

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Georg Ertl

Etablierung des kathetergestützten
Aortenklappenersatzverfahrens (TAVI) an der
Universitätsklinik Würzburg.

Inaugural- Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ann-Katrin Zubrod

aus Köln

Würzburg, Juli 2014

Referent: Prof. Dr. med. Frank Weidemann

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Christian Ritter

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2015

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Übersicht	7
1.2	Aortenklappenstenose	8
1.2.1	Ätiologie und Pathogenese	8
1.2.2	Klinik	10
1.2.3	Diagnostik	12
1.2.4	Therapie	13
1.3	Thema und Fragestellung der Arbeit	21
2	Methoden	22
2.1	Patientenkollektiv und Ablauf der Studie	22
2.1.1	Einschlusskriterien	23
2.1.2	Ausschlusskriterien	24
2.2	Datenerfassung	25
2.2.1	Präinterventionell erhobene Daten	25
2.2.2	Interventionell erhobene Daten	26
2.2.3	Postinterventionelle Daten	26
2.3	Beschreibung der Aortenklappenprothese	27
2.3.1	Durchführung der Implantation	27
2.4	Untersuchungsmethoden	29
2.4.1	EuroScore und STS-Score	29
2.4.2	NYHA-Klassifikation	30
2.4.3	Echokardiographie	30
2.4.4	Computertomographie	40
2.4.5	Magnetresonanztomographie	40
2.4.6	Herzkatheteruntersuchung	41

2.4.7	Lebensqualität-Fragebogen und 6-Minuten-Gehtest.....	42
2.4.8	Zeitlicher Ablauf der Studie	43
2.5	Zustimmung der Ethikkommission.....	44
2.6	Statistik.....	45
3	Ergebnisse	46
3.1	Patientenkollektiv und Baseline-Daten	46
3.2	Implantation der Aortenklappenprothese	50
3.3	Mortalität 30 Tage und 6 Monate nach AKE	51
3.4	Vergleich Echokardiographie vor- und 6 Monate nach AKE	52
3.4.1	Hämodynamik	52
3.4.2	Ventrikelmorphologie	53
3.4.3	Systolische Herzfunktion.....	54
3.4.4	Diastolische Herzfunktion.....	55
3.4.5	Funktion der Herzklappen	55
3.4.6	Spezielle Herzfunktion	56
3.5	Lebensqualitätsfragebogen und 6-Minuten-Gehtest.....	57
3.6	NYHA-Klasse und Symptomatik	60
3.7	Vergleich innerhalb der Kollektive	64
3.7.1	Allgemeine Daten im Vergleich: TAVI-LG, TAVI-HG, Kontrolle- LG und Kontrolle-HG	65
3.7.2	Echokardiographische Daten von TAVI-LG im Vergleich.....	67
4	Diskussion.....	69
4.1	Baseline-Daten der TAVI- und Kontrollgruppe.....	70
4.2	Periprozedurale Ergebnisse und Mortalität.....	71
4.3	Echokardiographie vor und 6 Monate nach AKE	73

4.4	Veränderung der Lebensqualität, des 6 Minuten-Gehtests, der NYHA-Klasse und der Symptomatik	75
4.5	Das Outcome von Patienten mit Low-Gradient-Aortenstenose	76
4.6	Limitationen der Studie	77
5	Strukturierte Zusammenfassung	79
6	Inhaltsverzeichnis	81
7	Anhang.....	92
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	92
7.2	Abbildungsverzeichnis	95
7.3	Tabellenverzeichnis.....	97
7.4	Danksagung	98
7.5	Lebenslauf	99

1 Einleitung

1.1 Übersicht

Die degenerative Aortenklappenstenose (AS) gehört mit einer Prävalenz von 2-7 % zu dem häufigsten Herzklappenitium in der Altersgruppe der über 65-Jährigen.¹ Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung wächst diese Patientenpopulation stetig.²

Die medikamentöse Therapie alleine erzielt keine Lebensverlängerung.³ Durch die Einführung der Herz-Lungenmaschine 1953 wurde der offen-chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) erstmals ermöglicht und somit das Langzeitüberleben entscheidend verbessert.⁴ Bei 30-60% der Patienten mit Indikation zum AKE wird jedoch aufgrund eines zu hohen Operationsrisikos der Eingriff abgelehnt.^{5,6} Eine lebensverlängernde therapeutische Alternative gab es bis vor Kurzem nicht.

Mit dem Fortschritt der Katheter- und Stenttechnologie konnte ein neues therapeutisches Verfahren etabliert werden, welches über einen transapikalen-beziehungsweise transfemorale Zugangsweg Aortenklappen implantiert. Die kathetergesteuerte Aortenklappenimplantation (Transcatheter aortic valve implantation=TAVI) ermöglicht speziell jenen Hochrisikopatienten, denen bisher eine konventionelle chirurgische Therapie verwehrt blieb, eine alternative Behandlungsoption.⁷ Das neue Verfahren arbeitet mit einer auf einen Stent montierten Bioprothese, welche mit Hilfe eines speziellen Katheters auf Höhe der nativen Aortenklappe platziert und expandiert wird. Die erste Implantation einer ballonexpandierbaren Aortenklappenprothese wurde von Alain Cribier 2002 durchgeführt.⁸ Seitdem wurden weltweit über 50.000 Patienten mit dem neuen therapeutischen Verfahren behandelt.⁹

Die Universitätsklinik Würzburg führte im Juli 2009 die erste kathetergestützte Aortenklappenimplantation durch. Die vorliegende Dissertationsschrift berichtet über die initialen Erfahrungen sowie die kurz- und mittelfristigen klinischen

Ergebnisse der ersten 50 Patienten, die mit einer TAVI in Würzburg versorgt wurden.

1.2 Aortenklappenstenose

Die AS gehört mit 43 % zu der häufigsten Herzklappenerkrankung in Europa und Nordamerika⁶ und betrifft mit einem Anteil von 80% überwiegend die männliche Bevölkerung.¹⁰

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Die AS kann kongenital, durch eine rheumatische Herzklappenerkrankung oder degenerativ durch eine Kalzifizierung der Klappentaschen auftreten.¹¹

Bei der kalzifizierenden AS handelt es sich um einen aktiven Erkrankungsprozess, welcher zu einer Membranruptur mit inflammatorischen Zellinfiltrationen und Lipidablagerungen führt.^{12,13} Daraus ergibt sich eine Verdickung und zunehmende Verkalkung der Klappensegel, die zu dem Vorläufer der AS, der Aortenklappensklerose, führt.¹⁴ Eine sklerotisch veränderte Aortenklappe kann bei einem Viertel aller über 65-Jährigen beobachtet werden und ist Ausdruck eines allgemein degenerativen Alterungsprozesses.¹⁵

Es zeigen sich jedoch Risikofaktoren wie beispielsweise die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Alter, Nikotinkonsum, Hypercholesterinämie sowie erhöhtes familiäres Risiko, die den Progress der fibrotischen Ablagerungen und den damit einhergehenden Matrixumbau beeinflussen.¹⁶ Wie diese Risikofaktoren das kalzifizierende Geschehen bedingen, ist Bestandteil derzeitiger Forschung.

Die rheumatische AS ist Folge einer Streptokokkeninfektion und ist seit der Einführung der antibiotischen Therapie in Industrieländern selten geworden.¹⁷

Die stenosierte Aortenklappe stellt eine Abflussbehinderung dar und führt zu einer Beschleunigung des Blutflusses mit einem erhöhten systolischen Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens. Um die erhöhte Nachlast zu kompensieren und somit eine Abnahme des

Herzzeitvolumens zu verhindern, folgt dem erhöhten intracavitären Druck eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie des Myokards. Durch diesen Kompensationsmechanismus können über Jahre erhöhte linksventrikuläre Druckgradienten (>40 mmHg) bestehen, ohne dass das Schlagvolumen reduziert wird.¹⁸ Die Patienten sind in diesem Stadium der Erkrankung in der Regel asymptomatisch, es zeigt sich das Bild der sogenannten asymptomatisch hochgradigen AS. Mit einer chronisch progredienten Abnahme der Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) und einer daraus resultierenden weiteren Zunahme des linksventrikulären Druckes, verringert sich jedoch auch die kontraktile Reserve des Myokards.¹⁹ Die hypertrophierte Myokardmasse kann dem steigenden intracavitären Druck nicht weiter entgegenwirken, es folgt die Dilatation des linken Ventrikels mit Abnahme des Schlagvolumens, des transaortalen Druckgradienten und der linksventrikulären Hypertrophie. Durch die erhöhte Nachlast steigen der pulmonalkapilläre, der pulmonalarterielle sowie der rechtsventrikuläre Druck an, die Patienten werden zunehmend symptomatisch.¹⁹

Circa 35% der Patienten weisen eine sogenannte „Low-Gradient“-Aortenstenose (LG-AS) auf. Diese ist durch einen erniedrigten mittleren Gradienten über der Aortenklappe (<40 mmHg) gekennzeichnet.²⁰ Es handelt sich hierbei meist um ältere (>75 Jahre) weibliche Patienten mit ausgeprägter linksventrikulärer Hypertrophie bei kleinem Ventrikel-Cavum. Die Verschiebung der Messparameter lässt sich anhand des pathologischen kardialen Umbauprozesses verständlicher darstellen. Zunächst haben Patienten mit LG-AS eine doppelte Nachlast, ein sogenanntes „double-loading“. Dies ist durch die in über 90% der Fälle bestehende arterielle Hypertonie in Verbindung mit der Aortenstenose an sich bedingt. Der Verlust des Windkesseneffekts bewirkt eine weitere Erhöhung der Nachlast. Zudem entwickelt sich durch den erhöhten Wandstress des linken Ventrikels eine reduzierte Funktion longitudinaler Myokardstrukturen. Diese liegen vorwiegend subendokardial und führen bei Erhöhung des intracavitären Druckes als erstes zu Beeinträchtigungen. Die Folge sind subendokardiale Ischämien mit irreversibler Bildung von Fibrose. Dieser progrediente pathologische Prozess ist maßgebend

für die Prognose. Die erhaltene Ejektionsfraktion ist Ausdruck des Kompensationsvermögens der erhaltenen radialen- und zirkumferenziellen Myokardfunktion.²¹ Das Management dieser Entität der AS gestaltet sich schwierig: Die rein medikamentöse Behandlung dieser Patienten zeigt unbefriedigende Resultate, während der operative AKE eine hohe peri- und postoperative Mortalität aufweist.²²

1.2.2 Klinik

Im fortgeschrittenen Stadium der AS zeigen die Patienten Symptome wie Dyspnoe, Schwindel, Angina pectoris bis hin zur kardial bedingten Synkope.²³ Die entstandene Herzinsuffizienz kann zu kardialer Dekompensation führen und ist mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes verbunden. Der Beginn einer kardialen Symptomatik deutet auf einen prognostisch ungünstigen Verlauf hin. Dies ist anhand einer viel zitierten Überlebenskurve von Ross und Braunwald von 1968 nachvollziehbar.

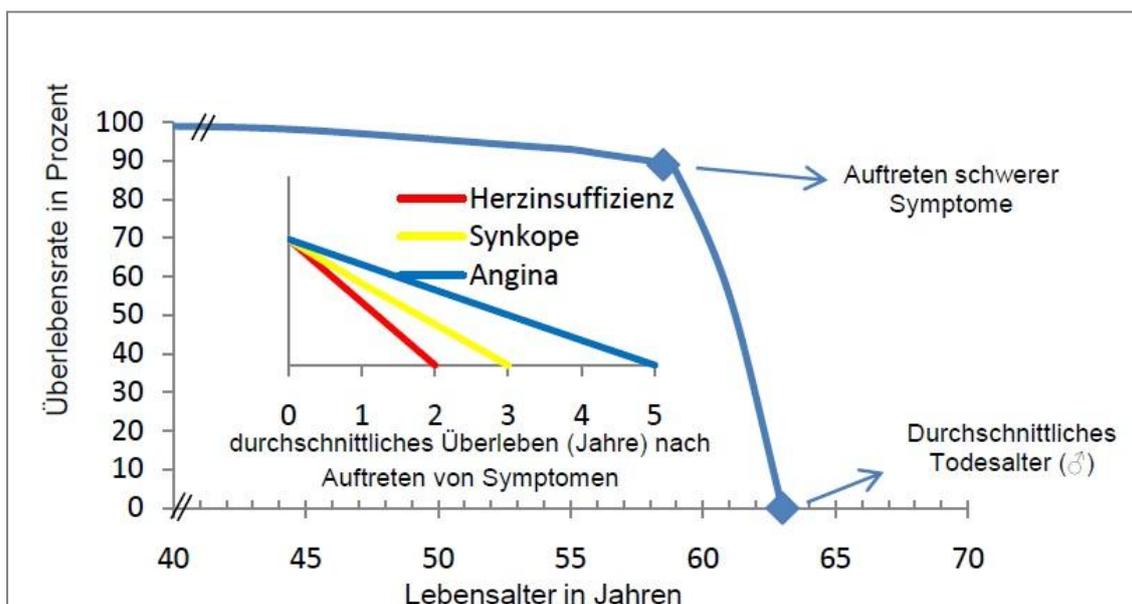


Abb. 1: Überlebenskurve der symptomatischen AS nach Ross und Braunwald²⁴

Die Patientenpopulation mit fortgeschrittener AS wird durch die sich verändernde demographische Entwicklung weiter ansteigen.² Die Lebenserwartung in Deutschland liegt derzeit für Frauen bei 82 Jahren und für Männer bei 77 Jahren. Da sie sich innerhalb von 40 Jahren um 20 Jahre erhöht hat²⁵, ist das Braunwald-Schema zu modifizieren:

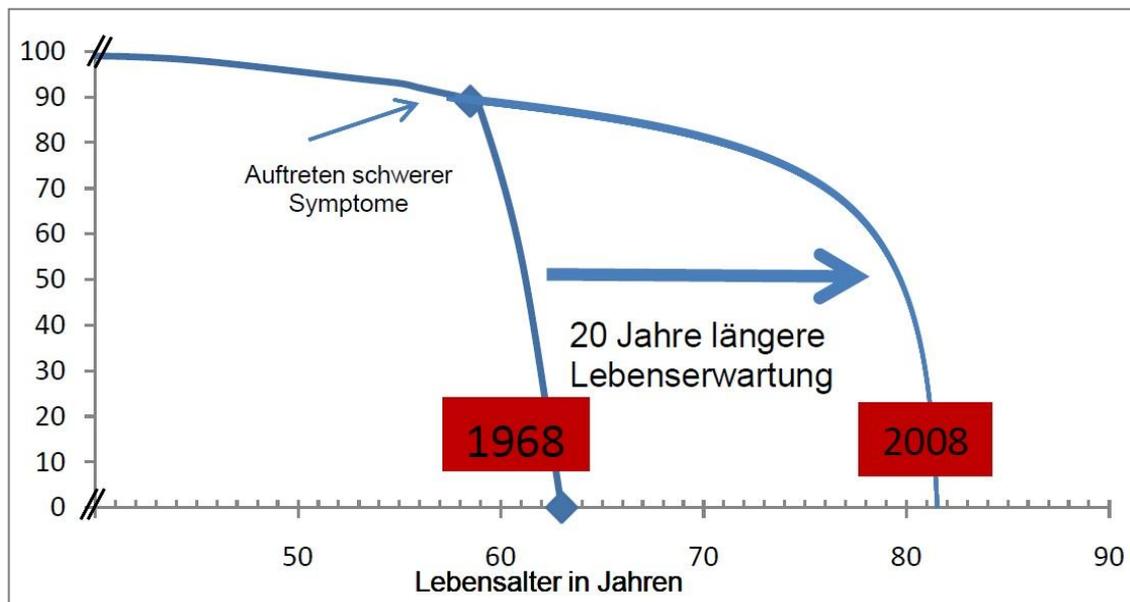


Abb. 2: Modifizierte Überlebenskurve der symptomatischen AS²⁵

Es konnte in weiteren Analysen gezeigt werden, dass der Zeitraum vom Auftreten erster Symptome bis zum Tod für Patienten mit Angina pectoris 5 Jahre beträgt, bei Patienten mit kardial bedingter Synkope 3 Jahre und bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz zwei Jahre.²⁶ Dabei lag die Mortalitätsrate für Patienten, die eine mittlere- bis schwere AS aufwiesen und rein medikamentös behandelt wurden, nach Auftreten erster Symptome nach einem Jahr bei 25% und nach zwei Jahren bei 50%. Die Hälfte aller Patienten starb an einem plötzlichen Herztod.²⁷

Die Einteilung der AS in leicht-, mittel- und schwergradig erfolgt nach aktuellen Richtlinien des American College of Cardiology²⁸ und der European Society of Cardiology¹. Dabei liegt nach der amerikanischen Gesellschaft eine schwere AS bei einem mittleren Gradienten von ≥ 40 mmHg und einer AÖF ≤ 1 cm² vor, während die europäische Einteilung die hochgradige AS ab einem Klappenöffnungsindex $\leq 0,6$ cm²/m² definiert.²⁸

Schweregrad	leicht	mittel	schwer
Ausstromgeschwindigkeit (m/s)	<3	3-4	>4
Mittlerer Gradient (mmHg)	<25	25-40	>40
Klappenöffnungsfläche (cm ²)	>1,5	1-1,5	<1

Tab. 1: Schweregradeinteilung der Aortenstenose nach ACC²⁸

Schweregrad	leicht	mittel	schwer
Ausstromgeschwindigkeit (m/s)	<3	3-4	>4
Mittlerer Gradient (mmHg)	<25	25-40	>40
Klappenöffnungsflächenindex (cm ² KÖF/m ² KÖF)	>1	0,6-1	<0,6

Tab. 2: Schweregradeinteilung der Aortenstenose nach ESC¹

Bei mittel- bis hochgradiger Stenose verringert sich die AÖF jährlich um 0,3 cm² und der mittlere Druckgradient steigt um 7 mmHg an.¹⁹ Daher ist eine regelmäßige Nachkontrolle wichtig und notwendig, um den richtigen Zeitpunkt zur Indikation eines AKE oder TAVI zu stellen.

1.2.3 Diagnostik

1.2.3.1 Klinische Untersuchung

Mit fortgeschrittener Stenose sinkt das Herzzeitvolumen und somit der systolische Blutdruck, peripher zeigt sich ein langsamer Anstieg des arteriellen Pulses mit verspätetem Maximum (sog. Pulsus parvus et tardus). Der Herzspitzenstoß ist durch das hypertrophierte linke Myokard hebend, verbreitert und nicht verlagert. Zudem zeigt sich ein systolisches Schwirren über der Aorta und den Karotiden.²⁹

Auskultatorisch liegt ein spindelförmiges rauhes Systolikum mit Punctum Maximum im zweiten Intercostalraum rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden vor. Unter guten auskultatorischen Bedingungen kann das geschulte Gehör den Stenosegrad detektieren: Je höhergradiger die Stenose, desto weiter verlagert sich das Geräuschmaximum in die Spätsystole.³⁰

1.2.3.2 Echokardiographie transthorakal/transoesophageal

Zur Detektion einer AS gilt die transthorakale Echokardiographie (TTE) derzeit als das wichtigste nichtinvasive Untersuchungsverfahren.²⁸ Asymptomatische Patienten mit einer schwergradigen AS sollten jedes Jahr durch eine echokardiographische Verlaufskontrolle reevaluiert werden.²⁸ Eine weiterführende, semiinvasive Methode ist die transoesophageale Echokardiographie (TEE) mit einer besseren Detailgenauigkeit insbesondere für die Morphologie der Klappe³¹. Sie wird zur direkten Planimetrie der AÖF sowie zur Bestimmung des Diameters des Aortenannulus verwendet, um eine

Größenauswahl der Prothese vor TAVI vorzunehmen.³² Zudem kann bei erniedrigtem Herzminutenvolumen (HMV) mithilfe der mehrstufigen Dobutamin-Stimulation zwischen einer LG-AS und einer hämodynamisch gering eingeschränkten AS differenziert werden.¹⁹

In der TTE stellen sich als Hinweis auf eine AS drei Leitbefunde dar. Es werden eine Verkalkung der Taschenklappen mit eingeschränkter Klappenseparation, ein erhöhter Druckgradient über der stenosierten Aortenklappe sowie eine verkleinerte AÖF festgestellt. Im fortgeschrittenen Stadium ist eine linksventrikuläre Hypertrophie sowie eine Dilatation der Aorta ascendens zu eruieren. Eine Dilatation des linken Ventrikels mit verminderter systolischer Verkürzungsfraktion sind Befunde des Spätstadiums der AS.¹⁰

1.2.3.3 Herzkatheter (HK)-Untersuchung

Die Indikation zur invasiven Rechts-/Links-HK-Untersuchung ist generell indiziert, wenn nichtinvasive Verfahren unschlüssig sind oder sich Diskrepanzen zwischen nichtinvasiven Tests und klinischer Symptomatik zeigen.²⁸ Besteht anhand von Echokardiographie und klinischer Symptomatik eine Indikation zum AKE / TAVI, wird präoperativ eine diagnostische Koronarangiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit durchgeführt und eine Wurzelangiographie zur Quantifizierung der genauen Wurzelanatomie erhoben.³³ Generell erlaubt eine vollständige HK-Untersuchung die Beurteilung der Ventrikelfunktion, des Koronarstatus sowie der Messung der Hämodynamik zur Evaluation des Schweregrades der Stenose.

