## 2.4 Abfrage des subjektiven Wohlbefindens

Um neben den objektiven, „harten“ Kriterien auch die subjektiven Erfahrungen der Patienten in die Gesamtbeurteilung einfließen zu lassen, wurden den Patienten drei Jahre nach der Implantation zwei Fragebögen ausgehändigt, auf denen sie zunächst selbst ihre körperliche Befindlichkeit einschätzen sollten und im Anschluss die relative Veränderung im Vergleich

zum Zeitpunkt vor der Operation. Dabei wurde ein vereinfachter Fragebogen verwendet und auf eine gute Verständlichkeit der benutzten Begriffe geachtet (s. Abb. 17).

Charité - TAVI - Patientenfragebogen	Bitte kreuzen Sie hier Ihre aktuellen Beschwerden an!				
Aktuelle Beschwerden	keine	leicht	mittel	stark	sehr stark
Beeinträchtigung allg. Wohlbefinden					
Fehlende Mobilität					
Körperliche Erschöpfung					
Schwächegefühl/Muskelkraftabnahme					
Müdigkeit					
Herzrasen					
Brustschmerz / Engegefühl					
Schwindel					
Kreislaufzusammenbruch					
Luftnot / Kurzatmigkeit (in Ruhe)					
Luftnot / Kurzatmigkeit (Belastung)					

Abb. 17 Patientenfragebogen zum Befinden drei Jahre nach TAVI (zusätzlich eingeschlossen wurde ein ähnlicher Fragebogen zur Veränderung der subjektiven Beschwerden).

## 2.5 Evaluation von Begleiterkrankungen

Vor dem Eingriff sowie zu jeder Kontrolluntersuchung im *Follow-Up* wurde eine Einschätzung der Schwere der jeweils vorliegenden Herzinsuffizienz der Patienten anhand der NYHA-Klassifikation vorgenommen (s. Abb. 18).

Klassifizierung der Leistungseinschränkung nach der New York Heart Association (NYHA)	
<b>I</b>	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Dyspnoe oder Palpitationen.
<b>II</b>	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung führt zu Erschöpfung, Dyspnoe oder Palpitationen.
<b>III</b>	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Leichte körperliche Belastung führt zu Erschöpfung, Dyspnoe oder Palpitationen.
<b>IV</b>	Symptome bereits in Ruhe. Jede körperliche Belastung führt zu einer Verstärkung der Beschwerden

Abb. 18 NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz (Stand: Februar 2020), reproduziert nach (1).

Hierbei wurden zusätzlich Begleiterkrankungen abgefragt oder aus anamnestischen Daten entnommen. Dazu zählten:

- koronare Herzkrankheit (KHK)
- vorherige Angina-Pectoris-Symptomatik
- Schrittmachereinsatz
- Vorliegen einer arteriellen Hypertonie
- Mitralklappeninsuffizienz
- COPD bzw. eine pulmonale Hypertonie
- anamnestische Synkopen
- Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselstörungen (z.B. Hyperlipoproteinämie)
- anamnestische Schlaganfälle oder Transitorische ischämische Attacken (TIA)
- stattgehabte Bypassoperationen oder Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit
- chronische Niereninsuffizienz

Zusätzlich wurden Gewicht und Größe und der daraus resultierende Body-Mass-Index (BMI) bestimmt. Es wurde ein EKG angefertigt zur Feststellung von Herzrhythmusstörungen, bei denen insbesondere das häufig durch TAVI ausgelöste Vorhofflimmern im Blickpunkt stand. Die erhobenen Drei-Jahresdaten wurden dann mit den Baseline-Daten und den Sieben-Tages-*Follow-Up*-Daten verglichen.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Als statistische Größen wurden Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Die jeweiligen Signifikanzen wurden aufgrund der geringen Größe der Kohorte vornehmlich über nichtparametrische Tests (Chi-Quadrat-Test, Wilcoxon-Test) ermittelt. Hierzu wurde das Programm IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, USA) verwendet. Die Ergebnisse werden im Folgenden entweder als Median oder Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Als signifikant eingestuft wurden alle Ergebnisse mit einem p-Wert  $< 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

Von den 124 in die Studie einbezogenen Patienten schied ein erheblicher Teil im Verlauf der folgenden drei Jahre aus den *Follow-Up*-Untersuchungen aus (s. Abb. 19).

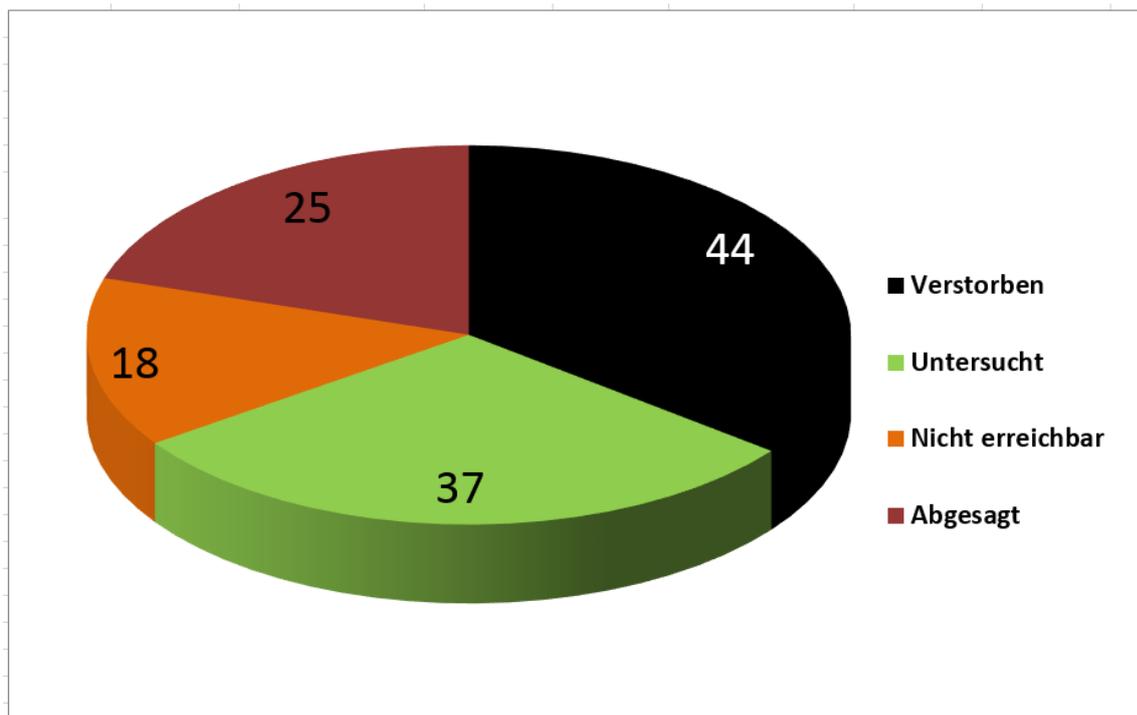


Abb. 19 *Follow-Up*-Untersuchungen mit 124 eingeschlossenen Patienten.

44 Patienten waren im beschriebenen Zeitraum bereits verstorben. 25 Patienten konnten kontaktiert werden, lehnten jedoch weitere Untersuchungen ab oder waren nicht in der Lage, diese wahrzunehmen. Eine Gruppe von 18 Patienten konnte nicht kontaktiert werden, teilweise aufgrund nicht mehr aktueller Kontaktdaten.

Die übrigen 37 Patienten erschienen zu den Drei-Jahres-*Follow-Up*-Untersuchungen und wurden umfangreich untersucht.

Tab. 8 Klappentypen und zeitlicher Abstand zum Ausgangszeitpunkt (Mittelwert  $\pm$  SA).

	<b>Gesamt</b>	<b>CoreValve</b>		<b>Edwards Sapien</b>	
<b>n [%]</b>	37 (100)	28 (75,7)		9 (24,3)	
		26 mm	29 mm	23 mm	26 mm
		13 (35,1)	15 (40,6)	3 (8,1)	6 (16,2)
<b>Alter in Jahren</b>	75,8 $\pm$ 8,7	76,0 $\pm$ 9,8		75,4 $\pm$ 4,2	
<b>männlich, n [%]</b>	19 (51,4)	13 (46,6)		6 (66,7)	
<b>Zeit zwischen Implantation und Untersuchung in Tagen</b>	1251 $\pm$ 201	1271 $\pm$ 192 (zwischen 1001 und 1673)		1192 $\pm$ 230 (zwischen 984 und 1638)	

Die einbestellten Patienten wurden zwischen dem 4.4.2014 und 25.9.2014 untersucht. Der zeitliche Abstand zur *Follow-Up*-Untersuchung betrug 1251  $\pm$  201 Tage nach TAVI. Die Patienten waren zum Ausgangszeitpunkt etwa 75,8 ( $\pm$  8,7) Jahre alt (s. Tab. 8 Klappentypen und zeitlicher Abstand zum Ausgangszeitpunkt (Mittelwert  $\pm$  SA)).

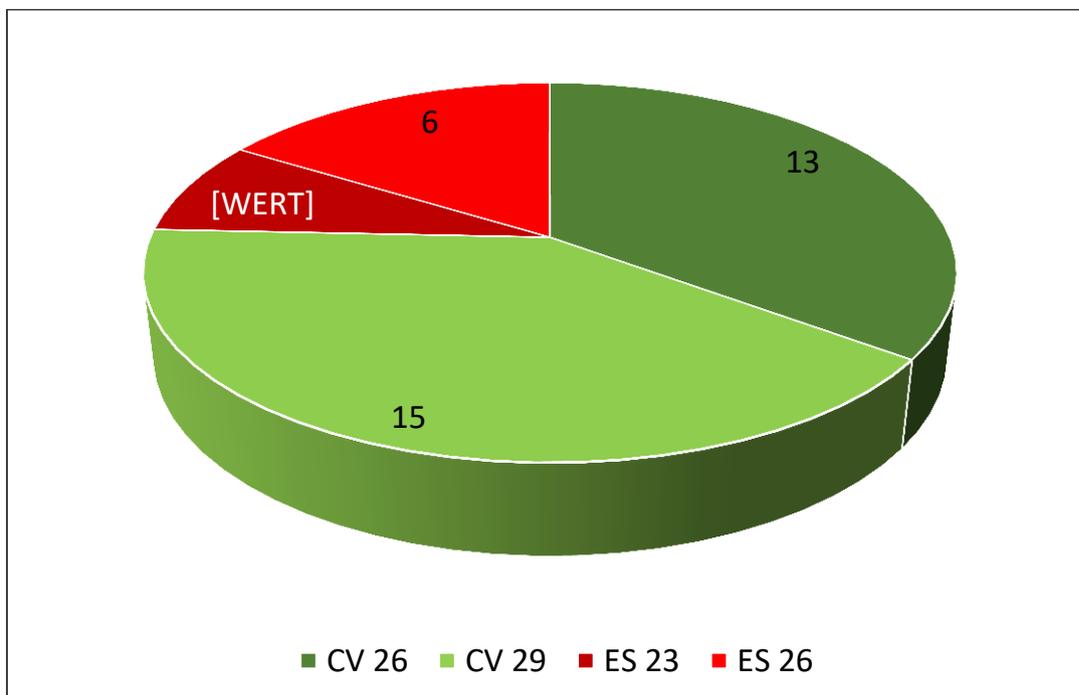


Abb. 20 In Kohorte verwendete Klappentypen (CV = CoreValve, ES = Edwards SAPIENS, Zahl entspricht Klappendurchmesser in mm).

Die verwendeten Klappen kamen von den Herstellern Edwards SAPIEN (n= 9; 24,3 %) und CoreValve (n = 28; 75,6 %). Hierbei wurden jeweils mehrere Klappendurchmesser benutzt (s. Abb. 20). Zwei Implantationen (5,4 %) erfolgten über einen transapikalen Zugangsweg. Zu den wesentlichen Komorbiditäten zählten bei ihnen eine arterielle Hypertonie, eine koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, COPD und das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie.

Tab. 9 Komorbiditäten der Kohorte (n = 37).

	<b>n</b>	<b>%</b>
Koronare Herzkrankheit, n [%]	19	51,4 %
Arterielle Hypertonie, n [%]	34	91,9 %
Diabetes mellitus, n [%]	13	35,1 %
COPD, n [%]	7	18,9 %
Pulmonale Hypertonie, n [%]	16	43,2 %

Eine Auflistung der Basisparameter zum Ausgangszeitpunkt findet sich in der untenstehenden Tab. 10.

Tab. 10 Echokardiographische Basisparameter nach TAVI zum Ausgangszeitpunkt (Vmax = maximale Flussgeschwindigkeit, DG = Druckgradient, EOA = Aortenklappenöffnungsfläche, EOAI = Index der Aortenklappenöffnungsfläche, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SVI = Schlagvolumenindex).

	<b>Gesamt</b> (n = 37)	<b>CoreValve</b> (n = 28)	<b>Edwards Sapien</b> (n = 9)
<b>Vmax [m/s]</b>	4,4 ± 0,8	4,5 ± 0,7	4,0 ± 0,9
<b>Mittlerer DG [mmHg]</b>	46,5 ± 17,0	48,2 ± 17,3	40,0 ± 15,4
<b>EOA [cm<sup>2</sup>]</b>	0,79 ± 0,19	0,80 ± 0,2	0,75 ± 0,17
<b>EOAI [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]</b>	0,41 ± 0,12	0,43 ± 0,1	0,35 ± 0,16
<b>LVEF [%]</b>	53,1 ± 12,8	53,3 ± 13,4	52,1 ± 11,0
<b>Schlagvolumen [ml]</b>	80,8 ± 25,7	86,0 ± 25,9	61,9 ± 13,3
<b>SVI [ml/m<sup>2</sup>]</b>	40,5 ± 15,2	44,4 ± 13,9	28,4 ± 12,8

Die erhobenen Drei-Jahresdaten wurden jeweils verglichen mit den direkt nach dem perkutanen Klappeneinsatz ermittelten. Die zur Beurteilung einer potentiellen Degeneration der Klappenprothesen relevanten Parameter sind im Nachfolgenden im Einzelnen aufgeführt.