1.2.4 Therapie

1.2.4.1 Medikamentöse Behandlung

Durch eine rein medikamentöse Behandlung der AS kann derzeit keine Lebensverlängerung erzielt werden, sie stellt somit keine Alternative zum chirurgischen AKE dar.³⁴ Bei Patienten mit stenosierter Aortenklappe und erhöhten Blutdruckwerten ist auf eine adäquate Einstellung der antihypertensiven Therapie zu achten.²⁸ Da der Pathomechanismus der AS

teilweise mit der Arteriosklerose übereinstimmt, scheint eine prophylaktische Prävention der Risikofaktoren der Arteriosklerose sinnvoll.

1.2.4.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Der chirurgische AKE gilt bei Patienten mit symptomatischer AS als Goldstandard.²⁸ Die Einführung der Herz-Lungen-Maschine 1953 machte den ersten chirurgischen AKE 1960 möglich.³⁵ Die 3-Jahresüberlebensrate (JÜR) bei Patienten mit chirurgischem AKE lag in einer Studie von 1982 schon bei 87% gegenüber der 3-JÜR bei medikamentös behandelten Patienten mit 21%.^{36,37} Dieser signifikante Unterschied verdeutlicht die Etablierung des operativen Verfahrens in den letzten Jahrzehnten.

Die aktuellen Leitlinien stellen eine Indikation zum chirurgischen AKE für Patienten mit symptomatischer hochgradiger AS. Bei Patienten mit asymptomatischer hochgradiger AS ist der operative Eingriff indiziert, wenn ein chirurgischer Eingriff am Herzen oder an der Aorta ascendens geplant ist, eine Ejektionsfraktion (EF) unter 50% besteht, Symptome unter Belastung hervortreten oder eine Zunahme der linksventrikulären Ausstromgeschwindigkeit von mehr als 0,3 m/s pro Jahr besteht.³⁸

Die operative Mortalität beträgt 2-8% und steigt mit dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen.^{39,40} Notoperationen, hohes Alter, hohe NYHA-Klasse, gleichzeitige Bypass-Operation und insbesondere eine linksventrikuläre Funktionsstörung sind Prädiktoren für die erhöhte operative Mortalität.^{41,42} Eine stark reduzierte linksventrikuläre Funktion (EF<30%) bei Zustand nach Myokardinfarkt bedeutet eine noch ungünstigere Prognose mit einer Mortalität von 45%. Trotzdem zeigt der chirurgische AKE im Gegensatz zur medikamentösen Therapie einen langfristigen Überlebensvorteil.⁴³

Rund ein Drittel der Patienten mit Indikation zum chirurgischen AKE werden jedoch aufgrund eines zu hohen Operationsrisikos abgelehnt.⁶ Diese Patienten erhalten entweder die medikamentöse Therapie oder ein in den letzten Jahren entwickeltes interventionelles TAVI-Therapieverfahren.

1.2.4.3 Interventionelle Verfahren

1.2.4.3.1 Ballonaortoavuloplastie (BAV)

1986 wurde erstmals eine BAV durch Alain Cribier als kathetergestützte, interventionelle Therapiemöglichkeit zur Behandlung der AS durchgeführt.⁴⁴ Hierbei wurde die stenosierte Aortenklappe mithilfe eines Ballonkatheters dilatiert, so dass sich die verkalkten Taschenklappen aufdehnten. Dadurch konnte eine Vergrößerung der AÖF mit Erniedrigung des Druckgradienten über der Aortenklappe erzielt werden. Durch die BAV verbesserte sich die hämodynamische Situation und damit die klinische Symptomatik der Patienten, jedoch nur kurzfristig. Denn diese therapeutische Maßnahme nimmt keine endgültige Sanierung der AS vor, die Pathologie bleibt bestehen und verursacht im Durchschnitt nach 6 Monaten eine Restenose. Eine Wiederholung der BAV muss nach 6-12 Monaten erneut durchgeführt werden.⁴⁵ Das kathetergestützte Verfahren kann die Symptomatik folglich nur kurz- bis mittelfristig lindern und ist daher insbesondere für die Therapie von Hochrisiko- und Notfallpatienten geeignet. Nach den aktuellen Leitlinien ist die BAV als sogenanntes „bridging to surgery“ bei hämodynamisch instabilen Patienten sowie bei Patienten mit palliativer Therapiemöglichkeit indiziert.¹

1.2.4.3.2 Perkutane kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Der technische Fortschritt der Katheter- und Stenttechnologie ermöglichte die Einführung der kathetergesteuerten Aortenklappenimplantation. 1992 wurden in ersten Tierversuchen 7 Schweinen auf einem Stent montierte ballonexpandierbare Schweine-Aortenklappen implantiert. Es konnten hierbei die technische Durchführbarkeit und der hämodynamische Erfolg dieser Methode gezeigt werden.⁴⁶ Es folgten in weiteren Tierversuchen unter Verwendung unterschiedlichen Klappenmaterials gute Ergebnisse.^{47,48} Im Jahr 2000 führten Bonhoeffer und seine Mitarbeiter den ersten kathetergeführten Herzklappenersatz am Menschen durch. Sie implantierten einem 12-jährigen Jungen über die Femoralvene eine Pulmonalklappe.⁴⁹ Zwei Jahre später führten Cribier und seine Mitarbeiter den ersten kathetergestützten AKE am Menschen durch.⁸ Sie implantierten die Aortenklappe über einen antegraden,

transvenösen Zugang. Dieser setzte eine komplexe Herzkatheterisierung voraus. So wurde über die Vena femoralis eine Führungsdrahtschleife eingebracht, welche über den rechten Vorhof und eine transseptale Punktion in den linken Vorhof geschoben wurde und transmitral in den linken Ventrikel und über die Aortenklappe bis in die aufsteigende Aorta und Aorta descendens gelangte. Hier wurde der Führungsdraht von einem über die Arteria femoralis eingebrachten Draht eingefangen. Die Implantation der ersten kathetergeführten Aortenklappe war mit Rinderperikard beschichtet. Die AÖF nahm zu und der Druckgradient über der Klappe verbesserte sich und blieb im Verlauf konstant. Der Hochrisikopatient verstarb nach 17 Wochen an einer nicht-interventionsbedingten Erkrankung.⁸ 2005 wurde über diesen Zugangsweg die erste TAVI in Deutschland durch Sack und seine Mitarbeiter durchgeführt.⁵⁰ Mit Einführung des retrograden Zugangswegs 2005 wurde das Verfahren deutlich vereinfacht. Der Katheter wurde über die Arteria femoralis in entgegengesetzte Blutflussrichtung (retrograd) eingeführt und über die Aorta descendens und ascendens bis auf Höhe des Aortenklappenrings vorgeführt und implantiert. Publikationen, die den retrograden Zugangsweg untersuchten, konnten gute hämodynamische- sowie klinische Ergebnisse aufzeigen.⁵¹ Nach erfolgreichen klinischen Erprobungsstudien zur Prüfung der Funktionalität und Wirksamkeit erhielt die ballonexpandierbare Stentprothese Edwards Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) im Jahr 2007 die CE-Zertifizierung für medizinische Produkte.⁵²

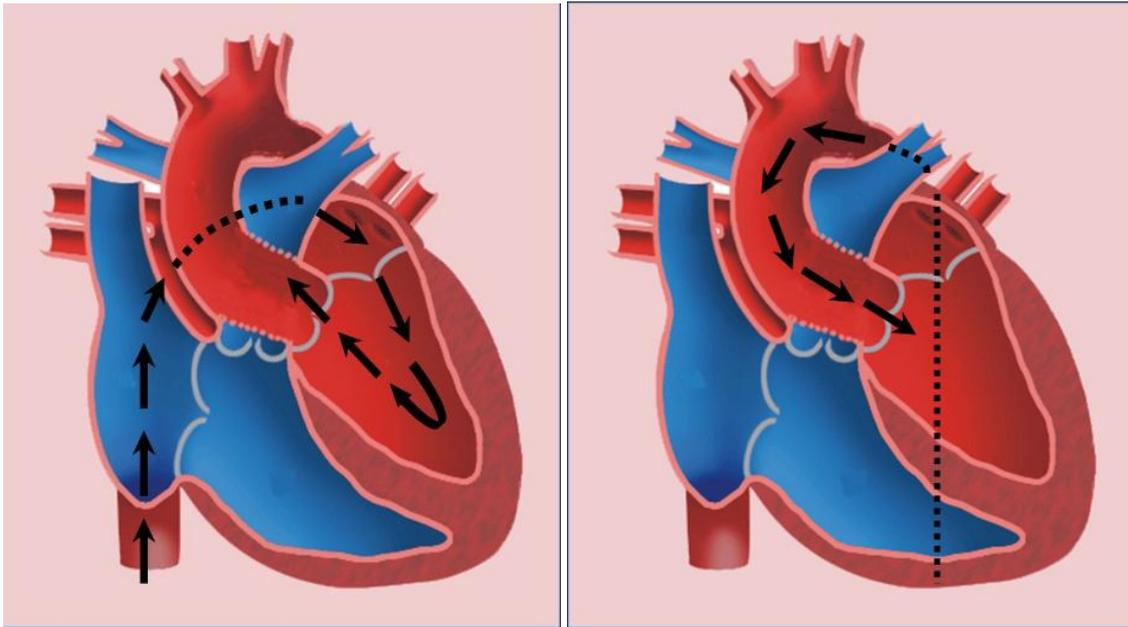


Abb. 3: Antegrader (links) und retrograder (rechts) Zugangsweg⁵⁰
 Bilder mit freundlicher Genehmigung von Edwards Lifesciences Corporation.

Die ebenfalls 2005 in klinischer Erprobung gestandene selbstexpandierende Aortenklappenprothese CoreValve (CoreValve Inc., Irvine, CA, USA) erzielte auch gute Ergebnisse.^{53,54} Sie besteht aus einem 5 cm langen Nitinolstent, der mit einlagig genähtem Schweineperikard als trikuspide Bioprothese versehen ist und langsam in mehreren Stufen expandiert. Auch diese Prothese wird retrograd implantiert und erhielt nach der Studienphase sehr gute hämodynamische- und klinische Ergebnisse.⁵⁵ Sie bekam 2007 ebenfalls die CE-Zertifizierung und ist seitdem in Europa erhältlich.⁵⁶

Die TAVI ist eine neue therapeutische Behandlungsoption in der Therapie der kalzifizierten Aortenstenose. Sie findet bereits heute eine breite klinische Anwendung und revolutioniert die Therapie der AS.

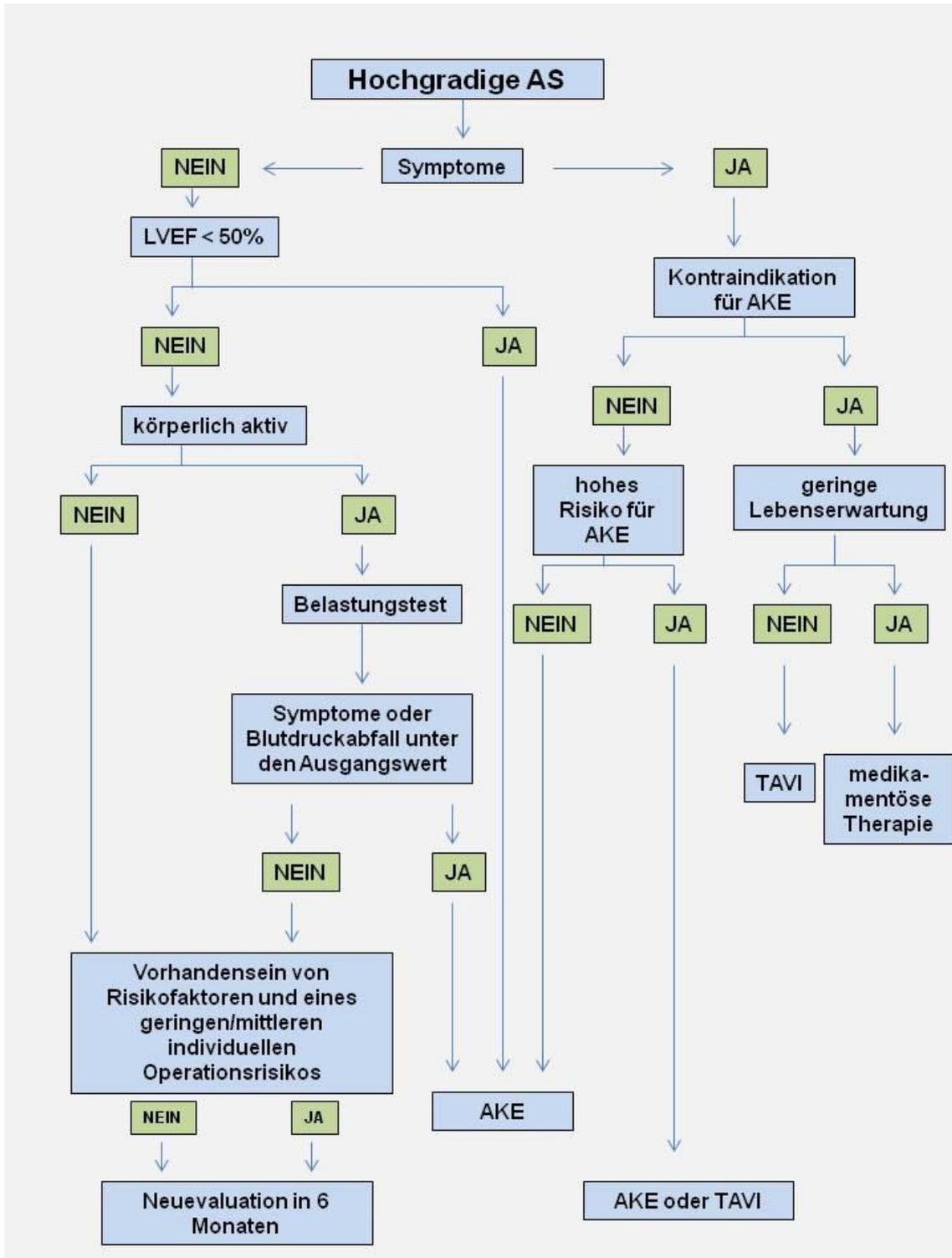


Abb. 4: Management der hochgradigen Aortenklappenstenose⁵⁷

Sie sollte nur in Krankenhäusern mit einer Herzchirurgie am Standort durchgeführt werden und von einem Herzteam, bestehend aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten, welches die individuellen Patientenrisiken und die technische Machbarkeit der TAVI beurteilt, diskutiert werden.¹

Empfehlungen:

- „TAVI sollte nur von einem interdisziplinären Herzteam durchgeführt werden, die aus Kardiologen, Kardiochirurgen und ggf. weiteren Spezialisten bestehen.
- TAVI sollte nur in Krankenhäusern durchgeführt werden, die über eine Herzchirurgie an ihrem Standort verfügen.
- TAVI ist indiziert bei Patienten mit schwerer symptomatischer AS, die nach Beratung im Herzteam nicht für einen konventionellen AKE geeignet sind, bei denen in Anbetracht der Komorbidität eine Verbesserung der Lebensqualität wahrscheinlich ist und eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr gegeben ist.
- TAVI sollte bei Hochrisikopatienten mit schwerer, symptomatischer AS erwogen werden, die zwar auch für eine Operation geeignet wären, aber für welche die TAVI vom Herzteam aufgrund des individuellen Risikoprofils und der anatomischen Gegebenheiten favorisiert wird.“¹

Abb. 5: Indikationen für TAVI¹

Für eine TAVI geeignete Patienten sollten eine Lebenserwartung von mindestens einem Jahr aufweisen und eine Verbesserung der Lebensqualität nach dem Eingriff sollte wahrscheinlich sein¹. Gemäß den aktuellen Leitlinien und der Herzteam-Entscheidung sollte eine TAVI bei Patienten mit schwerer symptomatischer AS durchgeführt werden, die für einen konventionellen Aortenklappenersatz als nicht geeignet erachtet werden¹. Ebenfalls sollte eine TAVI bei ausgewählten Hochrisikopatienten durchgeführt werden, die weiterhin Kandidaten für einen konventionellen AKE sind, nach Prüfung der Vor- und Nachteile der jeweiligen Verfahren jedoch besser für eine TAVI geeignet sind.¹

Absolute Kontraindikationen:

- „Fehlen eines Herzteams und einer Herzchirurgie am Standort
- Die Angemessenheit der TAVI zum AKE wurde nicht vom Herzteam bestätigt
- Geschätzte Lebenserwartung < 1 Jahr
- Infolge der Begleiterkrankung erscheint eine Verbesserung der Lebensqualität durch die TAVI unwahrscheinlich
- Hochgradige primäre Erkrankungen einer anderen Herzklappe, welche maßgeblich für die Symptomatik des Patienten verantwortlich ist und nur chirurgisch behandelt werden kann.
- Inadäquate Größe des Aortenannulus (<18 mm, >29 mm)
- Linksventrikulärer Thrombus
- Aktive Endokarditis
- Erhöhtes Risiko für Obstruktion eines Koronarostiums (asymmetrische Klappenverkalkung, geringer Abstand zwischen Annulus und Koronarostium, kleiner Sinus Valsalva)
- Plaques mit beweglichen Thromben der Aorta ascendens oder im Aortenbogen
- Für den transfemorale/Subclavia-Zugang: unzureichende Zugangsmöglichkeit (Gefäßgröße, Kalzifizierung, Gefäßkinking)¹

Abb. 6 Absolute Kontraindikationen für TAVI¹

Relative Kontraindikationen:

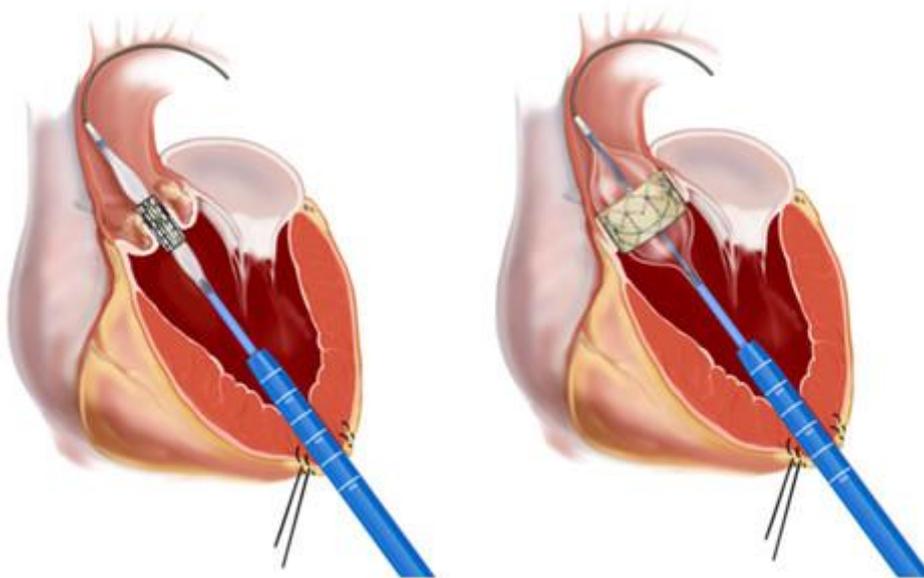
- „Bikuspide oder nicht kalzifizierte Aortenklappen
- Unbehandelte KHK, die einer Revaskularisierung bedarf
- Hämodynamische Instabilität
- LVEF < 20%
- Für den transapikalen Zugang: schwere Lungenerkrankung, LV-Apex nicht zugänglich¹

Abb. 7: Kontraindikationen für TAVI¹

1.2.4.3.3 Perkutane transapikale Aortenklappenimplantation

Seit 2006 kann ein alternativer Zugangsweg zum transfemorale AKE durchgeführt werden (Evaluation durch Lichtenstein et al. 2006). Hierbei wird durch eine Minithorakotomie die apikal gelegene Herzspitze des linken Ventrikels dargestellt und mithilfe einer Punktionsnadel punktiert. Durch eine in das Punktionsloch eingeführte Schleuse kann die ballonexpandierbare, stentmontierte Klappenprothese mithilfe von fluoreszierenden Kontrollen auf

Höhe des Aortenklappenrings platziert und implantiert werden.⁵⁸ Dieser alternative Zugangsweg zeigt im Vergleich zu der transfemorale Prozedur gleichwertig erfolgreiche Ergebnisse⁵⁹, so dass bei der Wahl des Verfahrens insbesondere die Erfahrungen des ärztlichen Teams berücksichtigt werden müssen. Es konnten beim transfemorale Zugangsweg vermehrt neurologische Komplikationen festgestellt werden, so dass eine transapikale Prozedur bei Patienten mit schwerer pAVK oder geringem Gefäßdurchmesser bevorzugt Anwendung findet. Es zeigten insbesondere Patienten mit Porzellanaorta ein besseres Outcome durch den transapikal eingesetzten AKE. Allerdings müssen die Patienten bei der transapikalen Prozedur vollnarkotisiert und maschinell beatmet werden, während für den transfemorale Zugangsweg eine lokalanästhetische Versorgung der Leistenregion meist ausreicht. So besteht für Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung eine eingeschränkte Indikation für die transapikale Implantation der Aortenklappe.



**Abb. 8: Transapikaler Zugangsweg. Aortenklappe in gefaltetem (links) und expandiertem Zustand (rechts).
Bilder mit freundlicher Genehmigung von Edwards Lifesciences Corporation.**

1.3 Thema und Fragestellung der Arbeit

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation ist eine junge und innovative Methode zur Behandlung der kalzifizierten Aortenstenose. Das Deutsche Aortenklappenregister GARY gibt an, dass im Jahr 2011 deutschlandweit circa

3875 Prothesen implantiert wurden.⁶⁰ Die ersten Studien (REVIVE, PARTNER, SOURCE) versprechen sehr gute Ergebnisse, so dass das neue Verfahren schon jetzt eine revolutionäre Bedeutung in der Behandlung der AS hat. Diese Dissertationsschrift berichtet über die initialen Erfahrungen und das kurz- bis mittelfristige Outcome der ersten 50 Patienten, die an der Universitätsklinik Würzburg im Zeitraum von Juli 2009 bis Dezember 2010 eine kathetergestützte, zum größten Teil transapikal eingesetzte Aortenklappenbioprothese (Edwards Lifescience, Irvine, California) erhielten. Die mit Zustimmung der Ethikkommission durchgeführte Studie wird mittels prospektiver, nicht randomisierter und unizentrischer Untersuchung evaluiert. Derzeit ist die TAVI bei einem ausgewählten Patientenkollektiv indiziert, der überwiegende Anteil der Patienten mit AS wird jedoch weiterhin offen-chirurgisch versorgt. Daher stellen sich folgende Fragen:

- 1.: Wie ist das kurz- und mittelfristige Outcome der ersten 50 Patienten an der Universitätsklinik Würzburg, die mit einem kathetergestützten AKE behandelt wurden?
- 2.: Lässt sich bei Patienten nach TAVI eine Veränderung der Lebensqualität beziehungsweise deren Symptomatik erkennen?
- 3.: Profitieren Patienten mit einer LG-AS von einer TAVI?

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Ablauf der Studie

Diese klinisch prospektive Studie wurde im Zeitraum 05/2009 bis 12/2010 an der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt und beinhaltete zwei Gruppen:

- TAVI-Gruppe: 50 Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS, bei denen nach klinischer Indikation und Prüfung auf Ein- bzw. Ausschlusskriterien (Kapitel 3.1.1 und 3.1.2) eine TAVI erfolgte.
- Kontroll-Gruppe: 52 Patienten mit hochgradiger AS, die eine konservativ-medikamentöse Behandlung erhielten.

Die Kontrollgruppe beinhaltet all jene Patienten mit hochgradiger AS, für die aufgrund ihrer Multimorbidität weder ein offenchirurgischer AKE noch eine TAVI indiziert war. Dieses Patientenkollektiv wurde daher konservativ medikamentös behandelt und in einjährigem Abstand klinisch und echokardiographisch untersucht.

2.1.1 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien galten:

1. Logistischer EuroScore $\geq 20\%$ und STS-Score ≥ 10

Der EuroScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) sowie der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons) bieten eine individuelle, standardisierte Erfassung des Operationsrisikos für Patienten vor herzchirurgischem Eingriff (nähere Information hierzu siehe Kapitel 2.4.1).⁶¹

Patienten mit einem EuroScore $\geq 20\%$ beziehungsweise einem STS-Score ≥ 10 haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für einen chirurgischen AKE und werden somit den interventionellen Verfahren zugeführt.

2. Klappenöffnungsfläche $\leq 1,0 \text{ cm}^2$

Die Patienten haben eine kalzifizierte AS mit einer AÖF $\leq 1,0 \text{ cm}^2$, einem mittleren Gradienten über der Aortenklappe $\geq 40 \text{ mmHg}$ und/oder eine transaortale Strömungsgeschwindigkeit $\geq 4,0 \text{ m/s}$. Die Messparameter werden durch die bei jedem Patienten durchgeführte transthorakale Echokardiographie erhalten. Sofern es sich um Patienten mit LG-AS handelt, wird zur Verifizierung dieser Entität eine Stressechokardiographie mit aufsteigender Verabreichung von Dobutamin durchgeführt.

3. **NYHA-Klassifikation**

Die Patienten weisen eine symptomatische AS mit Dyspnoe bei Belastung auf und erreichen dadurch nach NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) ein Stadium \geq II.

4. **Interdisziplinäre Indikationsstellung**

Die Indikation zur TAVI wird durch ein Herz-Team, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten gestellt. Der alleinige Patientenwunsch bildet kein Einschlusskriterium.

5. **Einverständniserklärung**

Der Patient willigt in die Intervention mit allen geforderten Voruntersuchungen nach Aufklärung über Risiken mit Kurz- und Langzeitfolgen ein. Zudem erklärt er sich zu den Follow-up-Terminen bereit.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Es wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

1. Herzinfarkt \leq 2 Wochen
2. Unikuspide Aortenklappe
3. Anämie (Hb \leq 9 mg/dl)
4. Hauptstammstenose \geq 70%
5. Hämodynamische Instabilität (systolischer Blutdruck \leq 90 mmHg)
6. Patienten für eine chirurgische Notfalloperation
7. Intrakardiale Thromben oder Vegetationen an einer Herzklappe
8. Aktive Endokarditis
9. Gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten drei Monate
10. Gerinnungsstörung, Blutungsneigung
11. Unverträglichkeiten gegenüber Kontrastmittel, das medikamentös nicht kontrollierbar ist
12. In der Echokardiographie gemessener Aortenringdurchmesser \leq 16 mm oder \geq 25 mm

13. Ablehnung des angebotenen chirurgischen Aortenklappenersatzes
14. Patienten mit Aortenaneurysma
15. Patienten mit Apoplex \leq 6 Wochen

Innerhalb des Studienprotokolls erhielten alle Patienten eine TAVI, 48 Patienten erhielten diese transapikal (Edwards Sapien) und 2 Patienten transfemoral (Edwards Sapien XT).

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Präinterventionell erhobene Daten

Es wurden folgende Untersuchungen vor einem interventionellen Eingriff durchgeführt.

1. Anamnese und körperliche Untersuchung

- Allgemeine Anamnese
 - Symptomatik, Vorerkrankungen, Körpergröße und -gewicht und Body-Mass-Index (BMI), kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) wie arterielle Hypertonie (AH), Diabetes, Nikotinmenge, Hypercholesterinämie, positive kardiovaskuläre Familienanamnese, NYHA-Klassifikation, Evaluation kardial bedingter Synkopen sowie Angina pectoris (AP), Hospitalisierung der letzten sechs Monate, welche durch AS bedingt sind, Medikamenteneinnahme, Fragebogen zur Lebensqualität (SF-36)
- Körperliche Untersuchung
 - Allgemeine körperliche Untersuchung mit besonderem Fokus auf Auskultation, systolische- und diastolische Blutdruckmessung nach RIVA-ROCCI, Pulsmessung.

2. Nichtinvasive-/Minimalinvasive Untersuchungen

- 12-Kanal-Ableitungs-Elektrokardiogramm (EKG) nach Wilson, Goldberger und Einthoven
- Allgemeine Blutuntersuchung

- 6-Minuten-Gehtest
- TTE und TEE mit folgenden Messparametern:
 - Klappenöffnungsfläche, Klappengradienten, Klappenannulusgröße
 - Klassifizierung von Klappenvitien
 - Ermittlung von HMV und Herzindex (HI)
 - Systolische linksventrikuläre Funktion und Muskelmasse
- Angiographische Computertomographie zur Darstellung der Koronarostien und des Abstands der Ostien zum Klappenring
- Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung des myokardialen Fibroseanteils

3. Invasive Untersuchungen

- HK mit
 - Darstellung der Koronargefäße
 - Messung der Blutdrücke der Ventrikel, Aorta und Pulmonalarterie
 - Messung des HMV mithilfe der Thermodilutionsmethode

2.2.2 Interventionell erhobene Daten

Während des interventionellen Eingriffs wurden regelmäßig Messungen der Vitalparameter durchgeführt. Das Angiogramm diente der Orientierung und konnte die Prozedur der Implantation dokumentieren. Die transoesophageale Echokardiographie ermöglichte zusätzlich eine Aussage über die Lokalisation des Prothesenstents innerhalb der nativen Aortenklappe vor Implantation und überprüfte das Implantat anschließend auf Leckagen um die Klappe herum. Zudem wurden Druckmessungen im linken Ventrikel sowie in der Aorta durchgeführt, um den Gradienten über der Aortenklappe zu bestimmen.

2.2.3 Postinterventionelle Daten

Nach der kathetergestützten Intervention wurden die Patienten 24 Stunden intensivmedizinisch überwacht. Hier erfolgte eine klinische Untersuchung, EKG, Temperaturmessung, eine allgemeine Blut- sowie Blutgasuntersuchung. Eine Anamnese und TTE nach 2-4 Tagen überprüften die Klappenfunktion. In einem Follow-up-Termin nach 6 Monaten erfolgte eine Anamnese mit Evaluation einer

Verbesserung der NYHA-Klasse und Medikamenteneinnahme. Die Patienten füllten einen Fragebogen zur Berechnung der Lebensqualität aus und absolvierten einen 6-Minuten-Gehtest. Abschließend wurde eine TTE zur Überprüfung der Klappenfunktion und der Herzleistung durchgeführt.

2.3 Beschreibung der Aortenklappenprothese

Die in einen Stent eingearbeitete Aortenklappenbioprothese (Edwards Sapien beziehungsweise Edwards Sapien XT Transcatheter Heart Valve) besteht aus Rinderperikard und lässt sich nach Positionierung mittels Ballon expandieren. Sie war zu dieser Zeit in zwei Größen (Durchmesser 23 mm und 26 mm) erhältlich und wurde speziell für den minimal-invasiven kathetergesteuerten AKE entwickelt. Das Prothesengerüst besteht aus rostfreiem, expandierbarem Stahl und einem stützenden Träger für die drei Klappensegel. Das Rinderperikard wurde als drei gleich große Klappensegel in das Prothesengerüst eingearbeitet. In der Systole werden diese Klappensegel durch den hydrostatischen Druck in das Stentgerüst gepresst.

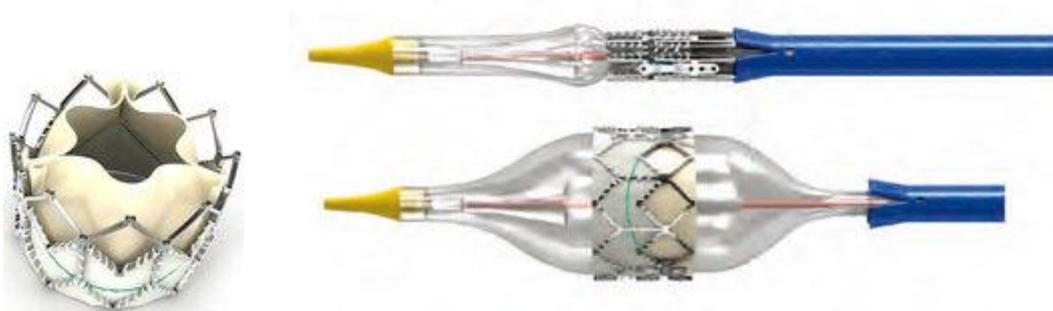


Abb. 9: Edwards Sapien-Rinderperikardprothese.
Bilder mit freundlicher Genehmigung von Edwards Lifesciences Corporation

2.3.1 Durchführung der Implantation

Der kathetergestützte AKE wurde in einem Hybrid-Operationssaal der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt. Ein Team aus Herzchirurgen, Kardiologen und Anästhesisten führten die Operation gemeinsam durch. Vor Operationsbeginn wurde in der rechten Leiste die Arteria femoralis und Vena femoralis mit Schleusen versorgt und durch die Arteria femoralis ein Pigtail-Katheter bis in den Aortenbulbus vorgeschoben. In die Vena femoralis wurde ein Draht eingebracht, der in die Vena cava superior reichte und zur

Notfallkanülierung diene. Nach anterolateraler Thorakotomie im Bett der 5. Rippe links und anschließender Perikardiotomie wurden zwei Tabaksbeutelnähte in die Herzspitze eingebracht. Nach Legen eines Ventrikelpacers konnte dieser eine suffiziente Impulsweitergabe testen. Die Spitze des linken Ventrikels wurde punktiert und ein weicher Draht bis in die Aorta ascendens vorgeführt. Nach Einbringen einer 14F-Schleuse konnte über einen Judkins-Führungskatheter der weiche Draht durch einen Superstiff-Wire ersetzt und in die Aortenbifurkation weitergeführt werden. Nach Rückziehen des Judkins-Katheters und Positionierung des Dilatationsballons auf Aortenklappenebene wurden eine Aortographie zur Verifizierung der Lage durchgeführt und anschließend unter Rapid-Pacing und Blutdrucksenkung der Ballon dilatiert. Nach Ausmessen der benötigten Prothesengröße mit Hilfe eines TEE wurde diese auf dem Dilatationsballon in Aortenklappenebene positioniert. Anschließend erfolgte eine nochmalige Aortographie und Lagekontrolle. Unter Rapid-Pacing und Blutdrucksenkung konnte die Prothese in intraanulärer Position subcoronar platziert werden.

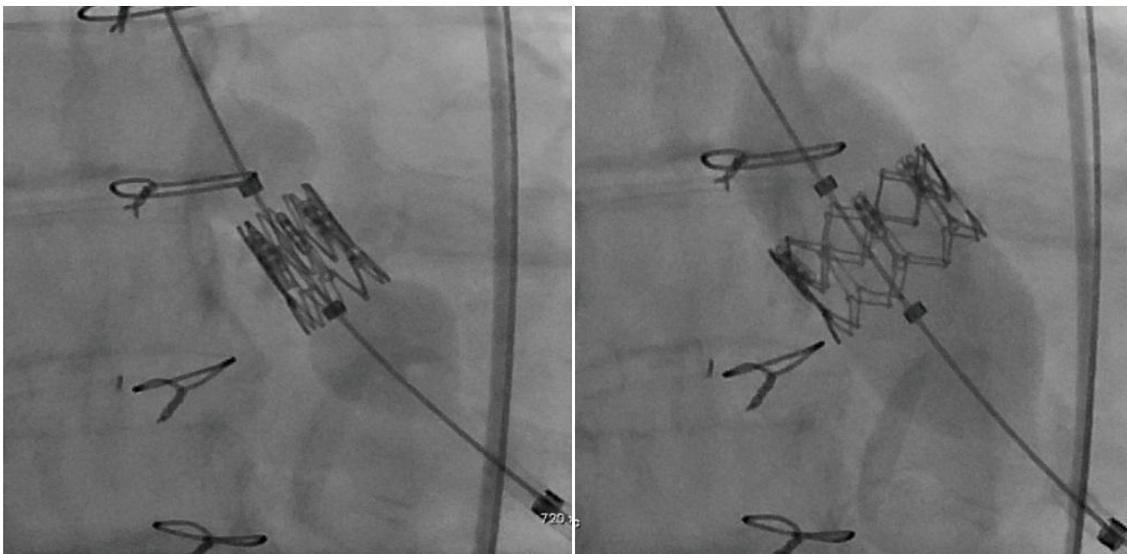


Abb. 10: Dilatation der Edwards Sapien-XT-Aortenklappe im Durchleuchtungsbild

Nach Drahtextraktion wurde eine Aortographie zur Überprüfung einer regelrechten Position der Prothese durchgeführt. Nach Extraktion des Instrumentariums folgte der Verschluss des Ventrikels sowie des Perikards. Die Wunde konnte schichtweise verschlossen werden.

2.4 Untersuchungsmethoden

2.4.1 EuroScore und STS-Score

Der EuroScore errechnet das Risiko eines Patienten an einem herzchirurgischen Eingriff zu versterben. Dieses Risiko steigt mit der Anzahl sowie der Schwere von zugrunde liegenden Begleiterkrankungen. Dabei greift der EuroScore auf ein Patientenkollektiv von 19.030 Patienten zurück und wurde erstmals 1999 durch Roques et al. beschrieben.⁶² Es werden 17 Risikofaktoren wie beispielsweise Alter (≤ 60 Jahre), Geschlecht (w>m), COPD (chronic obstructive lung disease nach GOLD \geq Grad II), neurologische Dysfunktion, Nierenerkrankung sowie kardiale Faktoren (LV-Dysfunktion, instabile AP, Zustand nach Herzinfarkt) mit einbezogen und das Gesamtrisiko, an dem Eingriff in den ersten 30 Tagen nach OP zu sterben, in Prozent angegeben.⁶³ Der EuroScore ist heute Standard bei der Risikoabwägung vor herzchirurgischen Eingriffen und ist im Internet unter www.euroscore.org frei zugänglich.^{61,63} Ab einem EuroScore $\geq 20\%$ besteht ein fraglich inakzeptabel hohes OP-Risiko für den herzchirurgischen Eingriff. Eine große Anzahl der Patienten mit kalzifizierter AS erhält aufgrund ihrer Multimorbidität einen zu hohen EuroScore und damit keinen Zugang zu einem offenchirurgischen AKE, genau diese Patientengruppe kann jedoch der weniger belastenden TAVI zugeführt werden. Mehrere Studien haben dargelegt, dass der EuroScore die tatsächliche Mortalität nach herzchirurgischem Eingriff zum Teil deutlich überschätzt.⁶⁴⁻⁶⁶

Der STS-Score wurde 2007 publiziert⁶⁷ und bietet eine weitere Möglichkeit zur Risikoabschätzung vor operativem AKE. Er findet insbesondere bei Bypass-Patienten, Aortenklappen-Patienten und kombinierten Eingriffen Anwendung.⁶⁸ Er errechnet sich durch Risikofaktoren wie beispielsweise Zustand nach koronarer Bypass-Operation, Zustand nach vorangegangener Klappen-Operation, stattgehabte nicht-kardiale Operationen sowie Notfalleingriffe und kann online unter www.sts.org ermittelt werden.⁶⁹ Ab einem STS-Score von $\geq 10\%$ ist die Mortalitätsrate für einen offenchirurgischen AKE zu hoch und eine

TAVI indiziert. Studien haben gezeigt, dass der STS-Score im Vergleich zum EuroScore das Mortalitätsrisiko leicht unterschätzt.^{70,71}

2.4.2 NYHA-Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation gilt als Goldstandard in der Einteilung der Herzinsuffizienz.⁷² Die Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie stellen die Kriterien dar und werden im Folgenden aufgeführt.⁷³

NYHA I: Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder AP.