### 3.1 Basisdaten

Tab. 11 Basisdaten vor TAVI. Ergebnisse angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SA (BMI = Body mass index, BSA = body surface area).

Aortenklappenprothese	Total
<i>n</i> [%]	37 (100 %)
Alter in Jahren	75,8 $\pm$ 8,7
männlich, <i>n</i> [%]	19 (51,4 %)
Transapikaler Zugang, <i>n</i> [%]	2 (5,4 %)
Logistischer EuroSCORE [%]	13,1 $\pm$ 10,7
Körperlänge [cm]	168,6 $\pm$ 8,7
Gewicht [kg]	75,9 $\pm$ 18,4
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,5 $\pm$ 5,3
BSA [m <sup>2</sup> ]	1,9 $\pm$ 0,3

Tab. 12 Echokardiographische Daten vor TAVI. Die Ergebnisse wurden angegeben als Mittelwert  $\pm$  SA (Vmax = maximale Flussgeschwindigkeit, DG = Druckgradient, EOA = Aortenklappenöffnungsfläche, EOAI = Index der Aortenklappenöffnungsfläche, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SVI = Schlagvolumenindex, DVI = Doppler velocity index, AI = Aortenklappeninsuffizienz, \*Die Prozentangaben beziehen sich nur auf diejenigen Patienten, deren Daten erhoben werden konnten).

Aortenklappenprothesen	Gesamt	
<i>n</i>	37	
Abstand der Untersuchung zu TAVI [Tage]	34 $\pm$ 27	
LVEF [%]	54,4 $\pm$ 14,1	
Herzfrequenz [Schläge/min]	69,5 $\pm$ 15,0	
Schlagvolumen [ml]	75,6 $\pm$ 25,1	
SVI [ml/m <sup>2</sup> ]	36,9 $\pm$ 15,7	
Vmax [m/s]	3,97 $\pm$ 0,77	
Max. syst. DG [mmHg]	79,6 $\pm$ 27,8	
Mittlerer syst. DG [mmHg]	46,8 $\pm$ 16,8	
EOA [cm <sup>2</sup> ]	0,76 $\pm$ 0,19	
EOAI [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	0,39 $\pm$ 0,14	
DVI	0,23 $\pm$ 0,07	
AI <i>n</i> [%*]	Keine	3 (8,3)
	Leichte	21 (58,3)
	Moderate	11 (30,6)
	Schwere	1 (2,8)
	Fehlende Daten	1

Tab. 13 Dopplerhämodynamik und EOA nach eingesetztem Prothesentyp - Daten angegeben als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. (EOA: effective orifice area/Aortenklappenöffnungsfläche, EOAI = Index der Aortenklappenöffnungsfläche, DVI: Doppler velocity index)

<b>Aortenklappenprothesen</b>	<b>Gesamt</b>	
<i>n</i>	37	
<b>Untersuchung</b>	Baseline	3 Jahre
<b>Max. Flussgeschwindigkeit [m/s]</b>	2,02 $\pm$ 0,48	1,99 $\pm$ 0,52
<b>Max. systolischer Druckgradient [mmHg]</b>	18,9 $\pm$ 9,1	15,2 $\pm$ 9,3
<b>Mittlerer systolischer Druckgradient, (mmHg)</b>	9,7 $\pm$ 4,5	9,6 $\pm$ 5,6
<b>EOA [cm<sup>2</sup>]</b>	1,7 $\pm$ 0,47	1,95 $\pm$ 0,48
<b>EOAI [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]</b>	0,95 $\pm$ 0,38	1,00 $\pm$ 0,33
<b>DVI</b>	0,56 $\pm$ 0,13	0,52 $\pm$ 0,20

Tab. 14 Echokardiographische Charakteristika nach TAVI. Ergebnisse wurden angegeben als Mittelwert  $\pm$  SA, nur die Untersuchung direkt nach Implantation wurde als Median  $\pm$  SA angegeben. LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HF = Herzfrequenz, SV = Schlagvolumen, SVI = Schlagvolumenindex, AI = Aortenklappeninsuffizienz.

<b>Aortenklappenprothesen</b>		<b>Gesamt</b>	
<i>n</i>		37	
Untersuchung		Baseline	3 Jahre
Zeit nach Implantation in Tagen		10,6 $\pm$ 19,2	1251 $\pm$ 201
LVEF [%]		54,9 $\pm$ 11,9	56,2 $\pm$ 9,9
HF [Schläge/min]		72,1 $\pm$ 11,2	69,8 $\pm$ 10,9
SV [ml]		76,71 $\pm$ 26,2	83,9 $\pm$ 25,2
SVI [ml/m <sup>2</sup> ]		39,7 $\pm$ 13,6	45,0 $\pm$ 15,1
AI <i>n</i> [%]	Keine	12 (32,4)	16 (43,2)
	Leichte	14 (37,8)	18 (48,6)
	Moderate	8 (21,6)	1 (2,7)
	Schwere	1 (2,7)	0

### 3.2 Aortenklappenöffnungsfläche (EOA)

Die durchschnittliche Aortenklappenöffnungsfläche betrug nach drei Jahren  $1,95 \pm 0,48 \text{ cm}^2$  gegenüber  $1,7 \pm 0,47 \text{ cm}^2$  mit  $p = 0,007$  nach einer Woche.

Nachdem sie ins Verhältnis zur Körperoberfläche des jeweiligen Patienten gesetzt wurde (EOAI), betrug sie  $1,00 \pm 0,33 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  gegenüber  $0,95 \pm 0,38 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ .

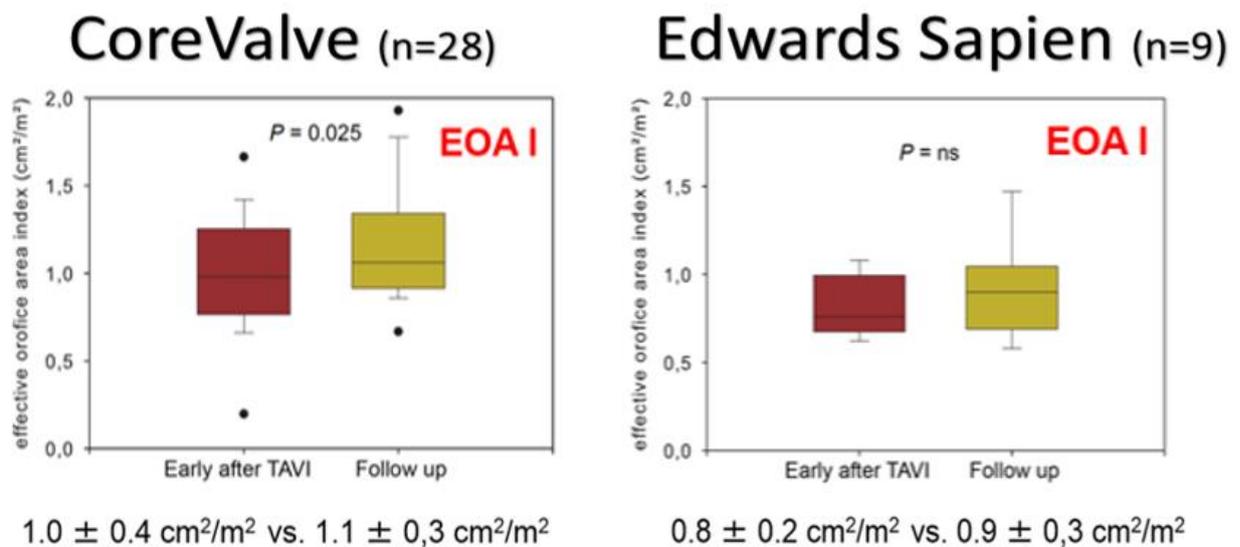


Abb. 21 Die Aortenklappenöffnungsfläche (bezogen auf die Körperoberfläche) nach einer Woche bzw. drei Jahren bei den jeweiligen Herstellern.

### 3.3 Flusgeschwindigkeiten und Druckgradienten

Die Spitzengeschwindigkeit in der Systole sank im Median aller Klappenprothesen auf  $1,96 \pm 0,52 \text{ m/s}$  (gegenüber  $2,14 \pm 0,50 \text{ m/s}$  mit  $p=0,008$ . Bei Unterteilung nach Hersteller ergaben sich dabei für die EdwardsSAPIEN Prothesen etwas höhere Geschwindigkeiten (s. Abb. 22).

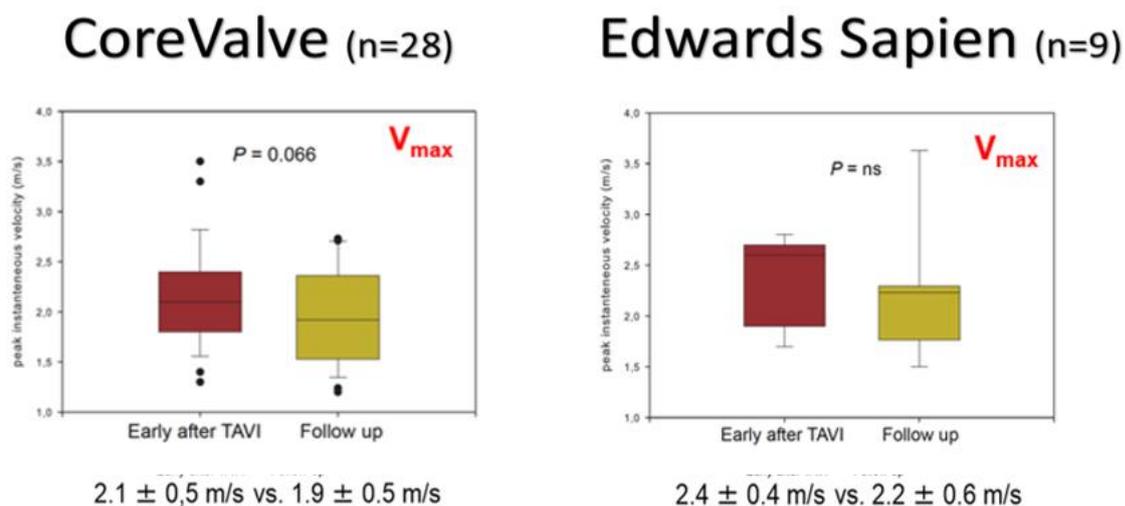


Abb. 22 Die systolischen Flusgeschwindigkeiten nach einer Woche bzw. drei Jahren bei den jeweiligen Herstellern.

Der maximale systolische Druckgradient lag bei  $15,2 \pm 9,3$  mmHg (gegenüber  $18,9 \pm 9,1$  mmHg,  $p=0,022$ ) der mittlere Druckgradient betrug  $8,5 \pm 5,5$  mmHg (gegenüber  $11,0 \pm 5,4$  mmHg,  $p=0,067$ ).

### 3.4 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und SVI

Der SVI und die LVEF stiegen im Drei-Jahresverlauf insgesamt leicht an. Die LVEF betrug drei Jahre nach TAVI  $60,0 \pm 9,8$  gegenüber  $58,5 \pm 11,8$  % ( $p < 0,001$ ) und der SVI  $41,8 \pm 15,1$  gegenüber  $40,9 \pm 13,6$  (Ergebnisse angegeben als Median  $\pm$  SA). Im Median verbesserten sich hierbei insbesondere die Edwards SAPIEN Klappen (s. Abb. 23)

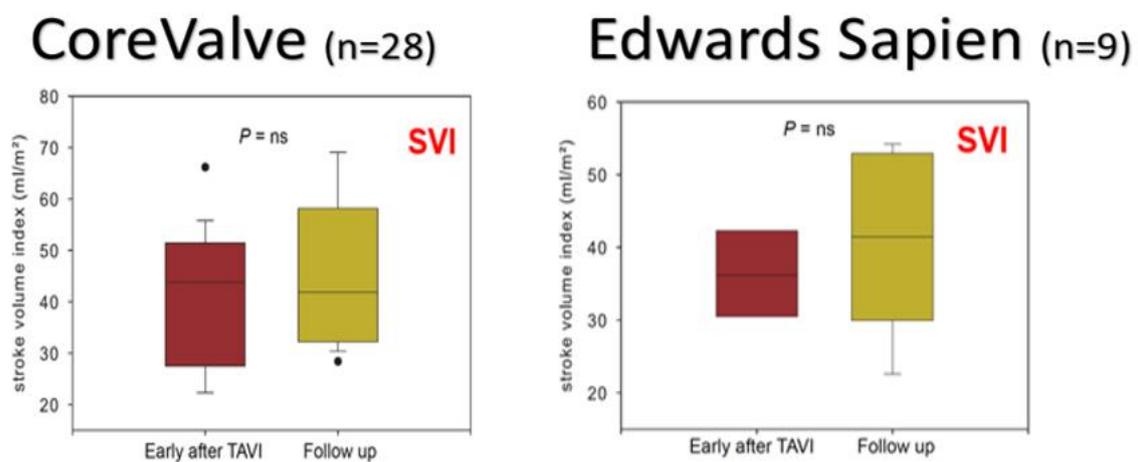


Abb. 23 Schlagvolumenindizes nach einer Woche bzw. drei Jahren bei den jeweiligen Herstellern.