NYHA II: Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder AP

NYHA III: Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder AP

NYHA IV: Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.

2.4.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine diagnostische Methode auf der Grundlage des reflektierten Ultraschalls. Ultraschallwellen sind Wellen mit einer Grundfrequenz oberhalb von 20 kHz (20.000 Schwingungen/Sekunde) und somit für das menschliche Gehör nicht wahrnehmbar.⁷⁴ Die Ausbreitungsgeschwindigkeit ist abhängig vom Medium und beträgt in menschlichem Gewebe etwa 1540 m/s³¹. Ultraschallgeräte enthalten piezoelektrische Kristalle, die durch elektromagnetische Spannung zum Schwingen gebracht werden und somit eine Ultraschallwelle erzeugen. Der Ultraschallkopf kann diese Schallwellen sowohl generieren als auch detektieren. Diese breiten sich im menschlichen Körper aus und erzeugen beim Wiedereintreffen eine Deformation der Piezoelemente und proportional dazu auch eine Änderung des elektrischen Potentials. Das

Piezokristall ermittelt Amplitude und Laufzeit der eintreffenden Welle.⁷⁵ Die einzelnen eintreffenden Impulse können, abhängig von ihrer Amplitude, durch unterschiedliche Graustufen bildlich dargestellt werden. Somit kann ein Ultraschallbild die unterschiedlichen akustischen Grenzflächen und Impedanzänderungen eines Gewebes in unterschiedlichen Grautönen darstellen. Die Echokardiographie arbeitet üblicherweise in einem Frequenzbereich zwischen 2 bis 40 MHz. Hierbei ist zu verdeutlichen, dass die Wahl der Frequenz einerseits die Eindringtiefe der Schallwellen ins Gewebe, andererseits auch die Höhe der bildlichen Auflösung bestimmt. Hohe Ultraschallfrequenzen gehen mit guter räumlicher Auflösung, jedoch geringer Eindringtiefe einher, und umgekehrt.³¹

2.4.3.1 Transthorakale Echokardiographie

2.4.3.1.1 Standardechokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten Baseline, 30 Tage- sowie 6 Monate nach TAVI. Das Patientenkollektiv wurde in Linksseitenlage mit einer Oberkörperhochlagerung von 30° untersucht. Zur Aufnahme der echokardiographischen Daten wurde ein GE Vingmed Vivid VII, Horton, Norwegen; 3.5 Mhz verwendet und die erhobenen Messparameter mit Hilfe des Workstation-basierten Programms EchoPac Version 6.0 ausgewertet und gespeichert.

2.4.3.1.1.1 Allgemeine echokardiographische Messparameter

Auf Höhe des 2. Intercostalraums (ICR) links wurde im parasternalen Langachsenschnitt des linken Ventrikels mit Hilfe des M-Modes die endsystolische- und enddiastolische Dicke der Hinterwand (LVPWs und LVPWd in mm) sowie die Dicke des Septums (IVSs und IVSd) gemessen. Zudem wurde der Diameter des linken Ventrikels endsystolisch (LVDs) und enddiastolisch (LVDd) sowie des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) gemessen. Somit konnte die Verkürzungsfraktion (Fractional Shortening (FS)) berechnet werden ($FS=(LVDd-LVDs)/LVDd$). Anschließend wurde der Durchmesser des linken Vorhofs (LAD) bestimmt.

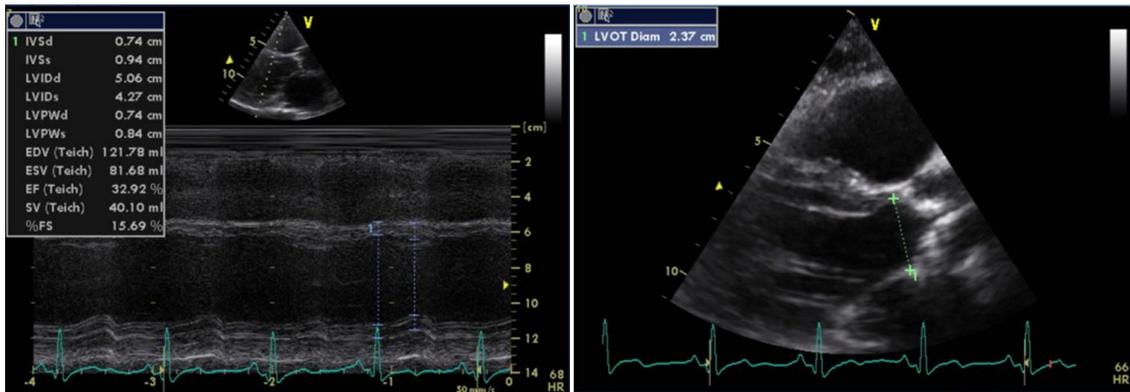


Abb. 11: Darstellung des linken Ventrikels (links) und des LVOT (rechts)

2.4.3.1.1.2 Systolische und diastolische Messparameter

Die Untersuchung der globalen systolischen Herzfunktion beinhaltet die Berechnung der Ejektionsfraktion (EF) nach der Simpson-Biplane-Methode. Hierzu hat man im apikalen 2- bzw. 4-Kammerblick die endsystolischen (LVESV) und enddiastolischen (LVEDV) Volumina des linken Ventrikels bestimmt und mit Hilfe dieser Messparameter die EF (in %) errechnet ($EF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$). Ein Wert größer als 55% stimmt mit einer normalen linksventrikulären Pumpfunktion überein. Die Mitralanulusbewegung (MAD) wurde mit Hilfe des M-Modus septal und lateral des Mitralanulus gemessen. Sie gibt ein Maß für die longitudinale Myokardfunktion an. Zum Ausschluss stattgehabter Myokardinfarkte wurde die regionale Wandbewegung mit Hilfe des 16-Segmenten-Modells beurteilt. Dies kann in der parasternalen Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln wie auch apikal im 2-, 3- und 4-Kammerblick erfolgen.

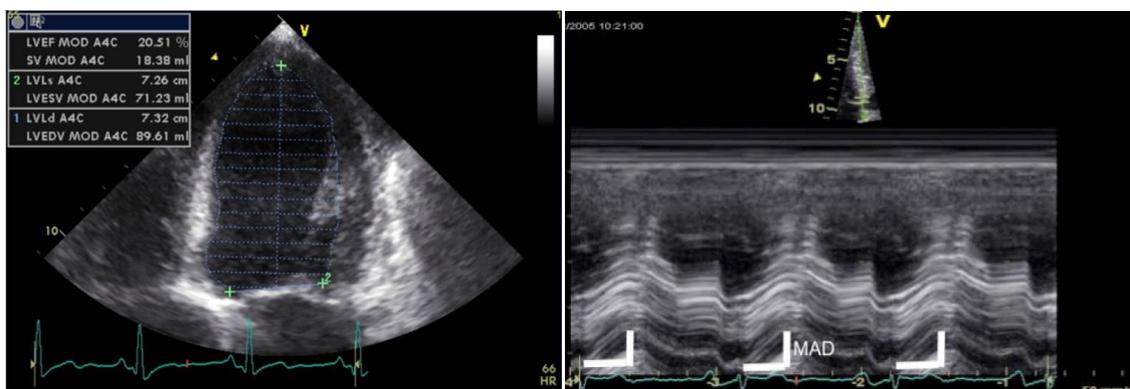


Abb. 12: Bestimmung der EF nach der Simpson-Biplane-Methode (links); die Mitralanulus-Bewegung (rechts)

Zur Bestimmung der diastolischen Messparameter hat man mit Hilfe des Pulsdopplers auf Höhe der Mitralklappe die frühe diastolische (E) sowie die späte diastolische (A) Füllung des Ventrikels gemessen und beide Werte in ein Verhältnis (E/A) gesetzt. Die Dezelerationszeit (DT) wurde anhand des transmitralen Einstromprofils durch eine Bestimmung der Zeit vom höchsten Punkt der E-Welle bis zu seiner Basis ermittelt. Das Geschwindigkeitsprofil des Mitralanulusrings (E') wurde sowohl basal septal, als auch basal lateral mittels gepulstem Gewebedopplers bestimmt. Diese Werte wurden gemittelt und mit E in ein Verhältnis gesetzt (E/E').

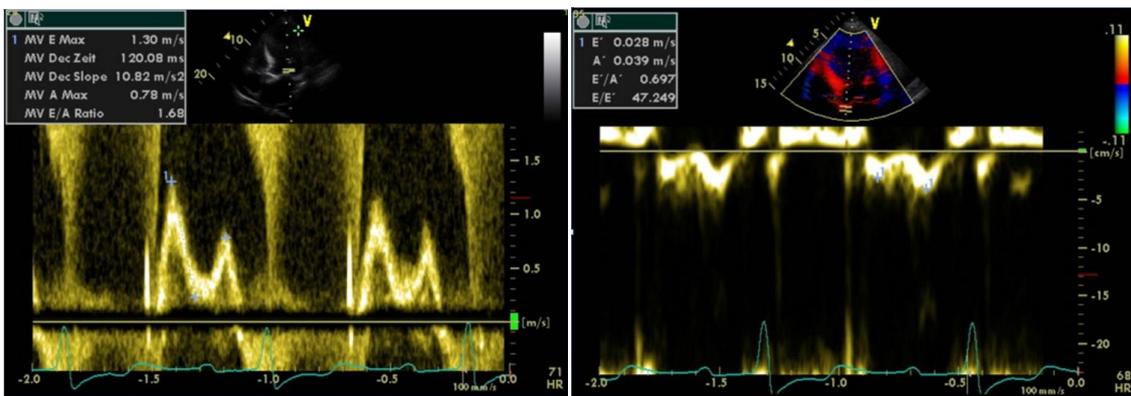


Abb. 13: Transmitrales Flussprofil (links) und Bestimmung von E' sowie E/E' (rechts)

2.4.3.1.1.3 Die Beurteilung von Herzklappenfehlern

Das Maß der Aortenklappenöffnung war bei diesem Patientenkollektiv von entscheidender Wichtigkeit, die Berechnung der AÖF wurde mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung im apikalen 5-Kammerblick unter Verwendung des kontinuierlichen- und des gepulsten Dopplers detektiert. Hierzu benötigte man den LVOT, dessen Flussgeschwindigkeit (LVOT-VTI) sowie die transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (AV-VTI) (in m/s). So konnte man die Aortenklappenöffnungsfläche ermitteln ($AÖF = (LVOT-VTI / AV-VTI) \cdot LVOT$) (in cm^2). Der transvalvuläre Druckgradient (AV-P in mmHg) ließ sich durch die Bernoulli-Gleichung (vereinfacht: $P = 4 \cdot AV-VTI^2$) berechnen.

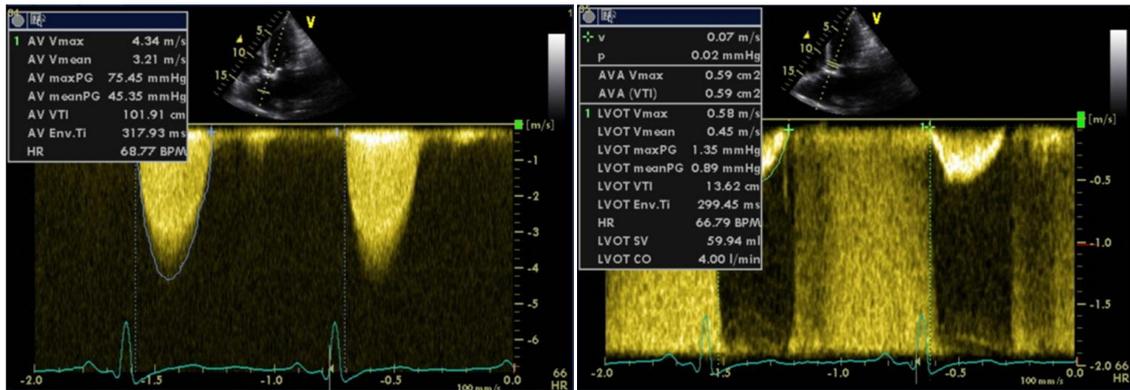


Abb. 14: Transaortales Flussprofil (links) und Flussprofil des LVOT (rechts)

Auch Klappeninsuffizienzen an Aorten-, Mitral- sowie Trikuspidalklappe wurden verifiziert. Die Detektion einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) geschah mittels Farbdoppler in der parasternalen Langachse. Ermittelt wurde der Regurgitationsjet sowie dessen proximaler Durchmesser („Vena contracta“). Auch die Mitral (MI)- und Trikuspidalinsuffizienz (TI) wurden auf diese Weise detektiert.

2.4.3.1.1.4 Rechtsventrikuläre Messparameter

Zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion wurde in dieser Studie der enddiastolische Diameter des rechten Ventrikels (RVDd in mm) gemessen und der pulmonalarterielle Druck (PAP in mmHg) berechnet. Des Weiteren wurde mittels M-Mode die apikobasale Verschiebung des Trikuspidalanulus (TAPSE in cm) von apikal an der freien Wand des rechten Ventrikels ermittelt.

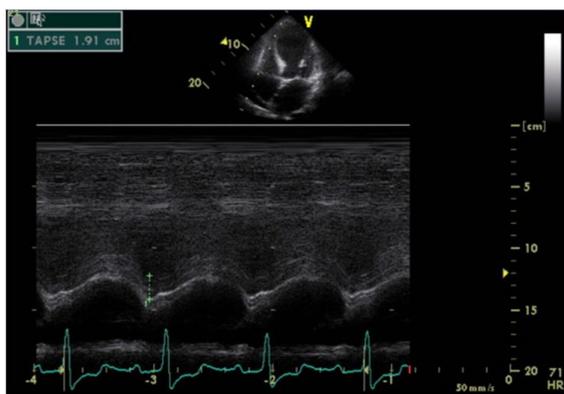


Abb. 15: Verschieblichkeit des Trikuspidalanulus (TAPSE)

2.4.3.1.1.5 Gewebedoppler

Die Technik der Gewebedoppler-Echokardiographie misst regionale Geschwindigkeiten des Myokards. Ein Filter ermöglicht die Darstellung des Myokards ohne Abbildung korpuskulärer Blutbestandteile. So werden Objekte mit hoher Geschwindigkeit, geringer Reflexion und Amplitude (insbesondere Blutbestandteile) von Objekten mit geringer Geschwindigkeit (0-15 cm/s), einer hohen Reflexion sowie Amplitude (Myokard) herausgefiltert.⁷⁶

2.4.3.1.1.6 Kurvenverlauf

Die Detektion fibrotischer Myokardareale wurde in dieser Studie sowohl mit Hilfe der MRT über eine Bestimmung des Late Enhancements (LE), als auch mit Hilfe der Echokardiographie in Form der Bestimmung des Strain bzw. Strain-Rates durchgeführt.

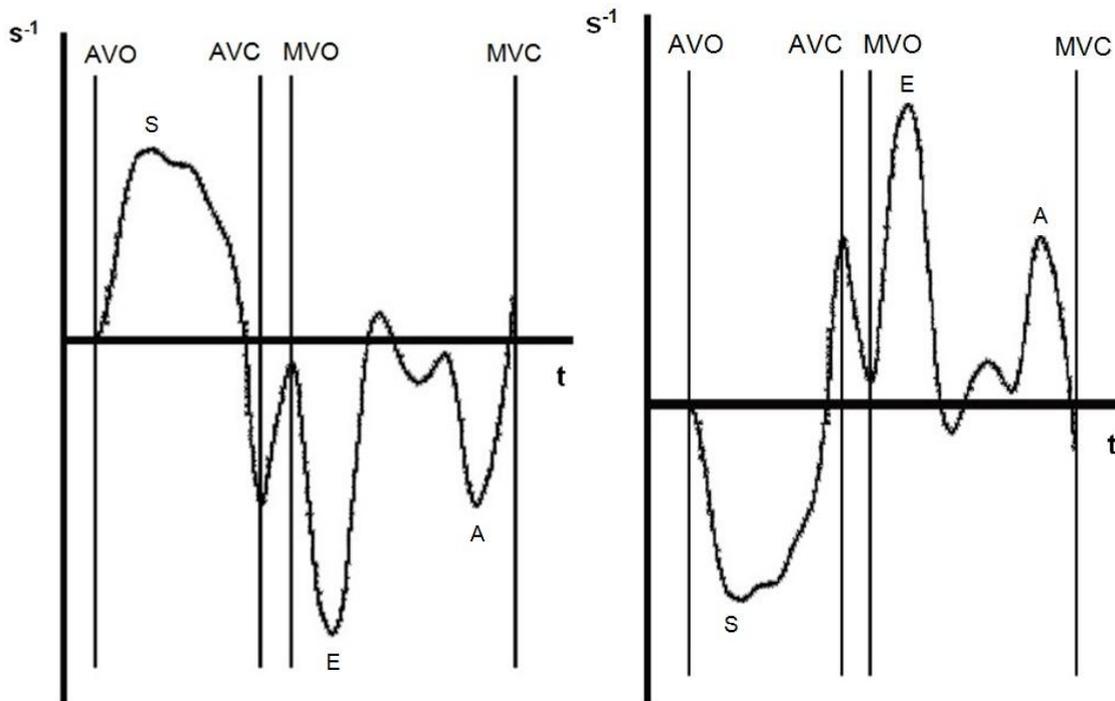
Setzt man bei einem sich verformenden Objekt die resultierende Endlänge ins Verhältnis zu seiner Ausgangsgröße, so erhält man den sogenannten Strain.

Der Strain ist eine dimensionslose Größe und wird in Prozent angegeben. Ein positiver Strain bezeichnet eine regionale longitudinale Verlängerung der Herzwände, während ein negativer Strain eine longitudinale Verkürzung angibt.