### 3.5 Aortenklappeninsuffizienz

Tab. 15 Häufigkeit einer Aortenklappeninsuffizienz im zeitlichen Verlauf.

Aortenklappeninsuffizienz		Vor TAVI	Baseline	3 Jahre
<i>n</i>		37	37	37
Gesamt (Anteil unter ausgewerteten Daten)	Keine	3 (8,3 %)	12 (34,3 %)	16 (45,7 %)
	Leichte	21 (58,3 %)	14 (40 %)	18 (51,4 %)
	Moderate	11 (29,7 %)	8 (22,9 %)	1 (2,9 %)
	Schwere	1 (2,7 %)	1 (2,9 %)	0
	k. Angabe	1	2	2

Die Anzahl und Ausprägung der Aortenklappeninsuffizienz zeigt sich im zeitlichen Verlauf insgesamt rückläufig (s. Tab. 17). Im Vergleich zur *Follow-Up*-Untersuchung nach einem Jahr zeigt sich im Drei-Jahres-Zeitraum eine signifikante Abnahme für die

Aortenklappeninsuffizienz ( $p = 0,04$ ). Nur bei einem einzigen Patienten konnte nach drei Jahren eine mehr als geringgradige Insuffizienz festgestellt werden (grafische Darstellung in Abb. 24).

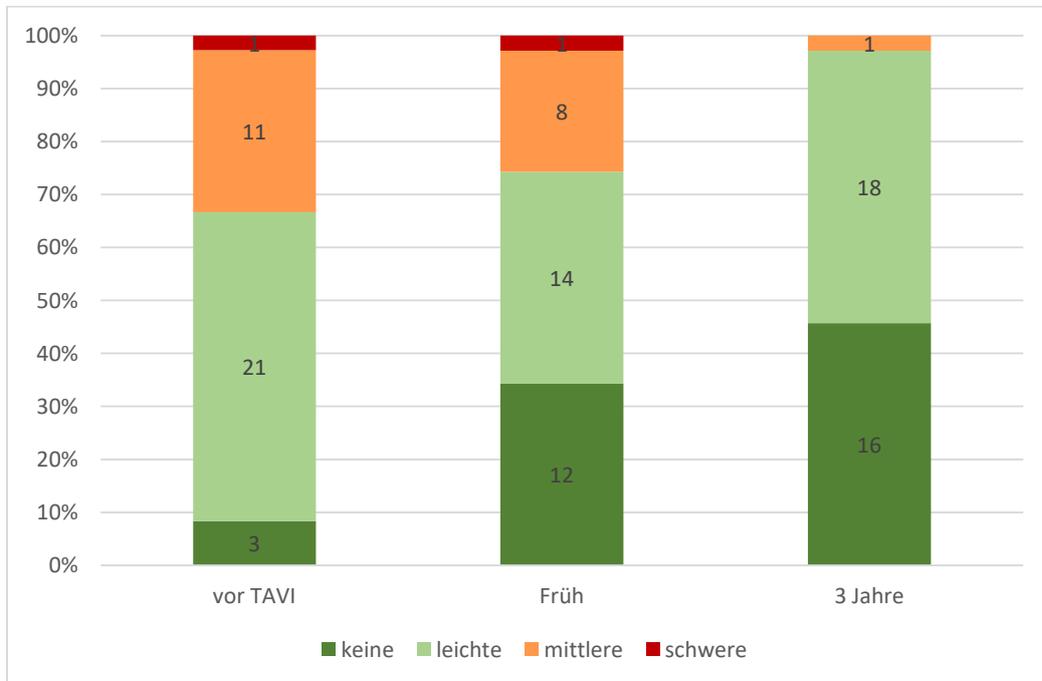


Abb. 24 Prävalenz einer Aortenklappeninsuffizienz in [%] zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

### 3.5.1 Unterscheidung nach Klappentypen (Edwards vs. CoreValve)

Die CoreValve-Klappen schnitten in diesem kleinen Kollektiv etwas schlechter ab, es wurden nach drei Jahren mehr leichte Insuffizienzen festgestellt (50% gegenüber 44% bei Edwards Sapien). Die einzige moderate Aortenklappeninsuffizienz betraf ebenfalls eine CoreValve-Klappe.

Tab. 16 Aortenklappeninsuffizienz vor TAVI (nach Klappenhersteller).

Aortenklappenprothese		Edwards Sapien 23 mm Edwards Sapien 26 mm	CoreValve 26 mm CoreValve 29 mm	Gesamt
<i>n</i>		9	28	37
AI <i>n</i> [%]	Keine	0 (0)	3 (10,7)	3 (10,8)
	Leichte	5 (62,5)	16 (57,1)	21 (56,8)
	Moderate	3 (37,5)	8 (28,6)	11 (29,7)
	Schwere	0 (0)	1 (3,6)	1 (2,7)

Tab. 17 Aortenklappeninsuffizienz zu drei Zeitpunkten nach TAVI (nach Klappenhersteller).

Aortenklappenprothese		Edwards Sapien 23 mm Edwards Sapien 26 mm			CoreValve 26 mm CoreValve 29 mm			Gesamt		
<i>n</i>		9			28			37		
Examination		Baseline	1 Jahr	3 Jahre	Baseline	1 Jahr	3 Jahre	Baseline	1 Jahr	3 Jahre
AI <i>n</i> [%]	Keine	2 (22,2)	0 (0)	4 (44,4)	10 (35,7)	9 (32,1)	12 (42,9)	12 (32,4)	9 (24,3)	16 (43,2)
	Leichte	4 (44,4)	3 (33,3)	4 (44,4)	10 (35,7)	8 (28,6)	14 (50,0)	14 (37,8)	11 (29,7)	18 (48,6)
	Moderate	1 (11,1)	2 (22,2)	0 (0)	7 (25,0)	3 (10,7)	1 (3,6)	8 (21,6)	5 (13,5)	1 (2,7)
	Schwere	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)

### 3.6 Mitralklappeninsuffizienz

Bei der Mehrheit der Untersuchten wurde nach drei Jahren eine leichte Klappeninsuffizienz festgestellt, eine schwere Insuffizienz konnte postoperativ bereits im ersten *Follow-Up* nicht nachgewiesen werden und wurde auch nach drei Jahren nicht festgestellt. 16 der 35 Patienten mit CoreValve-Klappen zeigten nach drei Jahren keine Insuffizienz (42,9 %). Dieser Wert liegt niedriger als für die SAPIENS-Klappen (3 von 9 Patienten bzw. 33 %). Nach drei Jahren zeigte sich eine geringe, jedoch signifikante Abnahme der Häufigkeit einer Mitralklappeninsuffizienz ( $p = 0,039$ ) im Vergleich zur Basisuntersuchung (s. Abb. 25).

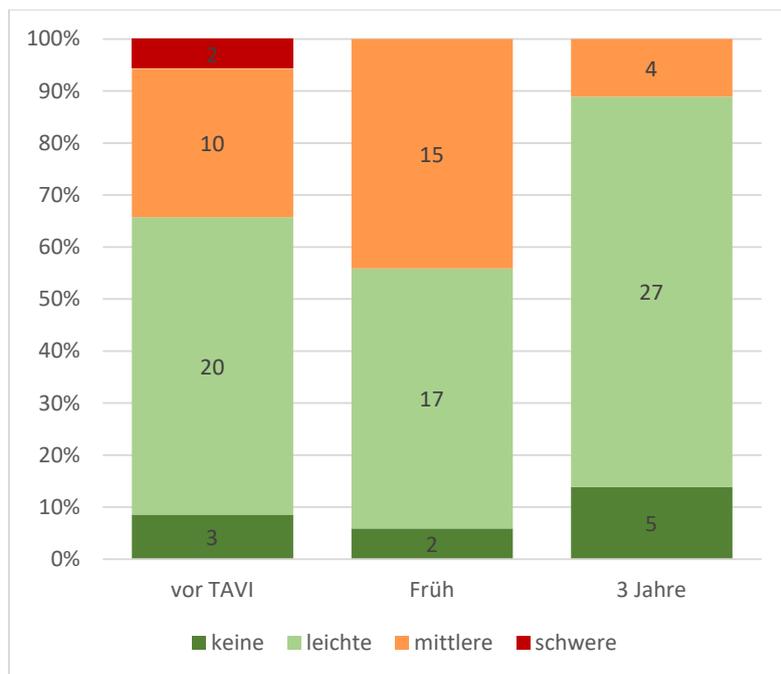


Abb. 25 Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz [in %] zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

### 3.7 Schrittmacher-Versorgung nach TAVI

Tab. 18 Schrittmacher-Versorgung nach TAVI (Gesamt und in Abhängigkeit vom Klappentyp).

Klappentyp	SM bereits vor TAVI	SM 3 Jahre nach TAVI	Gesamtzahl Klappenprothesen
CoreValve 26	3	4	13
CoreValve 29	1	5	15
EdwardsSAPIEN 23	1	1	3
EdwardsSAPIEN 26	1	3	6
<b>Gesamt [%]</b>	6 (16,2)	13 (35,1)	37 (100)

Bei 6 (16,2 %) der insgesamt 37 Patienten wurden bereits vor TAVI Schrittmacher implantiert (s. Tab. 18). Im Drei-Jahres-Follow-Up wurden bei weiteren sieben Patienten Schrittmacher eingesetzt, die Zahl erhöhte sich somit auf 13 von 37 Patienten (35,1 %). Soweit dies bei der kleinen Kohorte beurteilbar ist, zeigte sich bei größerem Klappendurchmesser eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Implantation eines Schrittmachers im Verlauf.

### 3.8 Herzinsuffizienz

Im zeitlichen Verlauf der Nachuntersuchungen kam es in Bezug auf die NYHA-Stadien nach einer kurzfristigen, deutlichen Verbesserung im langfristigen Verlauf zu einer weitgehenden Befundkonstanz (s. Tab. 19). Wie in der folgenden Tabelle erkennbar, wurde zu allen

Untersuchungszeitpunkten nach TAVI mehr als die Hälfte der Patienten NYHA-Stadium 2 zugeteilt.

Tab. 19 Herzinsuffizienz anhand des NYHA-Stadiums.

NYHA-Stadium		Vor TAVI	3 Monate	1 Jahr	3 Jahre
<i>n</i>		36	32	35	35
<b>Gesamt</b> (Anteil der ausgewerteten Daten)	1	2 (5,6 %)	10 (31,3 %)	10 (28,5 %)	10 (34,3 %)
	2	4 (11,1 %)	18 (56,3 %)	21 (60,0 %)	18 (51,4 %)
	3	29 (80,6 %)	4 (12,5 %)	4 (11,4 %)	5 (14,3 %)
	4	1 (2,8 %)	0	0	0

### 3.9 Fragebögen zu subjektiven Beschwerden

Analog zu den Ergebnissen aus den Ultraschalluntersuchungen und den Basisparametern zeigte sich bei der Beurteilung der Patientenfragebögen drei Jahre nach TAVI überwiegend ein Erhalt der positiven Ergebnisse nach TAVI.

#### 3.9.1 Beurteilung des Allgemeinzustandes

Drei Jahre nach Intervention beschreiben 27 der 32 Patienten, die den Patientenfragebogen vollständig ausgefüllt haben, Beeinträchtigungen ihres allgemeinen Wohlbefindens, sieben davon als „stark“ oder „sehr stark“. Eine Mehrheit von 24 Patienten beschreibt hier jedoch eine Verbesserung seit TAVI (s. Tab. 20).

Tab. 20 Beeinträchtigung des allgemeinen Wohlbefindens (links: absolut, rechts: Veränderung zum präoperativen Zustand).

Keine	5 (15,6 %)	Stark verbessert	11 (34,4 %)
Leichte	13 (40,6 %)	Verbessert	13 (40,6 %)
Mittlere	7 (21,8 %)	Gleich	7 (21,8 %)
Starke	5 (15,6 %)	Verschlechtert	0
Sehr starke	2 (6,3 %)	Stark verschlechtert	1 (3,1 %)

### 3.9.2 Einschränkung der körperlichen Mobilität

In ihrer körperlichen Mobilität fühlen sich zwar 30 von 32 Patienten eingeschränkt, acht davon sogar „stark“ oder „sehr stark“, im zeitlichen Vergleich beschreiben 17 Patienten seit der Implantation jedoch eine Befundverbesserung, während drei eine Verschlechterung beschreiben (s. Tab. 21).

Tab. 21 Einschränkung der körperlichen Mobilität (links: absolut, rechts: Veränderung zum präoperativen Zustand).

Keine	2 (6,3 %)	Stark verbessert	2 (6,3 %)
Leichte	8 (25,0 %)	Verbessert	15 (46,9 %)
Mittlere	14 (43,8 %)	Gleich	12 (37,5 %)
Starke	6 (18,8 %)	Verschlechtert	2 (6,3 %)
Sehr starke	2 (6,3 %)	Stark verschlechtert	1 (3,1 %)

### 3.9.3 Körperliche Erschöpfbarkeit

Körperlich erschöpflich fühlen sich insgesamt 30 der 32 Patienten, 24 davon beschreiben diese Problematik als mindestens mittelgradig, sieben sogar als stark oder sehr stark (s. Tab. 22).

Tab. 22 Körperliche Erschöpfbarkeit (links: absolut, rechts: Veränderung zur Voruntersuchung).