Durch die verschiedenen Bewegungsrichtungen des Herzmuskels können radiale (senkrecht zum Epikard nach außen zeigend), longitudinale (tangential zum Epikard, auf der radialen Achse senkrecht stehend und zur Herzbasis zeigend) und zirkumferenzielle (zur longitudinalen und radialen Achse senkrecht) Deformationen unterschieden werden.⁷⁷ Der Strain wird besonders zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion herangezogen.³¹

Die Strain Rate (SR) ist eine Geschwindigkeit und beschreibt den zeitlichen Verlauf eines sich lokal deformierenden Objektes (Strain). Sie wird in s^{-1} angegeben und ist die erste Ableitung des Strains.⁷⁵ In radialer Richtung bedeutet ein positiver Strain Rate eine Wandverdickung, ein negativer hingegen eine Wandverdünnung. Die radiale Strain Rate sowie der aus dem M-Mode extrahierte transmurale myokardiale Geschwindigkeitsgradient (MVG) sind hierbei gleichzusetzen.⁷⁸ Es konnte in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen Strain Rate und der Kontraktionsfähigkeit des

Myokards gezeigt werden.⁷⁹ Hierbei zeigte sich auch, dass die Strain Rate weniger abhängig von der Herzfrequenz ist als der Strain. Wandverkürzungen in longitudinale Richtung werden in der Systole mit negativen SR-Werten, diastolische Wandverlängerungen mit positiven SR-Werten ausgedrückt.⁸⁰

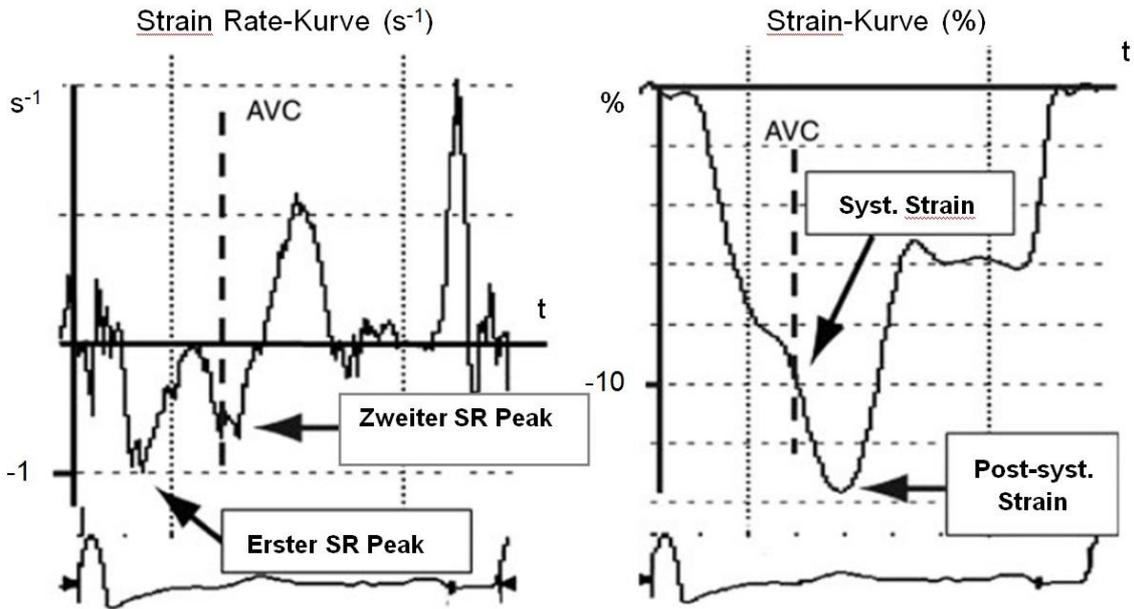


- s^{-1} = Strain Rate
- t = Zeit
- S = Maximale systolische Strain Rate
- E = Frühe diastolische Strain Rate
- A = Späte diastolische Strain Rate
- AVO = Aortic Valve Opening
- AVC = Aortic Valve Closure
- MVO = Mitral Valve Opening
- MVC = Mitral Valve Closure

Abb. 16: Radiale (links) und longitudinale (rechts) Strain-Rate Kurven

Die fibrotischen Myokardareale dieses Patientenkollektivs in der Baseline-Untersuchung zeigten in der MRT ein LE und in der echokardiographischen Untersuchung eine Strain Rate-Kurve, die von einem gewöhnlichen Kurvenverlauf deutlich abwich. Dargestellt ist ein solcher Kurvenverlauf exemplarisch in der Abbildung 17 für die longitudinale Wand. Diese Technik ermöglichte eine Charakterisierung der myokardialen Fibrose verschiedenster Ätiologie.⁸¹ Der charakteristische Verlauf der Strain Rate-Kurve zeigte ein

frühes erstes Maximum in der Systole, gefolgt von einem schnellen Kurvenabfall bis nahezu der Nulllinie und einem zweiten Maximum in der isovolumetrischen Relaxationszeit. Hierbei stellte sich ein negativer Kurvenverlauf für die longitudinale- und positive Maxima für die radiale Funktion dar. Das zweite Maximum zeigte in die gleiche Richtung wie das erste und betrug mindestens 50% des ersten Maximums. Dieser charakteristische Kurvenverlauf erhielt den Namen „Double Peak“.⁸¹ Die regionale Deformation einer bestimmten Myokardregion (Region of Interest, ROI) wird durch mehrere Einflussgrößen bestimmt: Zum einen durch die Kontraktionskraft der Myozyten in diesem Myokardareal und der Interaktion mit der sich um diesen Bereich befindlichen kontrahierenden Segmente, zum anderen durch die Beweglichkeit in dieser ROI und dem Druck im linken Ventrikel bei Füllung. In einem fibrotisch umgewandelten Myokardareal ist die Kontraktionskraft der Myozyten verringert, dies erzeugt in der Systole den ersten Peak der Strain Rate-Kurve. Der anschließende Abfall wird durch den aufbauenden Füllungsdruck des Ventrikels erzeugt. Die kontrahierten Myozyten können eine weitere Myokarddeformation verhindern, dadurch fällt die Strain Rate-Kurve. Mit dem Schluss der Aortenklappe fällt der linksventrikuläre Druck schlagartig ab, während die Myozytenkontraktion und elastische Interaktionen noch andauern. Dies bewirkt eine bleibende Verdickung im fibrosierten Areal im Gegensatz zum umliegenden gesunden Gewebe und damit den erneuten systolischen Gipfel der Strain Rate-Kurve.⁸¹



AVC = Aortic Valve Closure

Abb. 17: Longitudinale Deformation eines LE positiven Segments

2.4.3.1.1.7 Quantitative Auswertungen

In konventionellen Blutflussdiagrammen erfolgte die Zeitmessung der Öffnung- (AVO) sowie des Schlusses (AVC) der Aortenklappe. Ebenso wurden der Zeitpunkt der Mitralklappenöffnung (MVO) und des Mitralklappenschlusses (MVC) bestimmt.

Die Detektion von regionalen Deformationseigenschaften einer ROI wurde mit Hilfe des Gewebedopplers vorgenommen. Hier wurde für die einzelnen Segmente die maximale systolische Strain (S_{ps} , Peak Systolic Strain) sowie die maximale systolische Strain Rate (SR_{ps} , Peak Systolic Strain Rate) wie folgt ermittelt:

Die Bestimmung der longitudinalen Myokardfunktion wurde im apikalen 4-Kammerblick vorgenommen und ergab die Kurven für den longitudinalen Strain und die Strain Rate des linken Ventrikels. Diesen Kurven wurden die maximalen systolischen Werte entnommen und gemittelt. Die Datenaufnahme, -speicherung, und -auswertung erfolgte zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung, 30 Tage- sowie 6 Monate nach AKE.

Bei der Analyse einer zu untersuchenden Myokardregion wurde auf die Aussparung von epi- oder endokardialen Anteilen geachtet, die Größe des zu untersuchenden Areal konnte manuell angepasst werden (tracking). So konnte gewährleistet werden, dass zu allen Zeitpunkten des Herzzyklus ausschließlich myokardiale Anteile untersucht wurden und die ROI keinesfalls im Papillarmuskelgewebe lag. Um den Winkelfehler möglichst gering zu halten, wurde der zu untersuchende Myokardbezirk in Richtung des Schallkopfes ausgerichtet. Für die longitudinale Funktion wurde septal longitudinal im mitt-apikalen Bereich gemessen. Die Strain und Strain Rate wurde zur Artefaktvermeidung in einem Loop über drei Herzzyklen bei einer Bildrate (Frame Rate) von 170-180 Bilder/Sekunde und einer Sektorgröße von 30° endexpiratorisch gemessen und die Werte anschließend gemittelt. Zudem wurde bei einer Follow up-Echokardiographie auf die exakte Lage der ROI, gemäß der Myokardregion der Baseline-Untersuchung, geachtet.

2.4.3.2 Transoesophageale Echokardiographie

Bei allen Patienten wurde vor TAVI eine transoesophageale Echokardiographie durchgeführt. Diese minimal-invasive Methode erlaubt wichtige morphologische Zusatzinformationen wie beispielsweise die Ausprägung und Symmetrie des Klappenkalks. Ebenfalls wird mit Hilfe der TEE der Durchmesser des Aortenklappenannulus (AV-Ring in mm) erhoben. Die AÖF lässt sich durch eine im mittleren Ösophagusdrittel im Kurzachsenschnitt aufzeichnende Ultraschallsonde planimetrisch bestimmen. Durch Drehung der Ultraschallsonde auf gleicher Höhe in den Langachsenschnitt ist eine Bestimmung des Annulusdiameters möglich, welcher zur Wahl der Prothesengröße benötigt wird. Bei einem Durchmesser zwischen 19-21 mm wurde die 23 mm Prothese, bei einem Durchmesser zwischen 22-25 mm die 26 mm große Prothese gewählt. Zur Thrombendetektion erfolgte eine Betrachtung des weiter distal gelegenen linken Vorhofs sowie Vorhofohrs. Nach Erfassung weiterer Parameter wie EF, Wandbewegung und Klappenfunktion wurde die Untersuchung abgeschlossen.



Abb. 18: Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche im TEE

2.4.4 Computertomographie

Die Computertomographie gibt Aufschluss über den Abstand der Koronarostien zum LVOT. Dieser Abstand wird zur Vorbereitung auf den Eingriff benötigt, um abschätzen zu können, in welcher Position der Ballonkatheter mit der komprimierten Klappenprothese expandiert werden muss, um die Koronarostien nicht zu verlegen. Zudem trifft eine Computertomographie eine Aussage über den atrioventrikulären Ringdurchmesser (in cm).

2.4.5 Magnetresonanztomographie

Das Erheben von LE als Maß für interstitielle Fibrose gilt derzeit als nicht invasiver Goldstandard zur Detektion fibrotischen Gewebes.⁸¹ Die MRT wurde auf einem Siemens Sonata-Avanto (Erlangen, Deutschland) 1,5 T Ganzkörper-Scanner mit eingebauten Herzerkennungsspulen durchgeführt. Die Aufnahmen wurden in mehreren Kurzachsen- und 3 Langachsenschnitten unter Atemanhaltetechnik angefertigt. Durch 10 mm dicke bzw. 7 mm dicke (2-3 cm Lücke) Aufnahmen konnte der gesamte Ventrikel räumlich abgedeckt werden. Die Aufnahmen zur Detektion des LE wurden nach 15 Minuten einer Gabe von Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist; Schering; Berlin, Deutschland; 0,2 mmol pro Kilogramm Körpergewicht) unter Atemanhaltetechnik in den gleichen Schnitten erhoben. Diese Aufnahmen erfolgten durch die Technik der sogenannten „Inversion-Recovery Sequence“ (Inversionszeit 240 bis 300 ms).

2.4.6 Herzkatheteruntersuchung

2.4.6.1 Linksherzkatheteruntersuchung und Koronarangiographie

47 von 50 Patienten erhielten vor TAVI eine Herzkatheteruntersuchung, welche alle im Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt wurden. Die Indikation zur HK-Untersuchung ist bei Vorliegen einer hochgradigen hämodynamisch relevanten AS gegeben. Die Koronarangiographie erfolgte über die rechte Femoralarterie mit Hilfe eines 5 F (French)-Katheters. Da die Passage der Aortenklappe bei stark verkalkter Klappenmorphologie nicht immer möglich war, wurde bei 34 von 50 Patienten mit Hilfe eines Pictail-Katheters der linke Ventrikel retrograd sondiert. Die Sonde erhob unter Druckregistrierung linksventrikuläre systolische- (LVESP in mmHg) und enddiastolische (LVEDP) Druckwerte. Bei Zurückführen des Katheters in die Aorta ascendens konnte der Druckabfall (Peak to Peak-Gradient (PtP)) zwischen linkem Ventrikel und der ascendierenden Aorta registriert und mit Hilfe einer Katheterrückzugskurve dokumentiert werden. Die Aortenklappenöffnungsfläche (in cm^2) wurde mit Hilfe der Gorlin-Formel aus Blutfluss und mittlerem Druckgradient bestimmt.

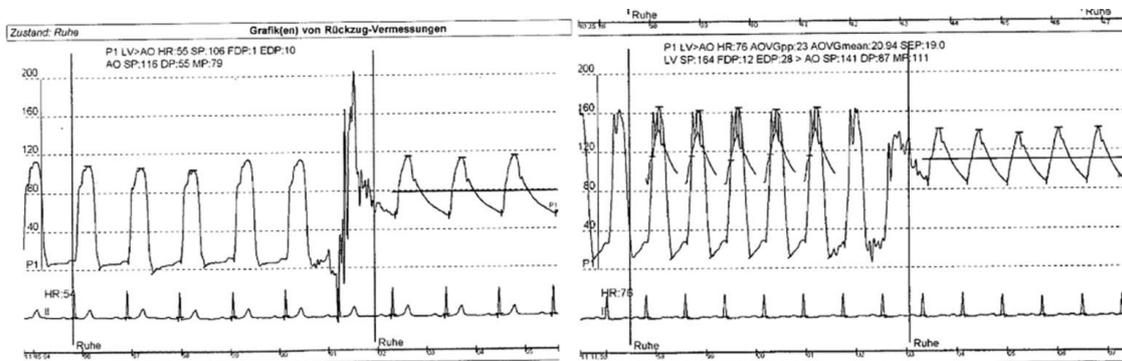


Abb. 19: HK-Rückzugskurve eines gesunden Patienten (links) und eines Patienten mit hochgradiger Aortenstenose (rechts)

2.4.6.2 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Bei 47 von 50 Patienten wurde eine Rechtsherzkatheteruntersuchung über eine Punktion der rechten Femoralvene durchgeführt. Das Schlagvolumen (SV in ml) wurde aus dem Herzzeitvolumen (in ml/min) und aus der parallel dazu dokumentierten Herzfrequenz (HF) über die Thermodilutionsmethode bestimmt:

$\text{HZV} = \frac{\text{VO}_2}{\text{CAO}_2 - \text{CVO}_2}$	$\text{SV} = \frac{\text{HZV}}{\text{HF}}$
<p>HZV : Herzminutenvolumen</p> <p>SV : Schlagvolumen</p> <p>VO₂ : Sauerstoffaufnahme</p> <p>CAO₂: Arterieller O₂-Gehalt</p> <p>CVO₂: gemischt-venöser O₂-Gehalt</p>	

Abb. 20: Bestimmung des Schlagvolumens über die Thermodilutionsmethode

Weiterhin wurden die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung (PA-SO₂ in %) und der mittlere kapilläre Druck (Wedge-Druck in mmHg) bestimmt.

2.4.7 Lebensqualität-Fragebogen und 6-Minuten-Gehtest

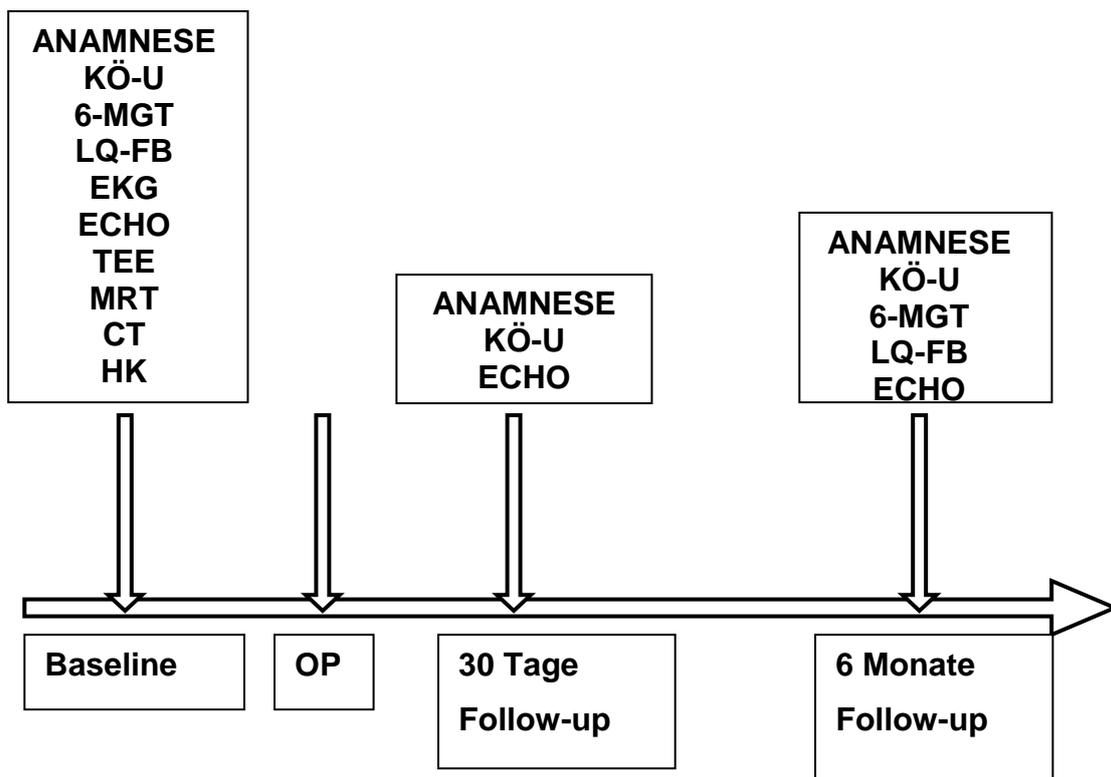
Es lässt sich durch postinterventionelle Untersuchungen zwar das operative Ergebnis des Eingriffes detektieren, der subjektiv empfundene Nutzen der Implantation ist hierdurch jedoch nicht darstellbar. Daher erfolgt eine Befragung der Patienten über deren subjektiv empfundenen Gesundheitszustand mit Hilfe des SF-36, einem Fragebogen zur Lebensqualität. Dieser wurde 1989 von Tarlov et al. entwickelt und ist als kommerzielle Version weiterentwickelt und veröffentlicht worden.^{82,83} Der SF-36 wird präinterventionell sowie 6 Monate nach Implantation von den Patienten ausgefüllt und setzt sich aus 8 Domänen zusammen. Diese sind Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden.⁸²

Eine weitere Beurteilung des Outcomes der Patienten in dieser Studie erfolgt durch den 6-Minuten-Gehtest (6-MGT). Dieser Test wird bei kardiologischen Patienten verwendet, um deren Leistungsfähigkeit unterhalb der anaeroben Schwelle detektieren und im weiteren Verlauf kontrollieren zu können. So wird er insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie und bei chronischen Lungenerkrankungen angewandt.⁸⁴ Dabei werden die Patienten gebeten, innerhalb einer Zeitspanne von 6 Minuten eine Strecke in

dem von ihnen gewählten Tempo zu gehen. Diese können bei Überanstrengung Pause machen und anschließend weitergehen. Bei Schwindel oder anderer Symptomatik ist der Test abubrechen und die bis dahin zurückgelegte Gehstrecke zu detektieren.⁸⁵ Die Bestimmung des Leistungsvermögens im Vergleich zur Normalbevölkerung kann anhand eines Normogramms abgelesen werden.

2.4.8 Zeitlicher Ablauf der Studie

Um die klinischen- sowie hämodynamischen Ergebnisse nach AKE detektieren zu können, bestand die Notwendigkeit der regelmäßigen Untersuchung der Patienten. Diese fanden vor- und nach der Intervention sowie 10 Tage- und 6 Monate nach Implantation der Klappenprothese statt. Im Folgenden ist eine Übersicht der Evaluation dargestellt:



- KÖ-U = Körperliche Untersuchung
- 6-MGT = 6-Minutengehtest
- LQ-FB = Lebensqualitäts-Fragebogen
- EKG = Elektrokardiographie
- ECHO = Echokardiographie
- TEE = Transoesophageale Echokardiographie
- MRT = Magnetresonanztomographie
- TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation
- CT = Computertomographie
- HK = Herzkatheter

Abb. 21: Ablauf der Studie

2.5 Zustimmung der Ethikkommission

Alle Untersuchungen an den Patienten der hier vorliegenden klinischen Studie wurden gemäß der Deklaration von Helsinki der World Medical Association (WMA 2008) durchgeführt.

Alle Patienten wurden über die Durchführung der Studie, den Ablauf sowie die Dauer der damit verbundenen zusätzlichen Untersuchungen aufgeklärt. Zudem wurden sie ausdrücklich auf die Möglichkeit der Ablehnung, an dieser Studie

teilzunehmen, hingewiesen ohne negative Auswirkungen auf die Betreuung des zu behandelnden Arztes befürchten zu müssen. Die möglichen Risiken der Implantation der Edwards Bioprothese wurden besprochen. Für die Implantation der kathetergeführten Aortenklappenbioprothese gelten die Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie.⁸⁶

2.6 Statistik

Die Auswertungen der vorliegenden Studie wurden mit Hilfe des Programms SPSS Statistics® Version 19 (IBM, Somers, New York, USA) durchgeführt und die zu untersuchenden Parameter auf Normalverteilung geprüft um eine korrekte Testauswahl zu treffen. Es wurden alle graphischen Darstellungen und Histogramme, Boxplot sowie Quantile-Quantile-Plot beurteilt und anschließend durch den Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Da dieser Test eine präzise Aussage insbesondere für kleine- und mittlere Stichprobengrößen trifft, liefert er in der vorliegenden Studie interpretierbare Ergebnisse.

War im Shapiro-Wilk-Test der p-value $\geq 0,05$ und konnte zusätzlich bei der Auswertung der Grafiken eine Normalverteilung nicht ausgeschlossen werden, so wurden, je nach Fragestellung, Einstichproben- sowie gepaarte- oder ungepaarte Zweistichproben-T-Tests angewandt.