Keine	2 (6,3 %)	Stark verbessert	2 (6,3 %)
Leichte	6 (18,8 %)	Verbessert	20 (62,5 %)
Mittlere	17 (53,1 %)	Gleich	7 (21,9 %)
Starke	6 (18,8 %)	Verschlechtert	3 (9,4 %)
Sehr stark	1 (3,1 %)	Stark verschlechtert	0

### 3.9.4 Angina Pectoris (Brustenge)

Eine Angina-Pectoris-Symptomatik beschrieben nach drei Jahren insgesamt 15 der 32 Befragten, allerdings nur in einem Fall als stark (s. Tab. 23). Bei einer Mehrheit von 20 (62,5 %) Patienten hatten sich die Beschwerden durch TAVI auch nach 3 Jahren noch unverändert gebessert.

Tab. 23 Brustenge/Angina Pectoris (links: absolut, rechts: Veränderung zur Voruntersuchung).

Keine	17 (53,1 %)	Stark verbessert	7 (21,9 %)
Leichte	10 (31,25 %)	Verbessert	13 (40,6 %)
Mittlere	4 (12,5 %)	Gleich	10 (31,25 %)
Starke	1 (3,1 %)	Verschlechtert	2 (6,3 %)
Sehr stark	0	Stark verschlechtert	0

### 3.9.5 Schwindel

Schwindelgefühle beschreiben 23 der 32 Patienten, drei davon empfinden diese als „stark“ oder „sehr stark“. Im Vergleichszeitraum kam es bei 10 Patienten zu einer Verringerung, bei sechs jedoch auch zu einer Verschlimmerung dieser Symptome (s. Tab. 24).

Tab. 24 Schwindel (links: absolut, rechts: Veränderung zur Voruntersuchung).

Keine	9 (28,1 %)	Stark verbessert	5 (15,6 %)
Leichte	14 (43,8 %)	Verbessert	5 (15,6 %)
Mittlere	6 (18,8 %)	Gleich	16 (50,0 %)
Starke	1 (3,1 %)	Verschlechtert	5 (15,6 %)
Sehr Starke	2 (6,3 %)	Stark Verschlechtert	1 (3,1 %)

### 3.9.6 Luftnot/Kurzatmigkeit in Ruhe

Das Gefühl von Luftnot bzw. Kurzatmigkeit in Ruhe wurde nach drei Jahren von 18 der 32 Patienten. In diesem Zeitraum beschrieben insgesamt 19 Patienten eine Verbesserung (s. Tab. 25).

Tab. 25 Luftnot/Kurzatmigkeit in Ruhe (links: absolut, rechts: Veränderung zur Voruntersuchung).

Keine	14 (43,8 %)	Stark verbessert	4 (12,5 %)
Leichte	13 (40,6 %)	Verbessert	15 (46,9 %)
Mittlere	4 (12,5 %)	Gleich	12 (37,5 %)
Starke	1 (3,1 %)	Verschlechtert	1 (3,1 %)
Sehr starke	0	Stark verschlechtert	0

### 3.9.7 Luftnot/Kurzatmigkeit bei Belastung

Luftnot oder Kurzatmigkeit bei körperlicher Belastung beschreiben 30 der 32 Patienten. Im Verlauf empfanden 20 eine Linderung der Beschwerden, bei vier verschlimmerten sie sich (s. Tab. 26).

Tab. 26 Luftnot/Kurzatmigkeit bei Belastung (links: absolut, rechts: Veränderung zur Voruntersuchung).

Keine	2 (6,3 %)	Stark verbessert	4 (12,5 %)
Leichte	11 (34,4 %)	Verbessert	16 (50,0 %)
Mittlere	9 (28,1 %)	Gleich	8 (25,0 %)
Starke	10 (31,3 %)	Verschlechtert	3 (9,4 %)
Sehr starke	0	Stark verschlechtert	1 (3,1 %)

### 3.9.8 Beinödeme

Beinödeme, ein mögliches Symptom einer Linksherzinsuffizienz, traten bei 22 (68,8 %) der Patienten auf, allerdings zumeist leicht. Bei 65,6 % der Befragten blieb diese Symptomatik unverändert (s. Tab. 27).

Tab. 27 Beinödeme (links: absolut, rechts: Veränderung zur Voruntersuchung).

Keine	10 (31,3 %)	Stark verbessert	2 (6,3 %)
Leichte	16 (50,0 %)	Verbessert	6 (18,8 %)
Mäßige	5 (15,6 %)	Gleich	21 (65,6 %)
Ausgeprägte	1 (3,1 %)	Verschlechtert	1 (3,1 %)
Stark ausgeprägte	0	Stark verschlechtert	2 (6,3 %)

### 3.10 Messung der globalen longitudinalen *Strains*

Für die Messungen der longitudinalen *Strains* zeigt sich im Verlauf in diesem Patientenkollektiv eine leichte, jedoch signifikante Verbesserung der Kontraktionsfähigkeit des linken Ventrikels (s. Tab. 28). In allen Segmenten zeigen sich hierbei Verbesserungen im einstelligen Prozentbereich. Die größten Verbesserungen zeigten sich dabei in den mediolateralen ( $-16,4 \pm 4,9$  gegenüber  $-9,9 \pm 7,8$ ) und basolateralen Segmenten ( $-15,2 \pm 5,8$  gegenüber  $-8,1 \pm 8,0$ ).

Tab. 28 Globale longitudinale *Strains* des linken Ventrikels drei Jahre nach TAVI. Die angegebenen negativen Werte entsprechen der prozentualen Verkürzung des jeweiligen Segmentes.

Segment	Baseline (Mittelwert $\pm$ SA)	Follow-Up	Signifikanz ( $p < 0,05$ , Wilcoxon)
Basal Inferior	$-14,9 \pm 5,1$	$-16,9 \pm 5,6$	0,136
Medial Inferior	$-14,5 \pm 5,7$	$-18,0 \pm 5,2$	0,012
Apikal Inferior	$-16,2 \pm 8,6$	$-17,9 \pm 8,9$	0,097
Apikal Anterior	$-14,9 \pm 10,1$	$-17,6 \pm 11,8$	0,055
Medial Anterior	$-11,8 \pm 7,6$	$-15,4 \pm 8,9$	0,126
Basal Anterior	$-11,2 \pm 6,3$	$-14,8 \pm 5,7$	0,003
Basal Posterior	$-10,5 \pm 7,9$	$-14,5 \pm 7,6$	0,017
Medial Posterior	$-12,3 \pm 5,5$	$-15,6 \pm 6,6$	0,010
Apikal Posterior	$-13,2 \pm 6,8$	$-15,5 \pm 6,3$	0,162
Apikal Anterior Septal	$-13,8 \pm 8,3$	$-17,7 \pm 6,5$	0,110
Medial Anterior Septal	$-14,3 \pm 6,3$	$-16,8 \pm 5,6$	0,072
Basal Anterior Septal	$-11,8 \pm 6,3$	$-13,5 \pm 6,0$	0,347
Basal Septal	$-10,9 \pm 4,4$	$-13,0 \pm 4,5$	0,041
Medial Septal	$-15,8 \pm 6,3$	$-17,2 \pm 4,9$	0,129
Apikal Septal	$-18,4 \pm 7,9$	$-19,1 \pm 8,5$	0,780
Apikal Lateral	$-12,6 \pm 8,4$	$-15,3 \pm 9,5$	0,019
Medial Lateral	$-9,9 \pm 7,8$	$-16,4 \pm 4,9$	0,001
Basal Lateral	$-8,1 \pm 8,0$	$-15,2 \pm 5,8$	0,001
GLS	$-12,7 \pm 4,3$	$-16,0 \pm 4,3$	0,001

## 4 Diskussion

### 4.1 Wie hoch ist die Langzeitmortalität?

Von den 124 zwischen September 2009 und September 2011 Behandelten verstarben bis zum Zeitpunkt der Datenerfassung für diese Arbeit insgesamt mindestens 44 Patienten (35,5 %). In einer 2015 veröffentlichten großangelegten Studie von Barbanti et al. zeigte sich für die CoreValve Prothesen im Fünf-Jahres-*Follow-Up* eine vergleichbare Überlebenskurve. Bei 353 TAVI-Patienten betrug hier die Gesamtmortalität 38 % nach drei Jahren (für die untersuchten 18-F CoreValve Klappen) und 55 % nach fünf Jahren. Die kardiovaskuläre Mortalität betrug dabei 19 % nach drei Jahren und 28 % nach fünf Jahren (59). In einer randomisierten Studie von Deeb et al. aus dem Jahre 2016 mit 797 Patienten aus 45 TAVI-Zentren betrug die Gesamtmortalität nach drei Jahren 32,9 % ( $p = 0,006$ ) (60). Für die Partner-Studie betrug die Ein-Jahres-Mortalität 24,2 % (109). In einer großen Multicenterstudie des Deutschen Herzzentrums mit insgesamt 730 Patienten zeigte sich im Fünf-Jahres-Verlauf eine Überlebensrate von 41 %. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug ca. 80 %, nach drei Jahren ca. 60 % bzw. nach fünf Jahren etwa 41 %. Erwartungsgemäß zeigte sich mit bis zu 58 % nach fünf Jahren die höchste Überlebensrate im niedrigen und mittleren Risikobereich ( $p \leq 0,001$ ) (61).

In einer Studie des britischen UK-TAVI Registers mit 850 Patienten ergab sich im Drei-Jahres-*Follow-Up* eine Mortalität von 38,8 % und eine Fünf-Jahres-Mortalität von 54,5 % (62). Die Mortalität des Charité-Kollektivs liegt folglich in einem ähnlichen Bereich wie die der genannten Kollektive. Die Mortalität ist dabei in der zweiten Hälfte der Kohorte geringer als in der ersten, dies lässt sich vermutlich mit der Lernkurve der Operateure begründen.

Als Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität erwiesen sich in Zusammenschau all dieser Studien ein Vorhofflimmern, eine hoher EuroSCORE, eine respiratorische, ventrikuläre oder renale Dysfunktion sowie eine KHK. Das Langzeitüberleben hing jeweils stark von diesen individuell sehr unterschiedlich verteilten Risikofaktoren ab (62).

## **4.2 Wie verändern sich die Aortenklappenöffnungsfläche (EOA), Druckgradienten und maximale Flussgeschwindigkeiten?**

### **4.2.1 Aortenklappenöffnungsfläche (EOA)**

Die EOA betrug nach drei Jahren im Schnitt  $1,95 \pm 0,48 \text{ cm}^2$  gegenüber  $1,7 \pm 0,47 \text{ cm}^2$  (mit  $p = 0,007$ ) nach einer Woche. Die auf die Körperfläche bezogene Öffnungsfläche (EOAI) betrug  $1,00 \pm 0,33 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  nach drei Jahren gegenüber  $0,95 \pm 0,38 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  eine Woche nach Klappenersatz. Die durch den Klappeneinsatz erreichte Verbesserung konnte folglich über den Zeitraum von Jahren ohne Anzeichen einer Degeneration gehalten werden.

### **4.2.2 Transvalvuläre Druckgradienten**

Der maximale systolische Druckgradient über der Klappe lag drei Jahre nach TAVI bei  $15,22 \pm 9,3 \text{ mmHg}$  (gegenüber  $18,95 \pm 9,1 \text{ mmHg}$  nach einer Woche,  $p = 0,022$ ), der mittlere betrug  $8,53 \pm 5,5 \text{ mmHg}$  (gegenüber  $11,00 \pm 5,4 \text{ mmHg}$  nach einer Woche,  $p = 0,067$ ).

Eine mögliche Erklärung für die im zeitlichen Verlauf tendenziell geringeren Druckgradienten (und gleichbleibenden Öffnungsflächen) nach drei Jahren ist a) die Güte der Auswahl der richtigen Klappengröße und die Güte der Klappenprothesen oder b) eine positive Selektion von den Patienten ohne Prothesendegeneration, die überlebten und zur Nachuntersuchung kamen. Diese hatten möglicherweise eine positive Bindung an das Zentrum und dadurch eine gute Compliance.

Eine pathologische Erhöhung der Druckdifferenz als Hinweis auf eine Verkalkung bzw. Degeneration der Herzklappe konnte somit nicht beobachtet werden oder als Hinweis auf die falsche Wahl der Klappengröße für den jeweiligen Patienten (Mismatch). Bei hohem Flussprofil können eine hohe Ejektionsfraktion, eine Aortenklappeninsuffizienz, Fieber oder Anämie hierfür ebenfalls ursächlich sein (56).

### **4.2.3 Maximale Flussgeschwindigkeit**

Die Spitzengeschwindigkeit in der Systole betrug im Median  $1,96 \pm 0,52 \text{ m/s}$  (gegenüber  $2,14 \pm 0,50 \text{ m/s}$  1 Woche nach TAVI mit  $p = 0,008$ ). Hier liegt folglich eine leichte, aber signifikante Verbesserung vor, da parallel keine Abnahme der Öffnungsfläche und keine Reduktion der systolischen Funktion in der Patientengruppe beobachtet werden konnte.

Im Vergleich zum präoperativen Zustand kam es im Patientenkollektiv erwartungsgemäß zu einer erheblichen und signifikanten Vergrößerung der Aortenklappenöffnungsfläche und einer signifikanten Reduktion der Flussgeschwindigkeiten und Druckgradienten.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse weisen die Herzklappenprothesen auch nach drei Jahren eine gute Haltbarkeit auf und es zeigt sich mit Signifikanz ein Erhalt der verbesserten hämodynamischen Eigenschaften.

Wie erwartet wurden die größten Öffnungsflächen und niedrigsten Druckgradienten bei den im Durchmesser größten Prothesen gemessen.

#### **4.2.4 Schlagvolumen (SV)**

Die Beurteilung des SV und des SVI sind von prognostischer Bedeutung. Nach drei Jahren betrug der Schlagvolumenindex  $41,8 \pm 15,1$  gegenüber  $40,9 \pm 13,6$  (angegeben als Median  $\pm$  SA). Im Drei-Jahres-Verlauf zeigt sich somit eine minimale Verbesserung. Eine Verbindung zwischen dem SV, dem Herzzeitvolumen und der körperlichen Belastbarkeit, welche sich auch in den subjektiven Angaben leicht verbessert zeigte, ist dabei anzunehmen.

#### **4.2.5 Klappeninsuffizienzen**

Ein häufig auftretendes Problem bei der Implantation künstlicher Herzklappen ist die Entstehung von Klappeninsuffizienzen. Wie im Ergebnisteil aufgezeigt, nahmen nach 3 Jahren im Vergleich zum Zeitpunkt direkt nach TAVI sowohl die Mitralklappeninsuffizienz ( $p = 0,039$ ) als auch die Aortenklappeninsuffizienz ( $p=0,04$ ) leicht, jedoch signifikant ab. Der Rückgang der Mitralklappeninsuffizienz ist vermutlich am ehesten durch die reduzierte Belastung zu erklären. Für den der Aortenklappeninsuffizienz ergibt sich keine logische Erklärung. Die Beurteilung von Klappeninsuffizienzen sollte nach einheitlichen Kriterien und durch einen unabhängigen Untersucher erfolgen. Dies war an der Charité der Fall. Eine verringerte Klappeninsuffizienz führt über eine verbesserte Klappenfunktion in der Regel zu einem besseren Gesamt-Outcome, somit ist der durchschnittlich leicht verbesserte subjektive Gesundheitszustand vermutlich mit ihr assoziiert. Es besteht ein direkter Einfluss auf die Funktionalität der Klappe und damit auf die Herzfunktion insgesamt. Höhergradige Insuffizienzen gilt es somit aufgrund erheblicher klinischer Folgen für den Patienten unter allen Umständen zu vermeiden.

In einer multizentrischen, prospektiven Studie von Barbanti et al. aus 8 italienischen TAVI-Zentren wurden die Klappengradienten von 353 Patienten (Behandlungszeitraum Juni 2007 bis August 2009) vor und fünf Jahre nach TAVI gemessen. Hierbei zeigte sich echokardiographisch eine Reduktion von  $55,6 \pm 16,8$  mmHg vor Eingriff auf  $12,8 \pm 10,9$  mmHg fünf Jahre nach TAVI ( $p < 0,001$ ). Bei 10 Patienten zeigte sich dann eine milde Restenose mit mittleren Druckgradienten zwischen 20 und 40 mmHg (59).

#### 4.2.5.1 Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI in Abhängigkeit vom Klappentyp

Nach drei Jahren wurden für die CoreValve-Klappen in diesem Kollektiv mehr leichte Insuffizienzen festgestellt als für jene von Edwards Sapien (50% gegenüber 44%). Auch die einzige moderate Insuffizienz betraf eine CoreValve-Klappe. Aufgrund der kleinen Größe dieser Studie besitzen die Ergebnisse für sich genommen keine große Aussagekraft. Allerdings zeigte sich auch in einer groß angelegten Metaanalyse von Aththapan et al. aus dem Jahre 2013 mit insgesamt 45 Studien (CoreValve, n = 5,261; EdwardsSAPIEN, n = 7,279) bei Einsatz der CoreValve häufiger eine moderate oder schwere AI (16 % gegenüber 9 %,  $p < 0,005$ ) (63).

Auch in der 2-Center-Analyse von Abdel-Wahab et al. aus dem Jahre 2014 bei insgesamt 394 Patienten, von denen 276 eine CoreValve und 118 eine EdwardsSAPIEN-Klappe erhielten, zeigte sich postoperativ eine signifikant höhere Anzahl mittel- und hochgradiger Klappeninsuffizienzen für CoreValve (12,7 % vs. 2,6 %,  $p = 0,002$ ). Insgesamt bestand zudem nach einem Jahr eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit mindestens mittelgradiger AI gegenüber einer geringgradigen (69,8 % vs. 87,4 %,  $p = 0,004$ ). Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag überraschenderweise bei CoreValve - Klappen nach einem Jahr dennoch nur gering unter der der Edwards SAPIEN-Klappen (83,8 % MCV vs. 88,2 % ESV,  $p = 0,42$ ) (64). Limitiert werden diese Ergebnisse durch fehlende Randomisierung und retrospektive Datenerhebung. Zudem wurden ES-Klappen erst ab 2010 implantiert, als die Lernkurve bereits vorangeschritten war, wenngleich sich auch in der Folgezeit eine höhere Inzidenz einer Klappeninsuffizienz für die CV-Klappen zeigte. Die wachsende Erfahrung der Implantateure hat hierbei vermutlich den wichtigsten Beitrag zu einer geringeren Häufigkeit einer paravalvulären AI geleistet. Einen zusätzlichen Beitrag leistet die Weiterentwicklung der Klappenkonstruktionen. Durch zusätzliche äußere Gerüste auf der ventrikulären Seite wird einer AI ebenfalls entgegengewirkt. Ähnliches zeigen die Daten der PRAGMATIC-Studie, einer 4-Center-Studie mit erfahrenden Implantateuren aus Rotterdam, Mailand und Toulouse. Hier sank die gemittelte Inzidenz für eine mehr als geringgradige Aortenklappeninsuffizienz auf 1,8 % für die ES-Klappe und 2,0 % für die CV-Klappe (65). Eine groß angelegte Single-Center-Analyse der Universität Freiburg mit 2000 TAVI-Patienten, die zeitlich gestaffelt (von 2008-2015) in vier Kohorten von jeweils 500 Patienten

eingeteilt wurden, zeigte im zeitlichen Verlauf postoperativ sogar eine Reduktion der AI von 3,2 % auf 0,0 % in der vierten Kohorte ( $p < 0,001$ ) (66).

#### **4.2.6 Paradoxe-„Low-Flow“-Aortenklappenstenose**

Ein nicht zu vernachlässigender Anteil der TAVI Patienten weist einen PLF (*paradoxical low flow*) auf. Dieser Anteil scheint von TAVI besonders zu profitieren (67). Trotz der Tatsache, dass das Outcome der Patienten sich auch nach chirurgischem Klappenersatz in der Regel deutlich verbessert, wird ein hoher Prozentsatz dieser Patienten aufgrund perioperativer Risiken und Komorbiditäten nicht operiert (68). Bei 20 - 70 % der Patienten zeigt sich nach chirurgischem Klappenersatz zudem ein PPM – dies stellt insbesondere bei PLF-Patienten einen erheblichen Einflussfaktor auf die Langzeitmortalität dar (53). Aufgrund der niedrigeren Wahrscheinlichkeit eines PPMs ist TAVI hier besonders indiziert. Zu einem PPM bei PLF kam es in der Charité-Kohorte nur in einem einzigen Fall.

#### **4.3 Wie verändern sich klinische Parameter im Vergleich zum Zeitpunkt direkt nach dem Eingriff (NYHA)?**

Es ist eine leichte, jedoch kontinuierliche Verbesserung der NYHA-Stadien sowohl nach 12 Monaten als auch nach drei Jahren zu beobachten. Nach zwölf Monaten wird auch in vergleichbaren Patientenkohorten, wie beispielsweise der PARTNER Studie eine dauerhafte Verbesserung festgestellt (109). Auf längere Sicht blieb diese konstant, was aufgrund des hohen Alters und der Multimorbidität als positiv zu betrachten ist. Eine signifikante Verschlechterung der NYHA-Stadien konnte auch anhand der Drei-Jahres-Daten am Kollektiv der Charité nicht festgestellt werden.

In einem Kollektiv der Technischen Universität München zeigte sich durch TAVI eine durchschnittliche Verbesserung des NYHA-Stadiums von 3,2 präoperativ auf 2,0 sechs Monate nach der Operation (69). Die Bildung von Mittelwerten bei NYHA-Stadien ist problematisch, da es sich um eine klinische Einteilung und nicht um einen skalierbaren Parameter handelt. Die erwartbare deutliche positive Tendenz ist dennoch erkennbar. Für die Münchener Kohorte verschlechterten sich die Werte für das NYHA-Stadium im 24-Monats-Zeitraum allerdings erneut. Aufgrund des Alters und vieler Komorbiditäten ist eine dauerhafte Verbesserung der NYHA-Stadien allgemein auch nicht zu erwarten.

#### **4.4 Wie verändern sich die longitudinalen 2D-Strain-Werte?**

Die Messungen der longitudinalen Strains zeigen im Verlauf in diesem Patientenkollektiv eine leichte, jedoch signifikante Verbesserung der Kontraktionsfähigkeit des linken Ventrikels. Diese Verbesserungen bestätigen den Trend der Untersuchungen der Charité nach einem Jahr. Dort zeigte sich bereits eine signifikante Verbesserung der globalen longitudinalen Strains von  $-14,1 \pm 3,9 \%$  auf  $-16,5 \pm 4,0 \%$ ,  $p < 0,001$  (67). Analog zu den Daten nach drei Jahren zeigte sich bereits nach einem Jahr insbesondere in den basalen, medialen und apikalen Segmenten eine signifikante Verbesserung. Dabei erhöhte sich die Zahl von Patienten mit GLS-Werten im Normbereich (Werte zwischen  $-18 \%$  und  $-1,1 \%$ ) von  $16,7 \%$  auf  $38,9 \%$  (67). Die Studie zeigt zudem, dass Hochrisikopatienten mit schwerer Aortenklappenstenose deutlich reduzierte longitudinale Strainwerte bzw. Strainrate-Werte aufweisen. Die Verbesserung der LVEF fiel im Vergleich dazu deutlich geringer aus. Hieraus lässt sich eine Eignung des longitudinalen Strains zur frühzeitigen Einschätzung der globalen systolischen Funktion zusätzlich zur LVEF ableiten (70).

Die Verbesserung lässt sich in erster Linie auf eine verminderte Druckbelastung des linken Ventrikels und eine Regredienz der myokardialen (den Herzmuskel betreffenden) Veränderungen zurückführen, kann aber auch Ausdruck einer positiven Selektion sein (siehe Limitationen).

In einer prospektiven Studie der Universität Bonn aus dem Jahre 2012 mit 44 Patienten zeigte sich sechs Monate nach TAVI ebenfalls eine signifikante Verbesserung der globalen und longitudinalen linksventrikulären Funktion (71). Auch im *Follow-Up* nach drei Jahren zeigte sich eine signifikante Verbesserung der mittleren 3-D-LVEF ( $35,4 \pm 13,1 \%$  vs.  $40,6 \pm 12,6 \%$ ,  $p = 0,04$ ) sowie der globalen longitudinalen Strains ( $-9,9 \pm 3,7 \%$  vs.  $-12,6 \pm 4,2 \%$ ,  $p = 0,04$ ). Zusätzlich wurde festgestellt, dass die Bestimmung der 3D-Strains im Vergleich zur zweidimensionalen Bildgebung eine signifikant schnellere Bilderfassung und Bildanalyse erlaubt (71).

#### **4.5 Gibt es weitere Unterschiede hinsichtlich der Klappenhersteller?**

Aufgrund der geringen Kohortengrößen sind Unterschiede zwischen den Klappenherstellern hinsichtlich des Outcomes in dieser Arbeit nur eingeschränkt feststellbar. In vergleichbaren, deutlich größer angelegten Studien wie der „Global Valve-in-Valve Registry“ 2012 (s. Abb. 26) zeigte sich für die CoreValve-Prothesen eine niedrigere Rate postoperativ erhöhter

Druckgradienten (definiert als Druckgradienten über 20 mmHg) im Vergleich zu den SAPIEN-Prothesen (113).

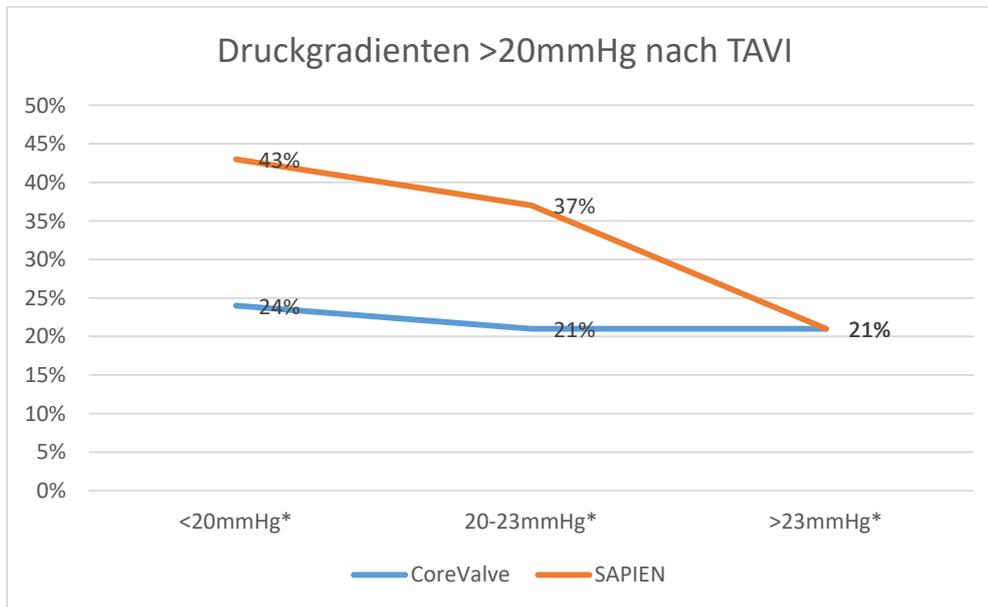


Abb. 26 Häufigkeit von Druckgradienten >20 mmHg nach TAVI für CoreValve- bzw. SAPIEN-Klappen nach Global Valve-in-Valve Registry (2012) \*Durchmesser der Klappenprothese

Die CHOICE-Studie verglich ebenfalls die Edwards Sapien und CoreValve Klappen und kam zu dem Schluss, dass Sterblichkeit und Komplikationsrate bei beiden ähnlich häufig auftreten. Bei CoreValve-Prothesen wurde jedoch ein erhöhtes Auftreten einer AI und einer Schrittmacherbedürftigkeit beobachtet. Unter den 28 CoreValve-Implantationen unserer Studie kam es insgesamt bei 17,9% zur Neuimplantationen von Schrittmachern. Bei den 9 Edwards-SAPIEN-Klappen kam dies etwas häufiger vor (22,2 %). Soweit dies bei der kleinen Kohorte beurteilbar ist, zeigte sich dabei bei einem größeren Klappendurchmesser eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit eines Schrittmachers im Verlauf.