Falls eine Normalverteilung nicht angenommen werden konnte, wurde eine Auswertung durch nicht-parametrische Tests (Wilcoxon-Rank-Sum-Test oder Mann-Whitney-Test) durchgeführt. Stetige Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung und ordinäre- oder nominale Daten als absolute Häufigkeit mit relativer Häufigkeit in Klammern aufgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei einem p-value $< 0,05$ und führte ab diesem Wert zu einer Ablehnung der Nullhypothese. Die in dieser Studie vorliegenden Konfidenzintervalle entsprechen dem 95%-Intervall.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Baseline-Daten

TAVI-Gruppe: Das mittlere Alter der ersten 50 Patienten, die an der Universität Würzburg durch eine TAVI behandelt wurden, betrug am Tag der Implantation $81,5 \pm 6,5$ Jahre (Spannweite: 74-88 Jahre). 38% dieser Patienten waren männlich. Der durchschnittliche EuroScore betrug präinterventionell $26,2 \pm 12,7\%$ ($11,2 \pm 2,1$ Punkte). Der STS-Score wurde im Median mit $13 \pm 10,1$ angegeben und die NYHA-Klasse mit Klasse III (II-IV).

Kontroll-Gruppe: Bei den 52 Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS, die an der Universität Würzburg konservativ-medikamentös behandelt wurden, betrug der Altersdurchschnitt zu Beginn der Behandlung $84 \pm 4,7$ Jahre (Spannweite: 73-91 Jahre). 44% der Patienten waren männlich. Der durchschnittliche EuroScore betrug zu Beginn $27,8 \pm 17\%$ ($11,2 \pm 2,4$ Punkte), der STS-Score wurde mit $15,6 \pm 8,1\%$ und die NYHA-Klasse im Durchschnitt mit Klasse III (I-IV) angegeben.

Die beiden Kollektive (TAVI-Gruppe und Kontroll-Gruppe) wurden zum Baseline-Zeitpunkt auf Gleichheit und somit auf Vergleichbarkeit geprüft. Es zeigte sich, dass es einen signifikanten Unterschied im Alter der Kollektive gab. So war die TAVI-Gruppe im Median 2,5 Jahre jünger als die Kontroll-Gruppe. Die folgenden allgemeinen präinterventionellen Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen.

	TAVI	Kontrolle	p-Wert
N	50	52	
Männlich	19 (38,0%)	23 (44,2%)	0,522
Weiblich	31 (62,9%)	29 (55,8%)	0,522
Alter	$81,5 \pm 6,5$	$84,0 \pm 4,7$	0,049
Gewicht (kg)	$70,9 \pm 13,7$	$73,7 \pm 13,4$	0,344
Größe (cm)	$165,1 \pm 7,5$	$164,8 \pm 7,8$	0,942
BMI (kg/m²)	$25,9 \pm 4,2$	$27,1 \pm 4,9$	0,361
KOF (m²)	$1,78 \pm 0,19$	$1,79 \pm 0,18$	0,432
Syst. Blutdruck (mmHg)	$135,7 \pm 18,7$	$129,9 \pm 19,1$	0,147
Diast. Blutdruck (mmHg)	$71,4 \pm 10,4$	$72,1 \pm 10,9$	0,779

Tab. 3: Allgemeine präinterventionelle Daten

Der STS-Score der TAVI-Gruppe (13,0%) lag zum Baseline-Zeitpunkt signifikant niedriger als der STS-Score der Kontroll-Gruppe (15,6%), während die Kollektive anhand des EuroScores keinen Unterschied zeigten.

	TAVI	Kontrolle	P-Wert
EuroScore (%)	26,2±12,7	27,8±17,0	0,836
EuroScore (Punkte)	11,2±2,1	11,2±2,4	0,457
STS-Score (%)	13,0±10,1	15,6±8,1	0,028
NYHA-Klasse			
I	0	1 (2,5%)	0,733
II	5 (10,0%)	4 (10,0%)	
III	34 (68,0%)	26 (65,0%)	
IV	11 (22,0%)	9 (22,5%)	
Elektrokardiogramm			
SR	32 (64,0%)	39 (83,0%)	0,097
LSB	13 (26,0%)	5 (10,6%)	
RSB	5 (10,0%)	3 (6,4%)	
CVRF			
aHT	46 (92,0%)	40 (85,1%)	0,347
D. m.	14 (28,0%)	22 (46,8%)	0,062
HLP	24 (48,9%)	27 (56,3%)	0,427
Raucher	11 (22,0%)	9 (19,1%)	0,805
Pos. Familienanamnese	16 (32,0%)	8 (17,0%)	0,103

Tab. 4: Kardiale präinterventionelle Daten

Auch lassen sich beide Kollektive im Zusammenhang mit ihren Komorbiditäten gut vergleichen.

	TAVI	Kontrolle	p-Wert
Angina pectoris	28 (56,0%)	21 (44,7%)	0,312
Z. n. Synkope	19 (38,0%)	14 (29,8%)	0,520
KHK	26 (52,0%)	24 (49,0%)	0,842
Z. n. Myokardinfarkt	11 (22,0%)	10 (20,4%)	1,000
CABG	7 (14,0%)	7 (14,0%)	1,000
Z. n. Apoplex	7 (14,0%)	6 (12,2%)	1,000
VHF	21 (42,0%)	22 (44,9%)	0,840
Niereninsuffizienz	20 (40,0%)	34 (69,4%)	0,060
Pulmonale Hypertension	31 (62,0%)	28 (59,6%)	0,838
COPD	12 (24,0%)	16 (32,7%)	0,378

Tab. 5: Komorbiditäten präinterventionell

Vor der Implantation der Aortenklappe wurde bei allen Patienten der TAVI-Gruppe und bei 94% der Patienten der Kontroll-Gruppe eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. (Näheres hierzu im Vergleich mit dem Outcome nach 6 Monaten siehe Kapitel 3.4 „Vergleich Echokardiographie vor und nach AKE“). 96% der TAVI-Gruppe und 29% der Kontroll-Gruppe erhielten eine transoesophageale Echokardiographie. Hier zeigte sich zum Baseline-Zeitpunkt eine signifikant kleinere Aortenklappenöffnungsfläche der TAVI-Gruppe ($0,68 \text{ cm}^2$) als bei der Kontroll-Gruppe ($0,80 \text{ cm}^2$).

	TEE	TAVI	Kontrolle	p-Wert
N		47	15	
AVA (cm²)		0,68±0,15	0,80±0,25	0,032
AV-Ring (cm)		21,8±1,9	23,3±3,3	0,139

Tab. 6: Transoesophageale Echokardiographie präinterventionell

Bei 86% der TAVI-Gruppe und bei 15% der Kontroll-Gruppe wurde vorab eine HK-Untersuchung durchgeführt. Signifikante Unterschiede bestanden beim Herzzeitvolumen sowie beim Schlagvolumen der beiden Gruppen. So lag das HZV der TAVI-Gruppe mit 2,7 l/min rund 3 ml/min niedriger als das der Kontroll-Gruppe. Und auch das Schlagvolumen war mit 60,8ml signifikant niedriger als das der Kontroll-Gruppe (75,9ml). Weitere Messparameter der HK-Untersuchung zeigten weitgehend gleiche Kollektive.

	HK	TAVI	Kontrolle	p-Wert
N		47	14	
HF (bpm)		72,0±15,1	74,0±19,2	0,686
AVA (cm²)		0,67±0,15	0,73±0,2	0,310
LVESP		187,6±30,7	158,8±67,2	0,062
LVEDP		19,0±8,7	21,4±8,4	0,459
Wedge Druck		14,8±7,2	17,3±9,9	0,437
HZV (l/min)		2,7±0,6	5,6±1,8	0,003
SV (ml)		60,8±17,6	75,9±23,1	0,040
P.t.P.-Gradient (mmHg)		58,1±20,5	60,3±2/,6	0,791
Aorta syst. Druck (mmHg)		131,2±31,7	122,1±26,3	0,333
Aorta diast. Druck (mmHg)		59,2±13,4	55,6±7,9	0,344
PAP (mmHg)		39,1±15,0	41,2±16,1	0,705
PA-SO₂ (%)		63,0±6,6	65,5±7,9	0,339
EF (%)		66,2±12,8	61,5±15,2	0,560

Tab. 7: Herzkatheteruntersuchung präinterventionell

Ebenfalls erhielten 86% der TAVI-Gruppe und 19% der Kontroll-Gruppe eine CT-Untersuchung. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Kollektive.

	CT	TAVI	Kontrolle	p-Wert
N		43	10	
Abstand AK zu LCA (mm)		1,27±0,22	1,38±0,32	0,211
Abstand AK zu RCA (mm)		1,40±0,34	1,36±0,42	0,638
AV Ring-Diameter (cm)		2,72±0,50	2,70±0,40	0,907

Tab. 8: CT-Untersuchung präinterventionell

62% der TAVI-Gruppe und 11% der Kontroll-Gruppe erhielten vor der Implantation eine MRT-Untersuchung. Gründe für nicht durchgeführte Untersuchungen in der TAVI-Gruppe waren dialysepflichtige Niereninsuffizienz in 8 Fällen, Klaustrophobie in 6 Fällen und in 9 Fällen eine Nicht-Einwilligung zur Untersuchung aus sonstigen Gründen. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen.

	MRT	TAVI	Kontrolle	p-Wert
N		31	6	
EF (%)		51,5±13,6	54,8±17,9	0,671
Masse (g)		171,7±44,8	135,0±34,8	0,131
Masse/KOF (g/m²)		94,8±30,1	76,6±14,6	0,249
EDV (ml)		102,4±42,9	120,3±36,2	0,439
ESV (ml)		52,5±35,6	58,2±29,2	0,767
SV (ml)		64,6±18,1	62,0±12,2	0,784
SV/KOF (ml/m²)		37,3±10,5	36,0±10,0	0,814
HZV (l/min)		4,4±1,5	3,7±0,9	0,345
Fibrose (ja)		24 (77,4%)	5 (83,3%)	0,851
Anteil Fibrose (%)		2,5±1,3	2,2±1,3	0,652

Tab. 9: MRT-Untersuchung präinterventionell

Es wurde eine echokardiographische Untersuchung zum Baseline-Zeitpunkt durchgeführt (Näheres hierzu siehe Kapitel 3.4 „Vergleich Echokardiographie vor und 6 Monate nach AKE“). Die Aortenklappenöffnungsfläche war mit 0,69cm² signifikant kleiner als die der Kontroll-Gruppe mit 0,81cm². Auch der mittlere Gradient war mit 54,5mmHg signifikant höher als bei der Kontroll-Gruppe. Weiterhin konnte bei der TAVI-Gruppe mit 4,5m/s eine signifikant höhere Geschwindigkeit im atrioventrikulären Übergangsbereich des linken Ventrikels detektiert werden als in der Kontroll-Gruppe mit 4,0m/s.

	TTE	TAVI	Kontrolle	p-Wert
AVA (cm²)		0,69±0,15	0,81±0,22	0,002
Mittl. Gradient (mmHg)		54,4±17,5	41,3±17,9	<0,001
AV-V-Max (m/s)		4,5±0,7	4,0±0,9	0,001

Tab. 10: Aortenklappenöffnungsfläche im TTE präinterventionell

3.2 Implantation der Aortenklappenprothese

Es handelte sich bei dem Patientenkollektiv vorwiegend um kalzifizierende Aortenklappenstenosen, bei vier Patienten wurde präoperativ eine Porzellanaorta diagnostiziert, zwei Patienten hatten eine degenerativ veränderte Aortenklappe bei Z. n. biologischem AKE. Sechs Patienten waren zuvor mit einem aortokoronaren Venenbypass behandelt worden. Die Implantationen wurden bei 96% mit der Edwards Sapien-Aortenklappen-Bioprotthese und bei 4% mit der Edwards Sapien XT-Aortenklappen-Prothese durchgeführt. Bei 98% der TAVI-Prozedur wurde der transapikale- und bei 2%

der transfemorale Zugangsweg gewählt. 46% der Patienten wurde eine Prothese der Größe 23mm, 54% eine Prothese der Größe 26mm implantiert. Alle 50 Implantationen verliefen erfolgreich, eine Umstellung auf einen offenchirurgischen AKE wurde in keinem Fall notwendig. Es traten bei 84% keine perioperativen Komplikationen auf, bei 8% des Kollektivs traten perioperativ Blutungen auf, bei 4% musste ein vorübergehender Herzschrittmacher angebracht werden, bei 2% wurde eine Herzdruckmassage durchgeführt und bei weiteren 2% kam es zu einem Ventrikelriss an der verschlossenen Tabaksbeutelnaht des Apex. Ebenfalls wurde bei 4% eine Aortenwurzelruptur detektiert, die jedoch erfolgreich verschlossen werden konnte.

		TAVI
N		50
Prothese		
	Edwards Sapien	48 (96,0%)
	Edwards Sapien XT	2 (4,0%)
Prothesengröße		
	23 mm	23 (46,0%)
	26 mm	27 (54,0%)
Prozedur		
	Transfemoral	1 (2,0%)
	Transapikal	49 (98,0%)
Komplikationen		
	Keine Komplikationen	42 (84,0%)
	Blutung	4 (8,0%)
	Schrittmacher	2 (4,0%)
	Herzdruckmassage	1 (2,0%)
	Ventrikelriss durch Tabaksbeutelnaht	1 (2,0%)
	Koronarobstruktion	0 (0,0%)
	Apoplex	0 (0,0%)
	Aortenwurzelruptur	2 (4,0%)

Tab. 11: Periprozedurale TAVI-Daten

3.3 Mortalität 30 Tage und 6 Monate nach AKE

Die 30-Tages-Mortalität betrug für die TAVI-Gruppe 4%. Es wurde echokardiographisch bei 60% ein leichtgradiges paravalvuläres Leck detektiert, bei 2% ein mittelgradiges paravalvuläres Leck. Drei Patienten (6%) mussten aufgrund von Nachblutungen reoperiert werden. Die 6-Monate-Mortalität betrug für die TAVI-Gruppe 12%, 66,7% derer verstarben aufgrund von kardialen

Ursachen. Für die Kontroll-Gruppe betrug die 6-Monate-Mortalität 38,0%, hier verstarben alle Patienten (100%) aufgrund von kardialen Ursachen.

	TAVI	Kontrolle	p-Wert
30-Tage-Mortalität	2 (4,0%)		0,238
Paravalvuläres Leck			
Kein Leck	19 (38,0%)		0,765
Leichtgradig	30 (60,0%)		
Mittelgradig	1 (2,0%)		
Re-Intervention (ja)	3 (6,0%)		
6-Monate-Mortalität	6 (12,0%)	19 (38,0%)	0,005
Kardiale Todesursache	4 (66,7%)	19 (100%)	0,050

Tab. 12: Mortalität 30 Tage und 6 Monate nach AKE

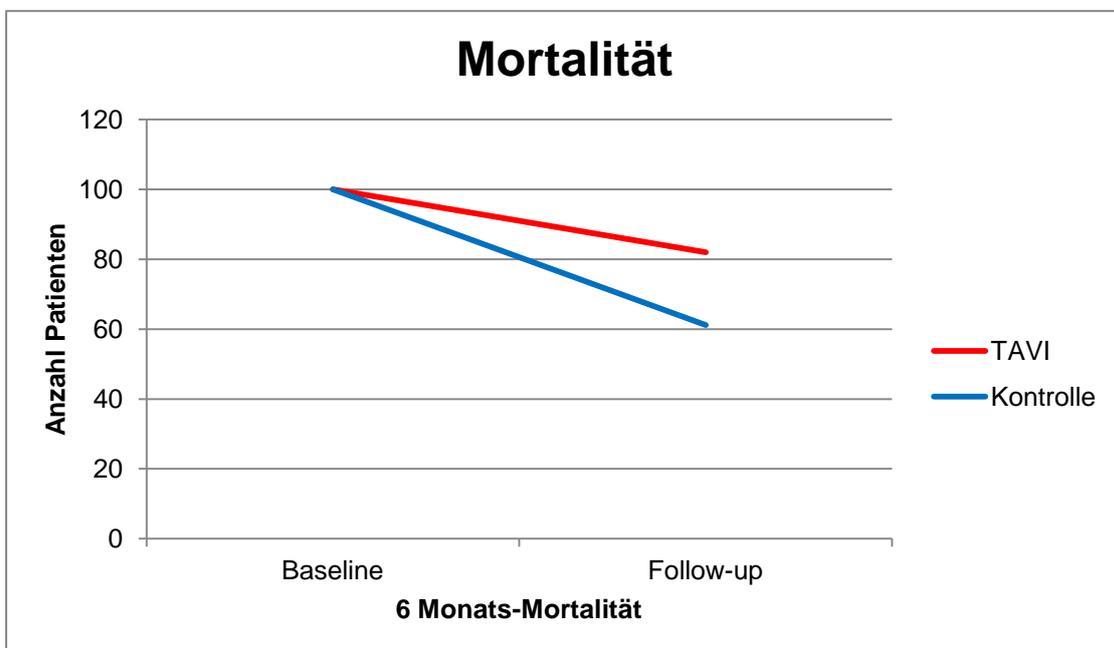


Abb. 22: Mortalität im Follow-up

3.4 Vergleich Echokardiographie vor- und 6 Monate nach AKE

Im Folgenden wurden die Ergebnisse der transthorakalen Echokardiographie vor- (Baseline) und 6 Monate nach TAVI (Follow-up) für die TAVI-Gruppe und die Kontroll-Gruppe verglichen.

3.4.1 Hämodynamik

Die TAVI-Gruppe zeigte im Follow-up eine signifikante Veränderung der hämodynamischen Messparameter. Die Aortenklappenöffnungsfläche vergrößerte sich signifikant von $0,69\text{cm}^2$ auf $2,27\text{cm}^2$. Der mittlere Druck über

der Aortenklappe verbesserte sich im Median um 41mmHg, die maximale Geschwindigkeit konnte nach TAVI ebenfalls signifikant um 2,2m/s gesenkt werden. Die Kontroll-Gruppe zeigte im Follow-up keine signifikanten Veränderungen, die Aortenklappenöffnungsfläche blieb unverändert klein (0,81cm² vs. 0,87cm²).

TAVI-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	50	38	
AVA (cm²)	0,69±0,15	2,27±0,15	<0,001
AV-P_{max} (mmHg)	84,4±24,4	22,7±9,0	<0,001
AV-P_{mean} (mmHg)	54,4±15,3	13,3±5,5	<0,001
AV-V_{max} (m/s)	4,5±0,6	2,3±0,5	<0,001
AV-VTI (cm)	114,1±20,5	49,5±13,6	<0,001
LVOT-VTI (cm)	22,0±3,7	25,1±5,2	<0,001
sPAP (mmHg)	39,3±10,8	37,1±14,7	0,332
Kontroll-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	50	16	
AVA (cm²)	0,81±0,22	0,87±0,34	0,399
AV-P_{max} (mmHg)	66,1±28,4	62,1±31,5	0,466
AV-P_{mean} (mmHg)	41,3±17,9	36,0±21,4	0,182
AV-V_{max} (m/s)	4,0±0,9	3,6±1,3	0,204
AV-VTI (cm)	94,9±25,9	91,7±25,5	0,361
LVOT-VTI (cm)	20,8±6,2	21,3±4,2	0,767
sPAP (mmHg)	38,8±11,9	37,5±13,8	0,321

Tab. 13: Hämodynamik

3.4.2 Ventrikelmorphologie

Die morphologischen Veränderungen in der TAVI-Gruppe waren im Follow-up nicht signifikant. Die morphologischen Messparameter der Kontroll-Gruppe zeigten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen.