#### 4.6 Wie schneidet TAVI langfristig verglichen mit dem chirurgischen Klappenersatz ab?

TAVI stellt mittlerweile in Deutschland die Standardtherapie für Patienten über 80 Jahre mit AS dar (25). Die Überlegenheit von TAVI gegenüber rein medikamentöser Behandlung und Ballonvalvuloplastie bei inoperablen Patienten ist aufgrund der signifikant geringeren Mortalität bereits durch randomisierte Studien gesichert. Bereits nachgewiesen werden konnte auch eine geringere Einjahresmortalität nach TAVI bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil

im Vergleich zur konventionell chirurgischen Behandlung (72). Zusätzlich wurde in mehreren randomisierten Studien belegt, dass TAVI bei Hochrisikopatienten dem chirurgischen AKE mindestens ebenbürtig ist (47).

In der großangelegten PARTNER-1-Studie, einer großen randomisierten Erhebung aus 25 Krankenhäusern in Kanada, Deutschland und den USA aus dem Jahre 2015 mit 699 Patienten, zeigte sich nach einem sowie nach drei Jahren bezüglich der Mortalität kein signifikanter Unterschied. Nach fünf Jahren bestand eine ähnliche Mortalität in der TAVI-Gruppe (67,8 %) im Vergleich zur chirurgischen Kohorte (62,4 %,  $p = 0,76$ ). Hierbei kam es bei 40 der 280 TAVI-Patienten (14 %) und bei zwei der 228 chirurgischen (1 %) zu einer moderaten bis schweren Aortenklappeninsuffizienz ( $p < 0,0001$ ) (58). Limitierend erwähnt werden muss allerdings, dass diese Studie von Edwards Lifesciences mitfinanziert wurde.

Jedoch zeigte sich auch im NOTION-Trial mit 180 eingeschlossenen Patienten nach zwei Jahren keine Unterlegenheit in Bezug auf die Mortalität. Diese blieb trotz des erhöhten Risikoprofils der Patienten sogar signifikant geringer im Vergleich zum chirurgischen Klappenersatz (8,0 % bei TAVI gegenüber 9,6 %,  $p = 0,54$ ) (73). Zusätzlich verbesserte sich die Klappenöffnungsfläche in der TAVI-Kohorte stärker als in der chirurgischen (1,7 cm<sup>2</sup> gegenüber 1,4 cm<sup>2</sup> im Mittelwert) (74).

In einer weiteren randomisierten Studie zum langfristigen Vergleich stellte auch die US CoreValve Risk Studie (2014) für TAVI eine geringere Sterblichkeit nach drei Jahren fest. Bei der Frage der Langfristigkeit des Benefits von TAVI kommt eine Studie von Deeb et al. aus dem Jahre 2016 mit 797 Patienten zu einem ähnlichen Ergebnis. Hierbei wurden Patienten mit schwerer AS und erhöhtem Risiko für einen chirurgischen Eingriff aus 45 amerikanischen TAVI-Zentren 1:1 in eine TAVI und eine chirurgische Gruppe eingeteilt und über einen Zeitraum von drei Jahren echokardiographisch beobachtet (60). Dabei zeigte sich eine niedrigere Gesamtmortalität von 32,9 % für TAVI (gegenüber 39,1 % chirurgisch,  $p = 0,006$ ). Die TAVI-Kohorte wies zusätzlich nach drei Jahren eine durchschnittlich bessere Klappendynamik im Vergleich zum chirurgischen Klappenersatz auf (mittlere Druckgradienten von  $7,62 \pm 3,6$  mmHg vs.  $11,40 \pm 6,8$ ,  $p < 0,001$ ).

Laut AQUA Report wurden im Zeitraum zwischen 2008 und 2017 jeweils etwa 100.000 Aortenklappen chirurgisch und mittels TAVI ersetzt (24, 35). Hierbei zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme der chirurgischen Operationen von 11.205 (2008) auf 9011 (2017), während sich die Anzahl durchgeführter TAVI im gleichen Zeitraum von 637 auf 19.752 etwa

verdreißigfache. Seit 2013 werden mehr Prothesen kathetergestützt eingesetzt als chirurgisch (s. Abb. 27).

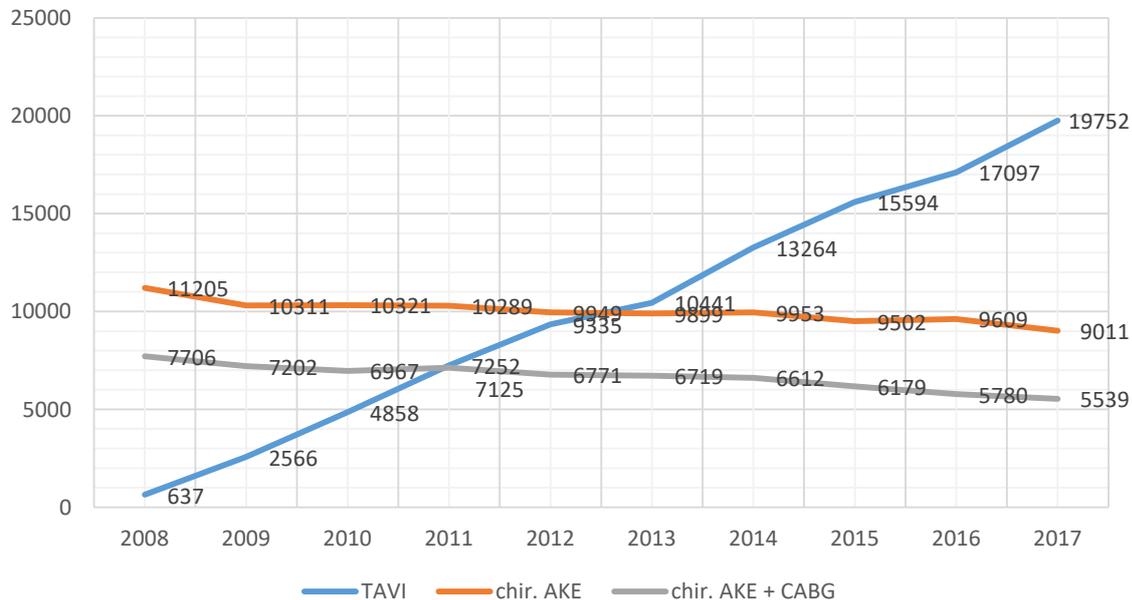


Abb. 27 Entwicklung der Fallzahlen von TAVI und chirurgischem AKE in Deutschland zwischen 2008 und 2017 (24, 35).

2017 wurden 12.851 der 13.532 durchgeführten Behandlungen einer AS (95 %) von Patienten über 80 Jahren mittels TAVI durchgeführt. In der Altersgruppe der über 90-Jährigen wurden deutschlandweit sogar nur vier von 1071 (0,4 %) Patienten chirurgisch behandelt, während die übrigen 1067 mittels TAVI versorgt wurden (99,6 %) (25).

Es zeigte sich im direkten Vergleich in keiner Risikogruppe (hoch, intermediär, niedrig) eine schlechtere Mortalität für TAVI. Die Klappenöffnungsfläche war in allen Kohorten durchschnittlich größer. Die Inzidenz für eine Aortenklappeninsuffizienz war für TAVI insgesamt höher, was jedoch keine prognostische Relevanz zu haben scheint (49). Nach TAVI kam es im Vergleich zu dem chirurgischen Ansatz zu einem geringfügig erhöhten Schrittmacherbedarf und einer höheren Gefäßkomplikationsrate, jedoch deutlich seltener zu Blutungen und Vorhofflimmern. Zudem konnte gezeigt werden, dass auch in Zentren ohne eigene Herzchirurgie keine schlechtere Prognose besteht. Insbesondere für den transfemorale Zugang erwies sich TAVI als überlegen. (49)

Insgesamt kam es laut AQUA-Report zu einer deutlichen Reduktion von Komplikationen unter TAVI von 9,4 % (2012) auf 3,9 % (2014). Als entscheidende Verbesserung erwies sich die gesunkene Krankenhaussterblichkeit für TAVI von 10,4 % im Jahre 2008 auf 3,1% im Jahre 2017. Die Mortalität entspricht somit mittlerweile beinahe der des chirurgischen Ansatzes (2,7 % im Jahre 2017), die im zeitlichen Verlauf weitgehend konstant blieb (25, 35). In der 30-Tages-Mortalität erwies sich 2017 TAVI (3,49 %) gegenüber dem chirurgischen Ersatz als fast gleichwertig (3,05 %) (25). Im Zeitraum von 2012 bis 2017 sank die Notwendigkeit einer Konversion zur Chirurgie bei TAVI von 1,2 % auf 0,48 %. Aortenringrupturen (0,2 %), Aortendissektionen (0,12 %) und Herzkranzgefäßverschlüsse (0,17 %) erwiesen sich 2017 weiterhin als sehr selten. Der Bedarf an Schrittmachern sank im Zeitverlauf kontinuierlich auf 9,2 % im Jahre 2017 (gegenüber 14,9 % 2008), liegt damit jedoch weiterhin deutlich über dem Anteil rein chirurgisch behandelter Patienten (2,7 %).

#### **4.7 Gibt es Hinweise auf eine Degeneration der Klappen?**

Eine Limitation für TAVI stellt die begrenzte Haltbarkeit der eingesetzten Klappen. In bisherigen Metaanalysen zeigte sich im langfristigen Verlauf eine Degeneration der biologischen Klappenanteile. Diese begann im Schnitt nach etwa acht Jahren und nahm im Verlauf deutlich zu (75). Aufgrund der begrenzten Lebenserwartung älterer Patienten und der Vermeidbarkeit der Antikoagulation durch TAVI überwiegen hier jedoch die Vorteile, da die Lebenserwartung der Klappe häufig über der des Patienten liegt (75). Erste Studien bei TAVI-Patienten zur Anwendung direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK) im Verlauf wurden wegen schlechterer Daten vorzeitig abgebrochen. Es zeigen sich Unterschiede bezüglich der Klappen- und Materialtypen. In Langzeitstudien wiesen bovine Klappen nach 15 Jahren durchschnittlich geringere strukturelle Veränderungen auf als solche aus Schweineperikard (76).

In einer 2015 veröffentlichten großangelegten Studie von Barbanti, et al. zeigte sich für die CoreValve Prothesen im Fünf-Jahres-Follow-Up hingegen ein Erhalt des klinischen Outcomes. Bei den 353 zwischen 2007 und 2009 operierten TAVI-Patienten zeigte sich (für die untersuchte 18-F CoreValve Klappen der dritten Generation) nur bei 1,4 % eine signifikante Klappendegeneration (59). Auch in einer 2016 veröffentlichten Studie aus den USA, Kanada und Deutschland mit 699 Patienten zeigten sich weder für TAVI noch für den chirurgischen Ansatz Zeichen einer strukturellen Klappendegeneration (58).

In der bereits im letzten Unterkapitel erwähnten Studie von Deeb et al. aus dem Jahre 2016 mit 797 Patienten zeigte sich in Bezug auf strukturelle Klappendegeneration kein Unterschied zum chirurgischen Klappenersatz (60). In keiner Kohorte ergaben sich Hinweise auf eine Klappenthrombosierung.

## **4.8 Ausblick und zukünftige Indikationsstellung**

Aufgrund der schnellen technologischen Entwicklung werden die beiden in dieser Arbeit behandelten Klappen möglicherweise bald nicht mehr in ihrer bisherigen Form eingesetzt werden. Sowohl Edwards Lifesciences als auch Medtronic sind mit der Entwicklung neuerer Klappensysteme beschäftigt. Ziele sind hierbei insbesondere die Reduktion der Aortenklappeninsuffizienz und die Vereinfachung der Handhabbarkeit während der Implantation. Die neue CoreValve Evolut-R beispielsweise ist leichter repositionierbar und weist ein modifiziertes Gerüst auf, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit einer Klappeninsuffizienz verringert (77). Zusätzlich steigt die Anzahl der Klappenhersteller. Klinisch erprobt werden aktuell JenaValve (JenaValve, München), Direct Flow Medical Valve (Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa, Kalifornien), St. Jude's Portico valve (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) sowie Symetis Acurate (Symetis SA, Ecublens, Schweiz) (77). Im Idealfall wird der zunehmende Konkurrenzkampf zwischen den Klappenanbietern zu weiteren Innovationen und letztlich einem besseren Ergebnis für die Patienten führen.

Für die zukünftige Indikationsstellung der TAVI ist insbesondere die Frage nach der langfristigen Haltbarkeit und nach einer möglichen Erweiterung der Indikationsstellung zentral.

### **4.8.1 Langfristige Haltbarkeit**

Von besonders hohem Interesse ist die Frage nach der langfristigen Haltbarkeit transkatheter implantierter Aortenklappen. Bei ihren chirurgischen Pendanten wurden nach 10 Jahren bei einem erheblichen Teil Degenerationen der Klappen beobachtet, diese Daten sind für TAVI bislang noch nicht in ausreichendem Maße sammelbar gewesen, da das Verfahren vergleichsweise jung ist. Es besteht das Risiko der Klappendegeneration, das sich in kürzer angelegten Studien bislang jedoch nicht bestätigte (s. Unterkapitel 4.7).

#### **4.8.2 Zukünftige Indikationsstellung**

Hierbei ist besonders die Ausweitung der Behandlung auf Patienten mit geringeren Operationsrisiken von Interesse. Darüber wird weiterhin kontrovers diskutiert. Die perkutane Aortenklappenimplantation wurde, wie unter Gliederungspunkt 4.6 bereits erläutert, bereits an geringeren Risikogruppen angewendet und die klinischen Parameter sprechen für die Zukunft für eine weitere Verschiebung der Fallzahlen zugunsten von TAVI.

Zu erwarten ist dabei sogar noch eine weitere Reduktion von Risiken und Komplikationshäufigkeiten bei weiterem Voranschreiten der technischen Entwicklung. Die Komplikationsrate wird insbesondere durch eine weitere Verkleinerung des Schleusendurchmessers verringert werden. Der zunehmende Erfahrungsschatz der beteiligten Chirurgen und Kardiologen wird ebenfalls zu einer weiteren Risikominimierung beitragen. TAVI wird somit kontinuierlich ausgeweitet werden auf Patienten mit einem geringen Operationsrisiko sowie geringerem Alter. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von Langzeitdaten von Patienten mit niedrigem Operationsrisiko wird sich zeigen, ob TAVI die bevorzugte Therapie für alle Patienten wird, unabhängig von Alter und Risiko, während der chirurgische Klappenersatz nur noch in Einzelfällen angewendet wird, sowie es bei den über 80 Jahre alten Patienten bereits der Fall ist. Wünschenswert für die Zukunft wäre die Entwicklung eines spezifischen TAVI-Scores zur Erleichterung der Indikationsstellung.

Ungeklärt für TAVI bleibt die Frage, ob es bei langfristiger Verschlechterung der Klappenfunktion nach über 10 Jahren ausreichende Möglichkeiten der Re-Intervention gibt. Dies ist bei chirurgisch implantierten Klappen der Fall, weshalb diese insbesondere bei jüngeren Patienten und solchen mit einem geringen Risikoprofil teils weiterhin das Mittel erster Wahl darstellen. Bisher gibt es keine Hinweise auf eine eingeschränkte Haltbarkeit der durch TAVI eingesetzten Klappen gegenüber dem konventionellen Klappenersatz.

#### **4.9 Limitationen und Methodenkritik**

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind eingeschränkt aussagekräftig, da nur ein kleiner Teil der ursprünglichen Kohorte untersucht wurde und das Kollektiv insgesamt klein ist (*sampling bias*). Eine weitere Limitation der Studie ist ihre monozentrische Erhebung ausschließlich an der Charité. Bei der Auswahl des Patientenkollektives besteht aufgrund der Indikationsstellung zur TAVI vornehmlich bei alten und multimorbiden Patienten zudem eine starke Selektion der Probanden. Dies gilt jedoch für die deutliche Mehrheit der TAVI Studien, da die Patientenkollektive ausnahmslos alt und multimorbide sind. Zusätzlich besteht im

Rahmen dieser Studie möglicherweise eine gewisse Nachuntersuchungsselektion. Dabei ist vorstellbar, dass der Teil der Patienten, der verstorben ist bzw. nicht zu Nachuntersuchungen erschien, im *Follow-Up* eine schlechtere Klappenfunktion präsentiert hätte.

#### **4.9.1 Methodenkritik der Echokardiographie**

Der LVOT ist nicht perfekt rund und nicht konstant während der Herzaktion, wodurch Messfehler entstehen können. Durch die Berechnung der Öffnungsfläche aus dem Quadrat des Radius des LVOT quadrieren sich zudem potentielle Messfehler. Die Annahme einer laminaren Strömung ist zusätzlich eine Idealisierung. Des Weiteren ist es schwierig, bei zwei Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten sicherzustellen, dass der gemessene Durchmesser beider Messungen an der exakt gleichen Stelle vorgenommen wurde.

Die Unabhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit für die EOA gilt zudem nicht bei einem sehr geringen Fluss, da sich die Aortenklappe hier nicht komplett öffnet. Die Berechnung der Öffnungsfläche mittels Planimetrie setzt in hohem Maße die präzise Darstellung und damit die Erfahrung des Untersuchers voraus, da die schmalste Stelle einer trichterförmigen Formation exakt getroffen werden muss. Abschwächungen und Schallspiegelungsartefakte in Verbindung mit Klappenspitzenverkalkungen bei Bioklappen können eine genaue Messung erschweren und im Falle von mechanischen Klappen sogar komplett unmöglich machen.

Bei einem herabgesetzten Herzzeitvolumen besteht die Gefahr, dass die EOA zu hoch berechnet wird. Aufgrund der verminderten Beweglichkeit der verkalkten Klappen kann hierbei die Bewertung einer Aortenklappenstenose erschwert sein. Durch ein Stressecho oder einen multiplanaren Ultraschall kann dieses Problem vermindert werden.

## 5 Zusammenfassung

In der westlichen Welt ist die Aortenklappenstenose die häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenerkrankung. Sie kann angeboren oder erworben sein, die häufigste Ursache sind degenerativ-kalzifizierende Veränderungen im Alter.

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) beschreibt einen mittels Herzkatheter durchgeführten Aortenklappenersatz. Diese Behandlungsmöglichkeit stellt für Patienten mit hochgradiger, symptomatischer AS eine Therapiemöglichkeit dar. Für Patienten, bei denen aufgrund eines zu hohen Operationsrisikos kein konventioneller Aortenklappenersatz durchführbar ist, stellt TAVI aufgrund der geringeren Invasivität eine Alternative dar.

In dieser monozentrischen, prospektiven Studie wurden insgesamt 124 Patienten zwischen 2009 und 2011 in der Charité Campus Mitte mittels TAVI behandelt. Dieses Kollektiv wurde im Verlauf von drei Jahren nachuntersucht.

Bei Patienten, die durch TAVI behandelt wurden, besteht Evidenz für eine hervorragende hämodynamische Leistungsfähigkeit der Edwards SAPIEN und CoreValve Prothesen drei Jahre nach Operation. Insbesondere besteht keine erkennbare Klappendegeneration. Aortenklappeninsuffizienz und Mitralklappeninsuffizienz reduzierten sich bei der Mehrheit der Patienten oder blieben auf einem konstanten Niveau.

Weder in der Basisdatenanalyse, in der sich Druckgradienten und Klappenöffnungsfläche nicht verschlechterten, noch bei der Messung der globalen longitudinalen Strains ergaben sich Hinweise auf eine Klappendegeneration nach drei Jahren.

Für Patienten mit Aortenklappenstenose und Hochrisikostatus stellt TAVI bereits den therapeutischen Standard und eine langfristig haltbare Therapieoption dar. Die Konsequenz aus den aktuellen Studiendaten in diesem und anderen TAVI-Zentren wird zukünftig eine noch breitere Indikationsstellung sein. Für die Zukunft ist eine weitere Reduktion der Risiken dank technischer Weiterentwicklungen und besser geschulten Operateuren zu erwarten.

## 6 Einwilligungserklärung

Von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde vorab eine Einwilligungserklärung eingeholt (s. Abb. 28).

JA  NEIN

<p><u>Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz</u></p> <p>Bei der oben genannten Datensammlung werden persönliche Stammdaten und medizinische Daten (z.B. Ergebnisse der Echountersuchung) erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen in pseudonymisierter Form und setzt vor Teilnahme an der Datenerhebung folgende freiwillige Einwilligung voraus:</p> <p>Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung Echodaten von mir gelagert und analysiert werden und die daraus gewonnenen Daten gespeichert und wissenschaftlich ausgewertet werden.</p> <p>Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Datensammlung erhobene medizinische Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern ohne Namensnennung aufgezeichnet, gespeichert, verarbeitet und weitergegeben werden und dass diese medizinischen Daten <i>ohne Namensnennung</i> über eine Pseudonym <b>korreliert</b> und für wissenschaftliche Zwecke analysiert werden.</p>	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
---	---

Nachname: _____	Vorname: _____
Geburtsdatum: _____	Geburtsort: _____
_____ / _____	

Abb. 28 Einwilligungserklärung der Patienten in die Studie.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Lung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines ESCCfP. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2007;28(2):230-68.
2. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *The New England journal of medicine*. 1999;341(3):142-7.
3. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Kronzon I. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Archives of internal medicine*. 2002;162(20):2345-7.
4. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Jr., Edmunds LH, Jr., Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Jr., Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC, Jr. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation*. 1998;98(18):1949-84.
5. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316-26.
6. Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation*. 2005;111(7):832-4.
7. Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP. Management of asymptomatic severe aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(16):1279-92.
8. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(6):2111-5.
9. Clark MA, Arnold SV, Duhay FG, Thompson AK, Keyes MJ, Svensson LG, Bonow RO, Stockwell BT, Cohen DJ. Five-year clinical and economic outcomes among patients with medically managed severe aortic stenosis: results from a Medicare claims analysis. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2012;5(5):697-704.
10. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Lung B, Lancellotti P, Lansac E, Munoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2017;52(4):616-64.
11. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Jr., Otto CM. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):372-92.
12. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *European heart journal*. 2016;37(34):2645-57.
13. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, Michelena HI, Cuffe C, Larose E, Capoulade R, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(24):2329-38.

14. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R, Investigators S. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2008;359(13):1343-56.
15. Vahanian A, Palacios IF. Percutaneous approaches to valvular disease. *Circulation*. 2004;109(13):1572-9.
16. Kardiologie DGf. Pocket-Leitlinie Herzklappenerkrankungen. Herz-und Kreislaufforschung e.V. ESC Pocket Guidelines. Herzklappenerkrankung. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald. 2014.
17. Jena KfH-uT. Konventioneller Aortenklappenersatz Jena [cited 2017 15.11.2017]. Available from: [http://www.htchirurgie.uniklinikum-jena.de/Herzchirurgie/%3Cspan+style%3D\\_color\\_+red\\_\\_%3EHerzklappenerkrankung%3C\\_span%3E/Aortenklappenstenose/AKE+konventionell.html](http://www.htchirurgie.uniklinikum-jena.de/Herzchirurgie/%3Cspan+style%3D_color_+red__%3EHerzklappenerkrankung%3C_span%3E/Aortenklappenstenose/AKE+konventionell.html).
18. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;137(1):82-90.
19. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*. 2003;24(13):1231-43.
20. Seiffert M, Diemert P, Koschyk D, Schirmer J, Conradi L, Schnabel R, Blankenberg S, Reichenspurner H, Baldus S, Treede H. Transapical implantation of a second-generation transcatheter heart valve in patients with noncalcified aortic regurgitation. *JACC Cardiovascular interventions*. 2013;6(6):590-7.
21. Roy DA, Schaefer U, Guetta V, Hildick-Smith D, Mollmann H, Dumonteil N, Modine T, Bosmans J, Petronio AS, Moat N, Linke A, Moris C, Champagnac D, Parma R, Ochala A, Medvedofsky D, Patterson T, Woitek F, Jahangiri M, Laborde JC, Brecker SJ. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(15):1577-84.
22. Eggebrecht H, Schafer U, Treede H, Boekstegers P, Babin-Ebell J, Ferrari M, Mollmann H, Baumgartner H, Carrel T, Kahlert P, Lange P, Walther T, Erbel R, Mehta RH, Thielmann M. Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for degenerated bioprosthetic heart valves. *JACC Cardiovascular interventions*. 2011;4(11):1218-27.
23. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
24. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany: more than 100,000 procedures and now the standard of care for the elderly. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2019;14(15):e1549-e52.
25. Institut für Transparenz und Qualität im Gesundheitswesen (IQTIG), Qualitätsreport 2017, Aortenklappenchirurgie isoliert (HCH-AORT), <https://iqtig.org/qs-verfahren/hch-aort/> Letzter Zugriff 15. August 2018. 2017.
26. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Guidelines ESCcFP, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S. 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). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;42(4):S1-44.