TAVI-Gruppe	Baseline	Follo-wup	p-Wert
N	50	38	
LVPWd (mm)	12,8±1,6	12,4±1,8	0,776
LVPWs (mm)	16,4±3,5	16,7±3,3	0,166
LVIVSd (mm)	13,2±2,0	12,2±1,4	0,069
LVIVSs (mm)	16,5±2,8	16,2±2,7	0,693
LVEDd (mm)	45,3±8,6	44,6±7,3	0,224
LVEDs (mm)	30,8±8,7	29,8±7,8	0,341
LVM (g)	228,9±68,5	208,3±69,9	0,072
LVM/KOF (g/m²)	128,9±36,13	116,4±32,8	0,072
LVOT (mm)	21,1±3,3	21,6±1,2	0,262
LADs (mm)	43,7±5,9	44,2±6,2	0,392
Kontroll-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	49	16	
LVPWd (mm)	12,2±2,1	13,0±1,5	0,734
LVPWs (mm)	15,9±3,1	16,1±2,6	1,000
LVIVSd (mm)	12,4±1,9	12,4±2,2	0,149
LVIVSs (mm)	15,0±3,1	16,1±3,8	0,719
LVEDd (mm)	45,8±8,3	46,5±8,6	0,176
LVEDs (mm)	32,7±9,0	32,2±10,0	0,508
LVM (g)	209,5±73,9	229,6±64,2	0,955
LVM/KOF (g/m²)	121,0±37,1	122,0±31,4	0,955
LVOT (mm)	21,1±1,5	21,1±1,5	0,457
LADs (mm)	42,6±8,3	44,9±8,6	0,358

Tab. 14: Ventrikelmorphologie

3.4.3 Systolische Herzfunktion

Die systolische Herzfunktion der TAVI-Gruppe stellte sich weitgehend unverändert dar. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des Schlagvolumens um 4,4ml. Die Kontroll-Gruppe zeigte ebenfalls weitgehend unveränderte Parameter der systolischen Herzfunktion.

TAVI-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	50	38	
HF (bpm)	70,5±14,1	70,6±15,8	0,662
EF (%)	58,9±13,6	64,0±9,8	0,074
LVFS (%)	32,4±10,0	35,3±7,5	0,218
SV (ml)	76,7±23,3	61,0±24,0	0,001
SV/KOF (ml/m²)	43,0±11,9	34,0±12,1	0,002
ZVA	4,8±1,6	5,3±1,9	0,084

Kontroll-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	41	16	
HF (bpm)	67,8±17,8	67,4±13,9	0,196
EF (%)	54,4±13,6	58,6±18,0	0,890
LVFS (%)	28,8±10,1	31,8±11,9	1,000
SV (ml)	51,4±16,6	56,8±25,6	0,378
SV/KOF (ml/m²)	28,4±10,4	30,1±9,8	0,398
ZVA	6,2±3,0	6,2±3,0	0,249

Tab. 15: Systolische Herzfunktion

3.4.4 Diastolische Herzfunktion

Die diastolische Herzfunktion der TAVI-Gruppe zeigte keine signifikanten Veränderungen. In der Kontrollgruppe hat sich E/A signifikant verändert.

TAVI-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	50	41	
E/A	1,0±0,6	1,4±1,6	0,191
Dt (ms)	253,7±121,6	244,2±108,3	0,676
E/E'	23,8±11,2	23,4±16,4	0,646

Kontroll-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	48	15	
E/A	0,9±0,3	1,0±0,56	0,051
Dt (ms)	230,9±113,7	275,1±150,9	0,786
E/E'	27,6±24,1	22,3±9,0	0,642

Tab. 16: Diastolische Herzfunktion

3.4.5 Funktion der Herzklappen

Die Funktion der Herzklappen verbesserte sich in der TAVI-Gruppe signifikant, die stenosierte Aortenklappe zeigte nach TAVI wieder eine Aortenklappenöffnungsfläche von normaler Größe (siehe Tab. 13). Der Grad der Klappeninsuffizienzen veränderte sich in der TAVI- und in der

Kontrollgruppe nicht signifikant. Die perkutan eingesetzte Aortenklappe verursachte in der TAVI-Gruppe bei 48,7% der Patienten eine leichtgradige- und bei 15,4% eine mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz.

TAVI-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
Aorteninsuffizienz (N)	50	39	
Keine	10 (20%)	14 (35,9%)	0,248
I°	30 (60%)	19 (48,7%)	
II°	8 (16%)	6 (15,4%)	
III°	2 (4%)	0 (0,0%)	
Mitralinsuffizienz (N)	50	38	
Keine	2 (4%)	6 (15,8%)	0,153
I°	33 (66%)	20 (52,6%)	
II°	15 (30%)	11 (29,0%)	
III°	0 (0%)	1 (2,6%)	
Trikuspidalinsuffizienz (N)	50	38	
Keine	23 (46%)	14 (36,8%)	0,142
I°	21 (42%)	13 (34,2%)	
II°	4 (8%)	10 (26,3%)	
III°	2 (4%)	1 (2,6%)	
Kontroll-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
Aorteninsuffizienz (N)	50	16	
Keine	24 (48%)	6 (37,5%)	0,746
I°	18 (36%)	7 (43,8%)	
II°	7 (14%)	2 (12,5%)	
III°	1 (2%)	1 (6,3%)	
Mitralinsuffizienz (N)	50	16	
Keine	12 (24%)	4 (25%)	0,699
I°	27 (54%)	10 (62,5%)	
II°	11 (22%)	2 (12,5%)	
III°	0 (0%)	0 (0,0%)	
Trikuspidalinsuffizienz (N)	50	16	
Keine	21 (42%)	7 (43,8%)	0,571
I°	18 (36%)	5 (31,3%)	
II°	7 (14%)	1 (6,3%)	
III°	4 (8%)	3 (18,8%)	

Tab. 17: Funktion der Herzklappen

3.4.6 Spezielle Herzfunktion

Die Messwerte der speziellen Herzfunktion zeigten in der TAVI-Gruppe eine signifikante Verbesserung der lateralen Mitralannulusbewegung von im Mittel 9

mm auf 10,8 mm. Die Kontroll-Gruppe konnte ebenfalls nichtsignifikante Verbesserungen in der Mitralannulus displacement-Messung detektieren.

TAVI-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	50	38	
Mitralannulus displacement			
Septal (mm)	7,7±2,2	8,8±2,4	0,056
Lateral (mm)	9,0±2,3	10,8±2,6	0,001
TAPSE (mm)	15,2±4,5	15,5±4,6	0,846
Strain rate (s⁻¹)	-0,9±1,1	-0,7±0,3	0,569
Longitudinal Strain (%)	-13,4±4,8	-12,6±5,0	0,097
Kontroll-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	50	15	
Mitralannulus displacement			
Septal (mm)	8,4±2,6	8,8±2,4	0,619
Lateral (mm)	8,6±2,5	10,8±2,6	0,532
TAPSE (mm)	15,0±4,3	15,5±4,6	0,819
Strain rate (s⁻¹)	-0,7±9,3	-0,7±0,3	0,190
Longitudinal Strain (%)	-12,1±5,5	-12,6±5,0	0,153

Tab. 18: Spezielle Herzfunktion

Im Folgenden ist das kurzfristige echokardiographische Outcome 30 Tage nach TAVI aufgezeigt und in Beziehung zu Verlaufsparemtern gesetzt worden.

TAVI-Gruppe	Baseline	30 Tage-Follow-up	6 Monate-Follow-up
N	50	40	38
Mitralannulus displacement			
Septal (mm)	7,7±2,2	8,21±2,4	8,8±2,4
Lateral (mm)	9,0±2,3	9,72±2,3	10,8±2,6
TAPSE (mm)	15,2±4,5	14,6±4,0	15,5±4,6
EF (%)	58,9±13,6	61,6±14,6	64,0±9,8
SV (ml)	76,7±23,3	58,8±27,0	61,0±24,0
SV/KOF (ml/m²)	43,0±11,9	32,6±14,2	34,0±12,1

Tab. 19: Echokardiographische Parameter in kurz- und mittelfristigem Verlauf

3.5 Lebensqualitätsfragebogen und 6-Minuten-Gehtest

Der Lebensqualitätsfragebogen SF-36 wurde von allen Patienten beider Gruppen vor Behandlungsbeginn ausgefüllt und von der TAVI-Gruppe 6 Monate nach AKE noch einmal zur Reevaluation ausgefüllt. Es zeigte sich in der TAVI-Gruppe eine Verbesserung der Lebensqualität 6 Monate nach AKE.

Insbesondere die subjektiv empfundene körperliche Funktionsfähigkeit, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die soziale Funktionsfähigkeit und das körperliche Empfinden verbesserten sich signifikant.

	TAVI	Kontrolle	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit (1-100)	31,2±22,0	30,0±29,1	0,878
Körperliche Rollenfunktion (0-100)	17,5±28,7	9,1±23,1	0,389
Körperliche Schmerzen (0-100)	50,8±31,9	52,7±20,2	0,806
Allg. Gesundheitswahrnehmung (1-100)	50,3±17,2	34,9±17,6	0,010
Vitalität (0-100)	37,6±20,7	35,8±17,4	0,777
Soziale Funktionsfähigkeit (0-100)	66,8±31,3	57,7±29,6	0,370
Emotionale Rollenfunktion (0-100)	48,8±48,4	40,0±51,6	0,630
Psychisches Wohlbefinden (0-100)	61,1±22,5	61,1±22,4	0,995
Körperliche Summenskala (0-100)	29,9±9,4	29,9±10,0	0,981
Psychische Summenskala (0-100)	46,5±13,0	43,1±9,7	0,464

Tab. 20: Lebensqualität zum Baseline-Zeitpunkt

TAVI-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit (1-100)	29,5±22	42,7±32	0,038
Körperliche Rollenfunktion (0-100)	17,5±31	35±37	0,135
Körperliche Schmerzen (0-100)	51,2±34	65,7±34	0,051
Allg. Gesundheitswahrnehmung (1-100)	49,9±18	57,9±13	0,011
Vitalität (0-100)	37,7±22	46,6±22	0,111
Soziale Funktionsfähigkeit (0-100)	65,5±34	81,5±23	0,022
Emotionale Rollenfunktion (0-100)	59,3±49	50±42	0,500
Psychisches Wohlbefinden (0-100)	61,9±25	68,2±16	0,219
Körperliche Summenskala (0-100)	28,8±10	34,4±13	0,043
Psychische Summenskala (0-100)	48,7±14	49,1±9	0,906

Tab. 21: Veränderung der Lebensqualität der TAVI-Gruppe

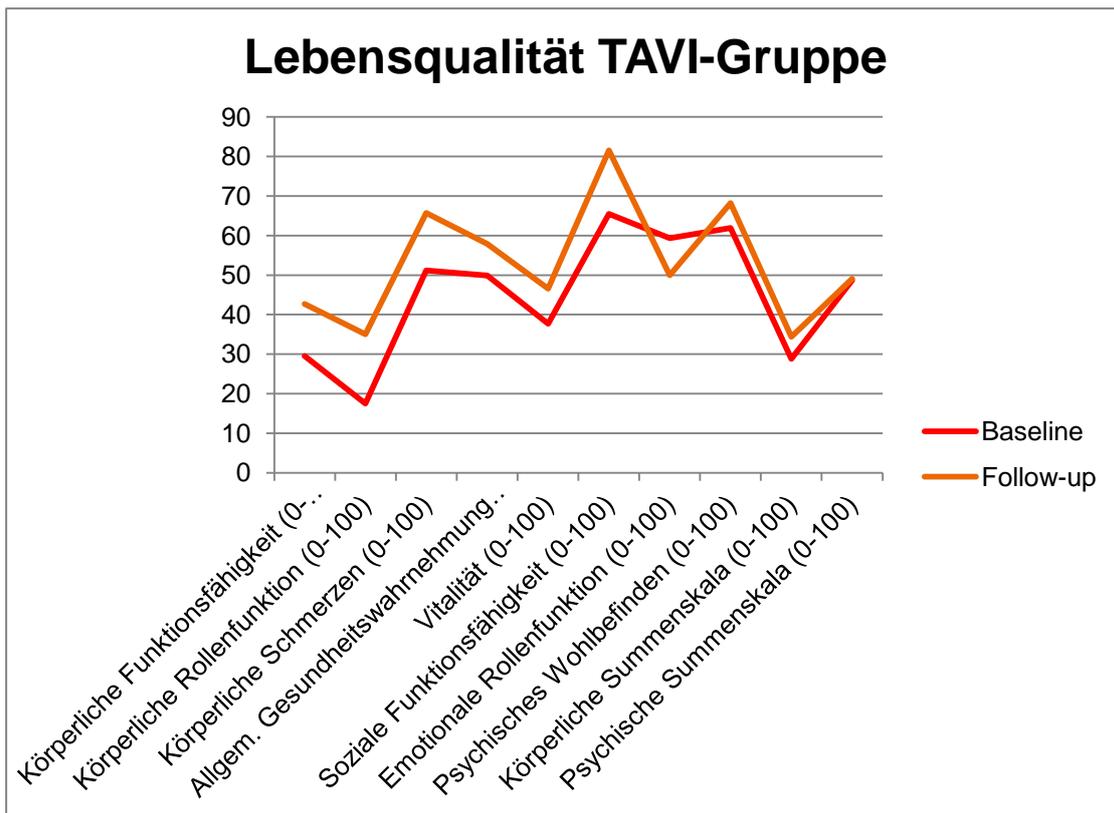


Abb. 23: Veränderung der Lebensqualität der TAVI-Gruppe

Der 6-Minuten-Gehtest wurde von beiden Gruppen zum Baseline-Zeitpunkt und im Follow-up durchgeführt. Die TAVI-Gruppe zeigte nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke (191,5% Gehstreckenzunahme), während sich die Kontroll-Gruppe mit einer Gehstreckenabnahme auf 36% signifikant verschlechterte.

TAVI-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
6 Minuten-Gehtest (m)	189,4	362,9	<0,001
Gehstreckenveränderung in Bezug auf Baseline		191,5%	
Kontroll-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
6 Minuten-Gehtest (m)	216	78,0	0,406
Gehstreckenveränderung in Bezug auf Baseline		36,0%	

Tab. 22: Veränderungen des 6-Minuten-Gehtests

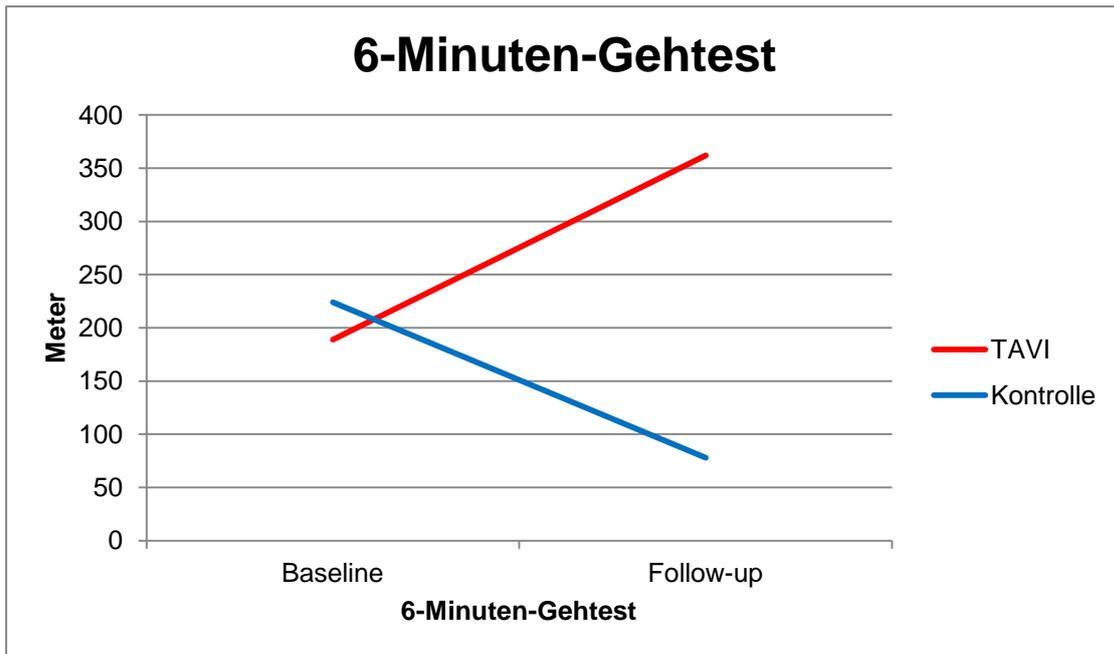


Abb. 24: Veränderung des 6-Minuten-Gehtests

3.6 NYHA-Klasse und Symptomatik

Der NYHA-Status der TAVI-Gruppe entwickelte sich im Median signifikant positiv von NYHA-Klasse III vor der Implantation auf NYHA-Klasse II nach TAVI. Vor der TAVI-Prozedur waren 22% der Patienten in NYHA-Klasse IV, nach 6 Monaten wies kein Patient dieses Stadium auf. Wurde vor der Implantation keiner der TAVI-Kohorte der NYHA-Klasse I zugeordnet, waren es 6 Monate nach der Prozedur 20,9%, die der Klasse I zugeordnet werden konnten.

Die Einteilung der Patienten der Kontroll-Gruppe in eine NYHA-Klasse zeigte 6 Monate nach Beginn der medikamentösen Behandlung keine signifikante Veränderung, im Median wurden 43% der NYHA-Klasse III zugeordnet. Nach 6 Monaten war kein Patient in NYHA-Klasse I und die Zahl der Patienten mit NYHA-Klasse IV nahm zu.

TAVI-Gruppe		Baseline	Follow-up	p-Wert
NYHA-Klasse				
	I	0 (0,0%)	9 (20,9%)	<0,001
	II	5 (10%)	25 (58,1%)	
	III	34 (68%)	9 (20,9%)	
	IV	11 (22%)	0 (0,0%)	
Kontroll-Gruppe		Baseline	Follow-up	p-Wert
NYHA-Klasse				
	I	1 (2,6%)	0 (0%)	0,062
	II	3 (7,7%)	9 (30%)	
	III	26 (66,7%)	13 (43,3%)	
	IV	9 (23,1%)	8 (26,7%)	

Tab. 23: Veränderung der NYHA-Klasse

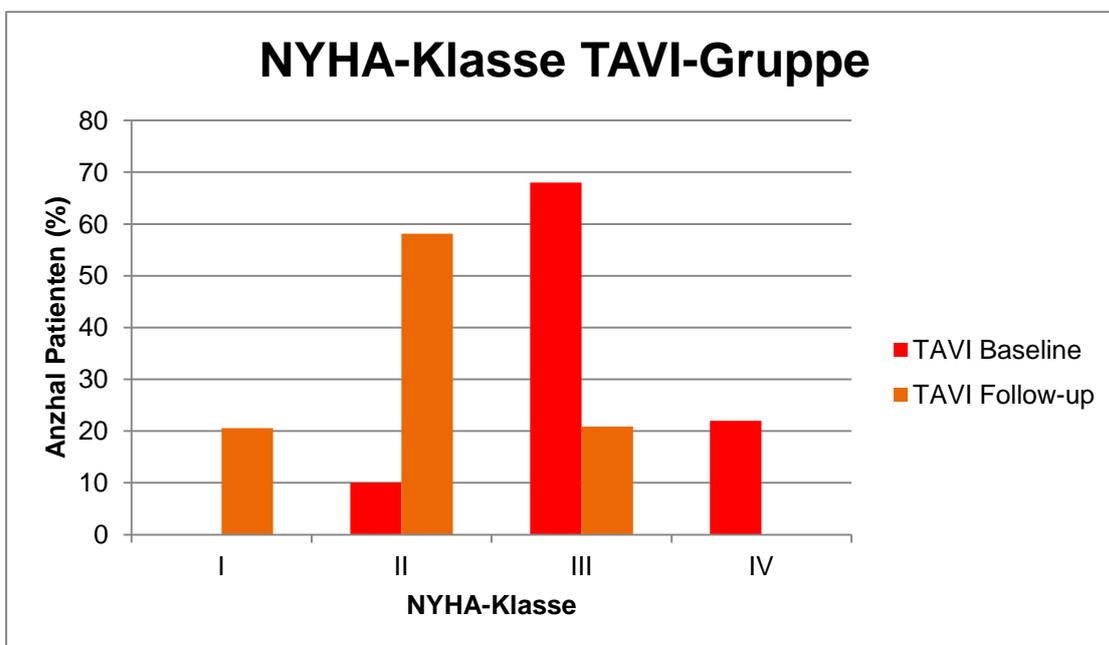


Abb. 25: Veränderung der NYHA-Klasse TAVI-Gruppe

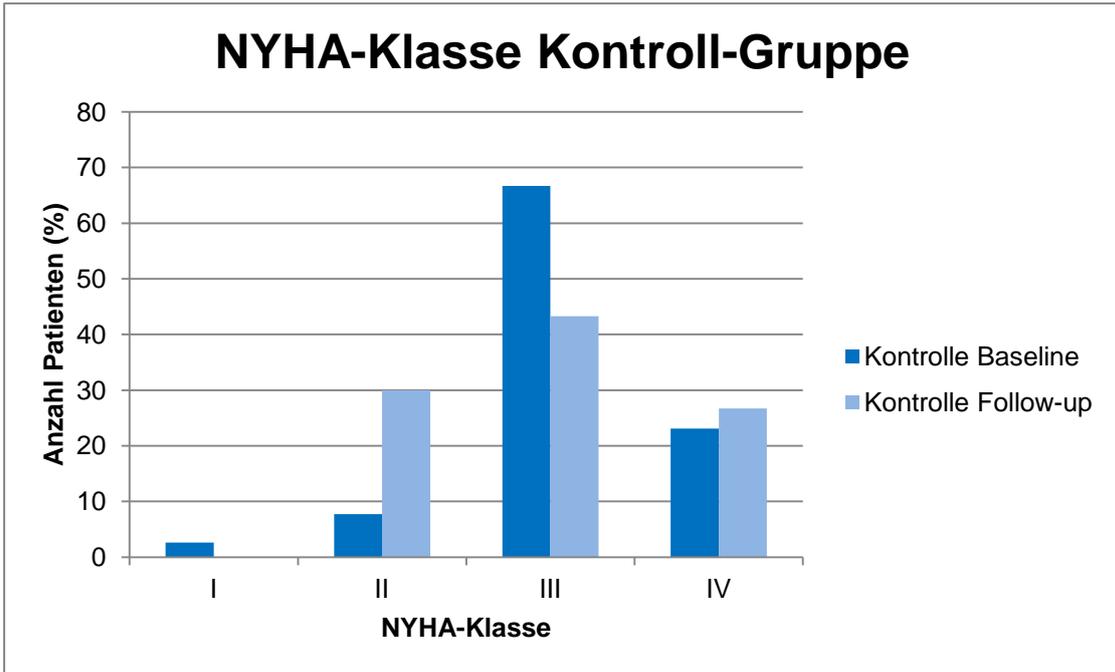


Abb. 26: NYHA-Klassenveränderung Kontroll-Gruppe

Die Patienten wurden vor- und 6 Monate nach AKE zu Ihrer Symptomatik und Ihrem Befinden befragt. Dabei gaben in der TAVI-Gruppe vor der Implantation 56% AP-Beschwerden an, 6 Monate nach der Prozedur hatten 13,4% AP-Beschwerden. Dies war eine signifikante Verbesserung.