27. Ferrari E, von Segesser LK. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): state of the art techniques and future perspectives. *Swiss medical weekly*. 2010;140:w13127.
28. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(4):412.
29. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, Ye J, Cheung A, Wood DA, Webb JG. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):413-9.
30. Goel SS, Ige M, Tuzcu EM, Ellis SG, Stewart WJ, Svensson LG, Lytle BW, Kapadia SR. Severe aortic stenosis and coronary artery disease--implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(1):1-10.
31. Genereux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, van Mieghem NM, Alu MC, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(11):1125-36.
32. Nashef S. Euroscore Calculator, <http://www.euroscore.org/instructions%20for%20calculator.htm>. 2008 (letzter Zugriff: 19.01.2020).
33. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *European heart journal*. 2003;24(9):881-2.
34. Mack MJ. Risk scores for predicting outcomes in valvular heart disease: how useful? *Current cardiology reports*. 2011;13(2):107-12.
35. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;11(9):1029-33.
36. Kotting J, Schiller W, Beckmann A, Schafer E, Dobler K, Hamm C, Veit C, Welz A. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013;43(5):971-7.
37. Motloch LJ, Rottlaender D, Reda S, Larbig R, Bruns M, Muller-Ehmsen J, Strauch J, Madershahian N, Erdmann E, Wahlers T, Hoppe UC. Local versus general anesthesia for transfemoral aortic valve implantation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2012;101(1):45-53.
38. Yamamoto M, Meguro K, Mouillet G, Bergoend E, Monin JL, Lim P, Dubois-Rande JL, Teiger E. Effect of local anesthetic management with conscious sedation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology*. 2013;111(1):94-9.
39. Webb JG, Wood DA. Current status of transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(6):483-92.
40. Al-Attar N, Ghodbane W, Himbert D, Rau C, Raffoul R, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Vahanian A, Nataf P. Unexpected complications of transapical aortic valve implantation. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88(1):90-4.
41. Schymik G, Wurth A, Bramlage P, Herbinger T, Heimeshoff M, Pilz L, Schymik JS, Wondraschek R, Suselbeck T, Gerhardus J, Luik A, Gonska BD, Posival H, Schmitt C, Schrofel H. Long-Term Results of Transapical Versus Transfemoral TAVI in a Real World Population of 1000 Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2015;8(1).
42. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: the procedure. *Heart*. 2012;98 Suppl 4:iv44-51.
43. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2008;1(1):74-81.

44. Nietlispach F, Wijesinghe N, Wood D, Carere RG, Webb JG. Current balloon-expandable transcatheter heart valve and delivery systems. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2010;75(2):295-300.
45. Wenaweser P, Windecker S. Anatomical suitability for transcatheter aortic valve implantation with complementary roles for 2 rivals. *JACC Cardiovascular interventions*. 2010;3(8):867-9.
46. Lange R, Bleiziffer S, Piazza N, Mazzitelli D, Hutter A, Tassani-Prell P, Laborde JC, Bauernschmitt R. Incidence and treatment of procedural cardiovascular complications associated with trans-arterial and trans-apical interventional aortic valve implantation in 412 consecutive patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2011;40(5):1105-13.
47. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, Investigators PT. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2011;364(23):2187-98.
48. Buellfeld L, Stortecky S, Heg D, Hausen S, Mueller R, Wenaweser P, Pilgrim T, Gloekler S, Khatlab AA, Huber C, Carrel T, Eberle B, Meier B, Boekstegers P, Juni P, Gerckens U, Grube E, Windecker S. Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(6):493-501.
49. Eggebrecht H, Bestehorn M, Haude M, Schmermund A, Bestehorn K, Voigtlander T, Kuck KH, Mehta RH. Outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation at hospitals with and without on-site cardiac surgery department: insights from the prospective German aortic valve replacement quality assurance registry (AQUA) in 17 919 patients. *European heart journal*. 2016;37(28):2240-8.
50. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Boehm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW, Board GA-E. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *European heart journal*. 2014;35(24):1588-98.
51. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart*. 2006;92(8):1022-9.
52. Bleiziffer S, Ali A, Hettich IM, Akdere D, Laubender RP, Ruzicka D, Boehm J, Lange R, Eichinger W. Impact of the indexed effective orifice area on mid-term cardiac-related mortality after aortic valve replacement. *Heart*. 2010;96(11):865-71.
53. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ, Kappetein AP. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *European heart journal*. 2012;33(12):1518-29.
54. Kasel AM, Cassese S, Bleiziffer S, Amaki M, Hahn RT, Kastrati A, Sengupta PP. Standardized imaging for aortic annular sizing: implications for transcatheter valve selection. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013;6(2):249-62.
55. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller FA, Jr., Nakatani S, Quinones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M, American Society of Echocardiography's G, Standards C, Task Force on Prosthetic V, American College of Cardiology Cardiovascular Imaging C, Cardiac Imaging Committee of the American Heart A, European Association of E, European Society of C, Japanese Society of E, Canadian Society of E, American College of Cardiology F, American Heart A, European Association of E, European Society of C, Japanese Society of E, Canadian Society of E. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the

American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2009;22(9):975-1014; quiz 82-4.

56. Bach DS. Echo/Doppler evaluation of hemodynamics after aortic valve replacement: principles of interrogation and evaluation of high gradients. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(3):296-304.

57. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. stymulacji serca i resynchronizacji we w, Europejskim Towarzystwem Rytmu S, Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellems J, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Brignole M, Terradellas JB, Camm J, Castellano P, Cleland J, Farre J, Fromer M, Le Heuzey JY, Lip GY, Merino JL, Montenero AS, Ritter P, Schlij MJ, Stellbrink C, European Cardiac S. Guidelines in cardiac pacing and resynchronization therapy. *Kardiologia polska*. 2007;65(12):1449-87; discussion 88-9.

58. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG, investigators Pt. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477-84.

59. Barbanti M, Petronio AS, Etori F, Latib A, Bedogni F, De Marco F, Poli A, Boschetti C, De Carlo M, Fiorina C, Colombo A, Brambilla N, Bruschi G, Martina P, Pandolfi C, Giannini C, Curello S, Sgroi C, Gulino S, Patane M, Ohno Y, Tamburino C, Attizzani GF, Imme S, Gentili A, Tamburino C. 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(8):1084-91.

60. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, Kleiman NS, Coselli JS, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Jr., Heiser J, Merhi W, Zorn GL, 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J, Resar J, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Adams DH, Popma JJ, CoreValve USCI. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(22):2565-74.

61. Unbehaun A, Pasic M, Drews T, Penkalla A, Dreyse S, Klein C, Kukucka M, Mladenow A, Hetzer R, Buz S. Transapical aortic valve implantation: predictors of survival up to 5 years in 730 patients. An updated dagger. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2015;47(2):281-90; discussion 90.

62. Duncan A, Ludman P, Banya W, Cunningham D, Marlee D, Davies S, Mullen M, Kovac J, Spyt T, Moat N. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. Transcatheter Aortic Valve Implantation Registry. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(5):645-53.

63. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, Tarantini G, Sinning JM, Nickenig G, Capodanno D, Tamburino C, Latib A, Colombo A, Kapadia SR. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(15):1585-95.

64. Abdel-Wahab M, Comberg T, Buttner HJ, El-Mawardy M, Chatani K, Gick M, Geist V, Richardt G, Neumann FJ, Segeberg-Krozingen TR. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve

- implantation with balloon- and self-expandable prostheses: a pooled analysis from a 2-center experience. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(3):284-92.
65. Chieffo A, Buchanan GL, Van Mieghem NM, Tchetché D, Dumonteil N, Latib A, van der Boon RM, Vahdat O, Marcheix B, Farah B, Serruys PW, Fajadet J, Carrie D, de Jaegere PP, Colombo A. Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN versus the Medtronic CoreValve Revalving system devices: a multicenter collaborative study: the PRAGMATIC Plus Initiative (Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(8):830-6.
66. Schymik G, Herzberger V, Bergmann J, Bramlage P, Conzelmann LO, Wurth A, Luik A, Schrofel H, Tzamalís P. Evolution of transcatheter aortic valve implantation over 7 years: results of a prospective single-centre registry of 2000 patients in a large municipal hospital (TAVIK Registry). *BMJ open*. 2018;8(10):e022574.
67. Spethmann S, Baldenhofer G, Dreger H, Stuer K, Sanad W, Saghablyan D, Müller E, Stangl V, Baumann G, Stangl K, Laule M, Knebel F. Recovery of left ventricular and left atrial mechanics in various entities of aortic stenosis 12 months after TAVI. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2014;15(4):389-98.
68. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *European heart journal*. 2010;31(3):281-9.
69. Bleiziffer S, Mazzitelli D, Opitz A, Hettich I, Ruge H, Piazza N, Lange R. Beyond the short-term: clinical outcome and valve performance 2 years after transcatheter aortic valve implantation in 227 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;143(2):310-7.
70. Ozkan A, Kapadia S, Tuzcu M, Marwick TH. Assessment of left ventricular function in aortic stenosis. *Nature reviews Cardiology*. 2011;8(9):494-501.
71. Schueler R, Sinning JM, Momcilovic D, Weber M, Ghanem A, Werner N, Nickenig G, Grube E, Hammerstingl C. Three-dimensional speckle-tracking analysis of left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(8):827-34 e1.
72. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England journal of medicine*. 2014;371(10):967-8.
73. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, Investigators PT. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*. 2010;363(17):1597-607.
74. Sondergaard L, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Ngo AT, Olsen NT, Chang Y, Franzen OW, Engstrom T, Clemmensen P, Olsen PS, Thyregod HG. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2016;9(6).
75. Puvimanasinghe JP, Steyerberg EW, Takkenberg JJ, Eijkemans MJ, van Herwerden LA, Bogers AJ, Habbema JD. Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis: predictions based on meta-analysis and microsimulation. *Circulation*. 2001;103(11):1535-41.
76. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(22):2413-26.
77. Bourantas CV, van Mieghem NM, Farooq V, Soliman OI, Windecker S, Piazza N, Serruys PW. Future perspectives in transcatheter aortic valve implantation. *International journal of cardiology*. 2013;168(1):11-8.
78. Knebel FW, H.; Sanad, W.; Spethmann, S.; Baldenhofer, G.; Dreger, H.; Laule, M.; Stangl, V.; Baumann, G.; Grubitzsch, H.; Stangl, K. Preserved Long-Term Haemodynamics and Aortic Valve Areas Three Years after TAVI *Clin Res Cardiol* 105, Suppl 1, March 2016, DOI 101007/s00392-016-0967-z. 2016;V107.

## 8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hendrik Walde, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Echokardiographische Langzeitbeurteilung der Funktion von perkutan implantierten Aortenklappenprothesen bei hochgradiger Aortenklappenstenose“ – „Long-term echocardiographic assessment of the function of percutaneously implanted aortic valve prostheses in patients with severe aortic valve stenosis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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 korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://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.“

9.12.2022

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## 9 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Hendrik Walde hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Knebel, F.; Walde, H.; Sanad, W.; Spethmann, S.; Baldenhofer, G.; Dreger, H.; Laule, M.; Stangl, V.; Baumann, G.; Grubitzsch, H.; Stangl, K. Long-Term Haemodynamics and Aortic Valve Areas Three Years after TAVI. Clin Res Cardiol 105, Suppl 1, March 2016, DOI 10.1007/s00392-016-0967-z, V107.

Mein Beitrag an dieser Publikation bestand aus der Auswertung der ermittelten Basisdaten (bspw. Aortenklappenöffnungsflächen, transvavuläre Druckgradienten, maximale Flussgeschwindigkeit, Ejektionsfraktion, Grad der Klappeninsuffizienz) aus den zuvor vonseiten der Fachärzte durchgeführten Ultraschalluntersuchungen insbesondere in Form deren tabellarischer Aufarbeitung mittels Excel für die statistische Auswertung. Zudem gehörte die Berechnung der Straindaten des Speckle Trackings mittels EchoPac anhand der seitens meiner Betreuer zur Verfügung gestellten Ultraschallergebnisse (unter Anleitung) zu meinen Aufgaben (hieraus entstand Tabelle 28). Ferner gehörten die Kontaktaufnahme und schriftliche Kommunikation (bspw. Einladung der Patienten zu den Kontrolluntersuchungen) in meinen Aufgabenbereich.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **10 Lebenslauf**

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

## 11 Publikationsliste

Publikation 1:

Knebel, F.; Walde, H.; Sanad, W.; Spethmann, S.; Baldenhofer, G.; Dreger, H.; Laule, M.; Stangl, V.; Baumann, G.; Grubitzsch, H.; Stangl, K. Long-Term Haemodynamics and Aortic Valve Areas Three Years after TAVI. Clin Res Cardiol 105, Suppl 1, March 2016, DOI 10.1007/s00392-016-0967-z, V107.

## 12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

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

Mein besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer Prof. Dr. med. Fabian Knebel für die Bereitstellung des Themas, die hervorragende persönliche Betreuung, die langfristige umfangreiche inhaltliche Unterstützung sowie das Korrekturlesen der Arbeit.

Des Weiteren gilt mein ausdrücklicher Dank meinen Zweitbetreuern Herrn Priv.-Doz. Dr. Sebastian Spethmann, der immer ein offenes Ohr hatte und eine immense Hilfe bei der statistischen Auswertung darstellte sowie Herrn Prof. Dr. Henryk Dreger.

Ich danke Frau Mareen Pigorsch für die statistische Beratung und ihre unkomplizierte Hilfe.

Ich möchte mich auch ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, auf deren Unterstützung ich mich vor und während des Studiums sowie während des Verfassens der Doktorarbeit immer verlassen konnte sowie bei meiner Schwester Marie für ihre hilfreichen Ideen.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Frau Katharina meinen Dank aussprechen, da sie mir in jeder Hinsicht stets den Rücken freihielt und mich immer wieder motiviert hat, insbesondere seit der Geburt unserer Tochter Lea, der diese Arbeit auch ein Stück weit gewidmet ist.

# 13 Bescheinigung Statistische Beratung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (IBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname: Walde, Hendrik**  
**Emailadresse: hendrikwalde@gmx.de**  
**Matrikelnummer: 227500**  
**PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Fabian Knebel**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Medizinische Klinik mit  
Kardiologie und Angiologie, Campus Charité Mitte**

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Hendrik Walde innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (IBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 13.03.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Hinweis auf explorativen Charakter der Auswertungen
- deskriptive Statistiken
- nichtparametrische Tests (Chi-Quadrat, Wilcoxon) aufgrund kleiner Fallzahl

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 17.03.2020

Name des Beraters/ der Beraterin