Das Auftreten von synkopalen Ereignissen verbesserte sich in der TAVI-Gruppe ebenfalls signifikant von zum Baseline-Zeitpunkt 38,0% auf im Follow-up 7,0%.

TAVI-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
Angina pectoris	28 (56%)	6 (13,4%)	<0,001
Synkope	19 (38%)	3 (7%)	0,003
Kontroll-Gruppe	Baseline	Follow-up	p-Wert
Angina pectoris	21 (45,7%)	16 (53,3%)	0,746
Synkope	14 (30,4%)	2 (6,7%)	0,058

Tab. 24: Angina pectoris und synkopale Ereignisse

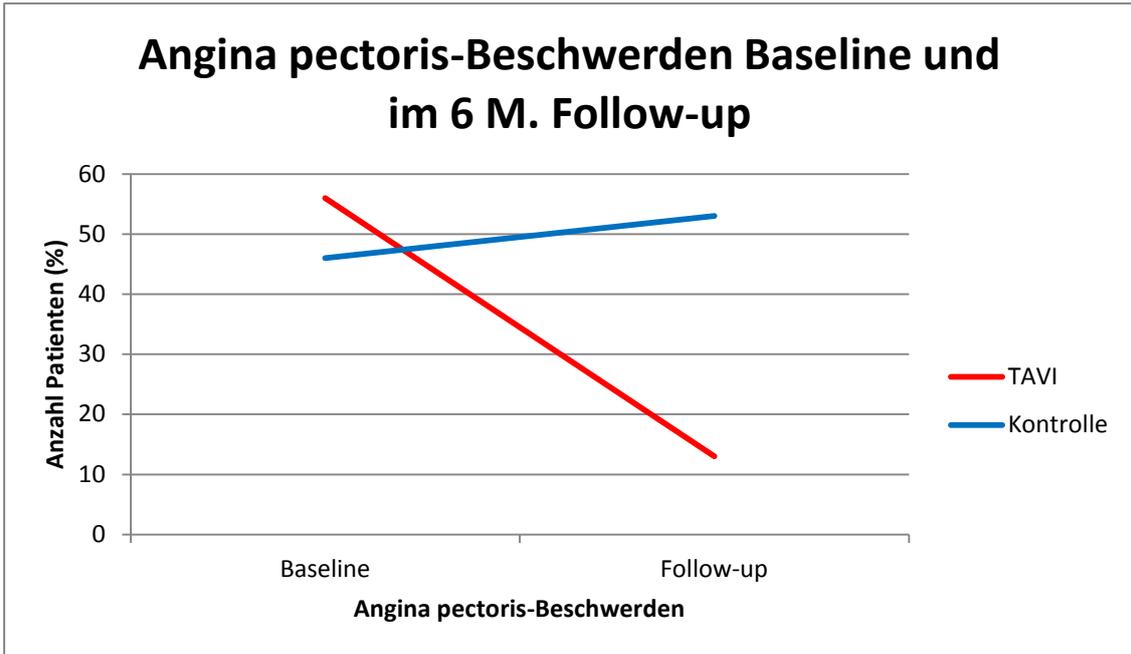


Abb. 27: Veränderung der Angina pectoris-Symptomatik

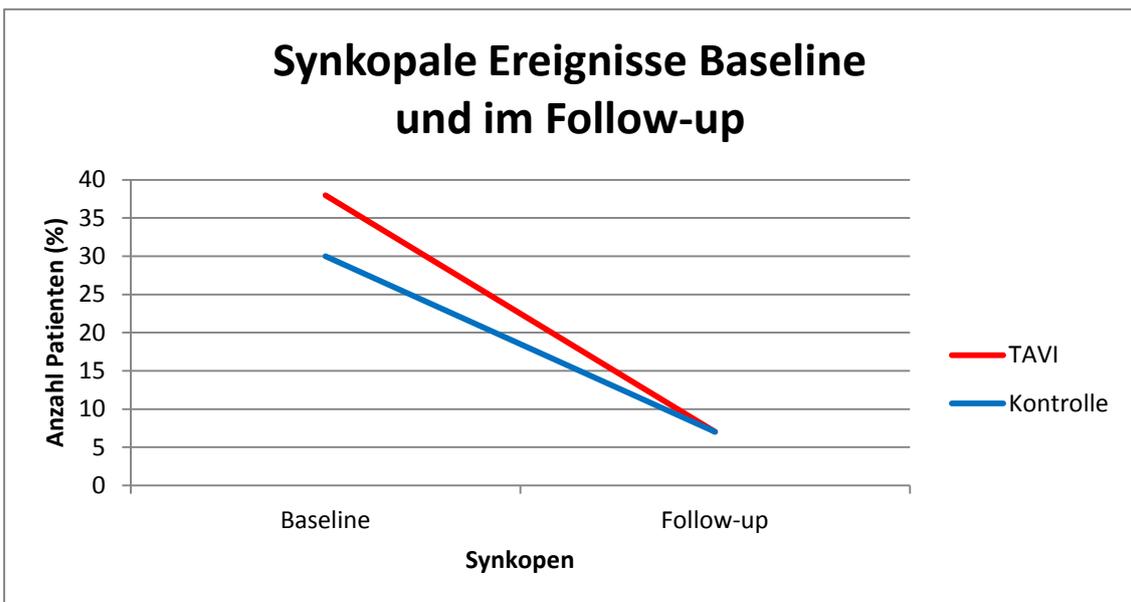


Abb. 28: Veränderung der synkopalen Ereignisse

Bei der Frage nach der persönlichen Einschätzung ihrer Beschwerden gaben signifikant 86% der TAVI-Gruppe eine Verbesserung an. In der Kontroll-Gruppe gaben 40% eine Verbesserung an und 20% eine Verschlechterung.

Beschwerdeveränderung	TAVI-Gruppe	p-Wert
Verschlechterung	1 (3%)	
Keine Veränderung	4 (11%)	
Verbesserung	30 (86%)	<0,001
Beschwerdeveränderung	Kontroll-Gruppe	p-Wert
Verschlechterung	1 (20%)	
Keine Veränderung	2 (40%)	
Verbesserung	2 (40%)	0,117

Tab. 25: Veränderung der subjektiv empfundenen Beschwerden

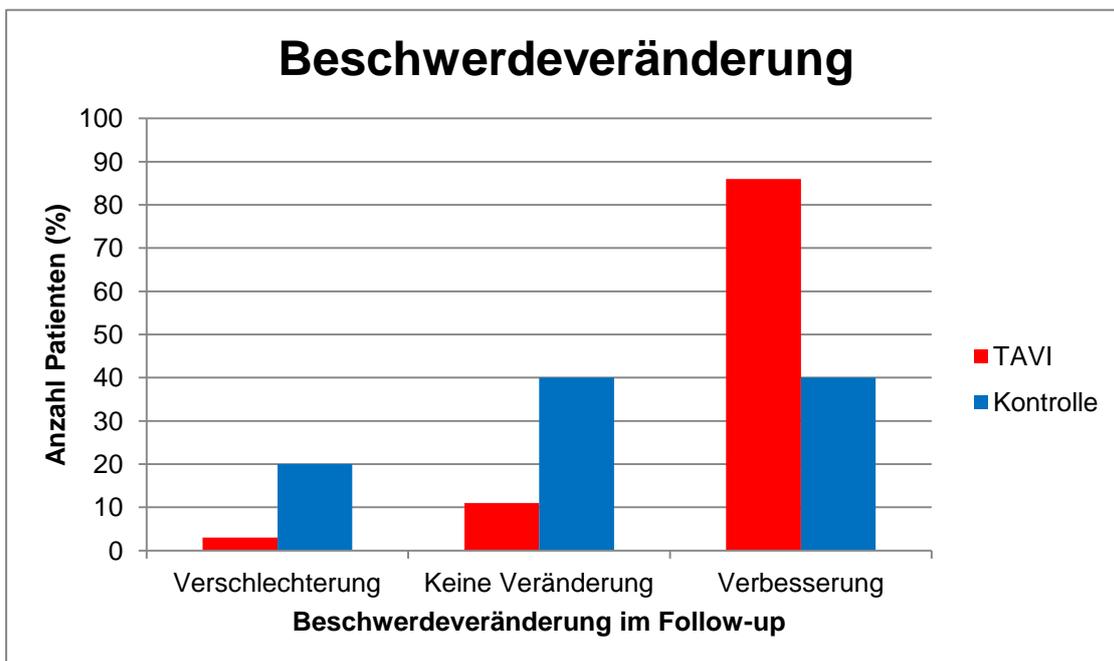


Abb. 29: Veränderung der subjektiv empfundenen Beschwerden

3.7 Vergleich innerhalb der Kollektive

Das Management von Patienten mit LG-AS stellt eine besondere Herausforderung dar. Die perkutane TAVI könnte eine neue Option in der Behandlung dieses Patientenkollektivs sein. Wir unterteilten unser Patientenkollektiv in 4 Gruppen, um im Speziellen das Outcome der Patienten mit LG-AS nach perkutanem TAVI zu untersuchen:

- **TAVI-LG:** 14 Patienten mit **LG-AS**, die an der Universitätsklinik Würzburg mit einem perkutanen AKE behandelt wurden
- **TAVI-HG:** 36 Patienten mit einem hohen mittleren Gradienten über der AK (≥ 40 mmHg), die an der Universitätsklinik Würzburg mit einem perkutanen AKE behandelt wurden

- **Kontrolle-LG**: 27 Patienten mit **LG-AS**, die an der Universitätsklinik Würzburg konservativ medikamentös behandelt wurden
- **Kontrolle-HG**: 24 Patienten mit einem hohen mittleren Gradienten über der AK (>40 mmHg), die an der Universitätsklinik Würzburg konservativ medikamentös behandelt wurden

3.7.1 Allgemeine Daten im Vergleich: TAVI-LG, TAVI-HG, Kontrolle-LG und Kontrolle-HG

Die Mortalität von TAVI-LG lag 6 Monate nach TAVI bei 21%, die von TAVI-HG bei 8%. Der 6-Minuten-Gehtest zeigte eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke nach 6 Monaten bei TAVI-LG (209m vs. 413m) als auch bei TAVI-HG (182m vs. 344m). Kontrolle-LG und Kontrolle-HG wiesen eine signifikante Abnahme der Gehstrecke auf (Kontrolle-LG:273m vs. 94m und Kontrolle-HG:198m vs. 97m).

Sowohl TAVI-LG als auch TAVI-HG konnten 6 Monate nach perkutanem AKE eine signifikante Verbesserung der Herzinsuffizienz aufweisen, beide Kontroll-Gruppen verbesserten sich 6 Monate nach begonnener konservativer Therapie ebenfalls, jedoch nicht signifikant.

Beide TAVI-Kollektive zeigten eine signifikant geringere AP-Symptomatik im Follow-up als die Kontroll-Kollektive. Ebenfalls konnte eine signifikante Verbesserung der synkopalen Ereignisse in den TAVI-Gruppen detektiert werden, die Kontroll-Gruppen verbesserten sich ebenfalls, jedoch nicht signifikant. Bei der Beantwortung der Frage, ob sich die Beschwerden der Patienten aus ihrer persönlichen Sicht nach 6 Monaten verbessert hatten, gaben 75% der TAVI-LG und 88,9% der TAVI-HG eine Verbesserung an. Die Beschwerden verbesserten sich nur bei 50% der Kontrolle-LG und bei 33,3% der Kontrolle-HG.

TAVI-LG	Baseline	Follow-up	p-Wert
Mortalität	0 (0,0%)	3 (21,4%)	0,222
6 Minuten-Gehtest	209,3±121,9	413,0±152,4	0,001
Veränderung		197%	
NYHA-Klasse	14	10	
I	0 (0%)	2 (20%)	0,003
II	2 (14,3%)	7 (70%)	
III	10 (71,4%)	1 (10%)	
IV	2 (14,3%)	0 (0%)	
Verschlechterung		20%	
Keine Veränderung		60%	
Verbesserung		20%	
Angina pectoris	64,30%	10%	0,059
Synkope	42,90%	10%	0,180
Beschwerden			
Verschlechterung		0%	
Keine Veränderung		25%	
Verbesserung		75%	

TAVI-HG	Baseline	Follow-up	p-Wert
Mortalität	0 (0,0%)	3 (8,3%)	0,239
6 Minuten-Gehtest	181,7±104,9	344,3±179,5	<0,001
Veränderung		189%	
NYHA-Klasse	36	33	
I	0 (0%)	7 (21,2%)	<0,001
II	3 (8,3%)	18 (54,5%)	
III	24 (66,7%)	8 (24,2%)	
IV	9 (25%)	0 (0%)	
Verschlechterung		21%	
Keine Veränderung		51%	
Verbesserung		27%	
Angina pectoris	52,80%	16%	<0,001
Synkope	36,10%	6%	0,005
Beschwerden			
Verschlechterung		3,7%	
Keine Veränderung		7,4%	
Verbesserung		88,9%	

Abb. 30 Allgemeine Daten TAVI-HG und TAVI-LG

Kontrolle-LG	Baseline	Follow-up	p-Wert
Mortalität	0 (0,0%)	8 (30,8%)	0,004
6 Minuten-Gehtest	272,6±229,9	94,0±120,0	0,025
Veränderung		34,0%	
NYHA-Klasse	20	18	
I	1 (5%)	0 (0,0%)	0,066
II	1 (5%)	7 (38,9%)	
III	14 (70%)	8 (44,4%)	
IV	4 (20%)	3 (16,7%)	
Verschlechterung		7%	
Keine Veränderung		57%	
Verbesserung		36%	
Angina pectoris	37,50%	39%	0,669
Synkope	29,20%	11%	0,257
Beschwerden			
Verschlechterung		0,0%	
Keine Veränderung		50,0%	
Verbesserung		50,0%	

Kontrolle-HG	Baseline	Follow-up	p-Wert
Mortalität	0 (0,0%)	11 (47,8%)	<0,001
6 Minuten-Gehtest	197,6±136,1	30	
Veränderung		15%	
NYHA-Klasse	19	12	
I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,504
II	2 (10,5%)	2 (16,7%)	
III	12 (63,2%)	5 (41,7%)	
IV	5 (26,3%)	5 (41,7%)	
Verschlechterung		27%	
Keine Veränderung		54%	
Verbesserung		18%	
Angina pectoris	54,50%	75%	1,000
Synkope	31,80%	0%	0,082
Beschwerden			
Verschlechterung		33,3%	
Keine Veränderung		33,3%	
Verbesserung		33,3%	

Tab. 26: Allgemeine Daten Kontrolle-LG und Kontrolle-HG

3.7.2 Echokardiographische Daten von TAVI-LG im Vergleich

Das echokardiographische Outcome der Patienten mit LG-AS (TAVI-LG) 6 Monate nach perkutanem AKE zeigt nachstehende Tabelle.

Insgesamt zeigte sich in diesem Kollektiv im Follow-up nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der hämodynamischen echokardiographischen Parameter und der Mitralannulusbewegung. Die Aortenklappenöffnungsfläche verbesserte sich signifikant von im Median 0,73 cm² auf 1,74 cm². Der maximale- und mittlere Gradient sowie die Geschwindigkeit über der Klappe verringerten sich signifikant. Die Parameter der speziellen Herzfunktion konnten eine Verbesserung 6 Monate nach perkutanem AKE verzeichnen. So zeigte die Mitralannulusbeweglichkeit im septalen- und lateralen Myokardbereich eine signifikante Verbesserung.

Hämodynamik TAVI-LG	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	14	10	
AVA (mmHg)	0,73 ±0,16	1,74 ±0,28	<0,001
AV-P_{max} (mmHg)	62,9 ±8,9	23,4 ±7,5	0,005
AV-P_{mean} (mmHg)	37,9 ±4,2	14,2 ±5,2	0,005
AV-V_{max} (m/s)	3,9 ±0,3	2,4 ±0,4	0,005
AV-VTI (cm)	95,3 ±11,5	48,7 ±14,9	<0,001
LVOT-VTI (cm)	17,9 ±3,6	23,9 ±5,4	<0,001
sPAP (mmHg)	42,1 ±13,6	33,2 ±12,3	0,204

Ventrikelmorphologie TAVI-LG	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	14	10	
LVPWd (mm)	12,4 ±1,9	11,0 ±1,5	0,111
LVPWs (mm)	15,6 ±2,9	15,1 ±4,2	0,888
LVIVSd (mm)	12,7 ±1,8	11,3 ±1,3	0,134
LVIVSs (mm)	16,3 ±2,7	15,1 ±3,3	0,483
LVEDd (mm)	43,7 ±8,6	43,2 ±6,1	0,431
LVEDs (mm)	30,3 ±9,3	28,0 ±6,1	0,188
LVM (g)	206,3 ±69,4	169,8 ±43,1	0,087
LVM/KOF (g/m²)	125,9 ±43,7	102,5 ±27,4	0,092
LVOT (mm)	21,4 ±1,2	21,5 ±1,3	1,000
LADs (mm)	43,3 ±5,6	42,0 ±6,4	0,394
AoRoot (mm)	30,3 ±4,2	25,8 ±3,4	0,007

Abb. 31 Veränderung der Hämodynamik und Ventrikelmorphologie von TAVI-LG

Systolische Funktion			
TAVI-LG	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	14	10	
HF (bpm)	68,5 ±14,4	70,4 ±17,1	0,565
EF (%)	59,0 ±14,1	63,9 ±13,3	0,392
LVFS (%)	32,1 ±10,9	35,7 ±10,0	0,485
SV (ml)	47,6 ±15,2	55,4 ±21,3	0,697
SV/KOF (ml/m²)	28,7 ±8,6	33,1 ±12,3	0,729
ZVA	6,6 ±1,9	5,3 ±1,9	0,326

Diastolische Funktion			
TAVI-LG	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	14	5	
E/A	0,81 ±0,38	0,8 ±0,2	0,862
Dt (ms)	354,7 ±141,1	390,6 ±82,1	0,707
E/E'	26,1 ±11,3	24,4 ±10,6	0,401

Spezielle Herzfunktion			
TAVI-LG	Baseline	Follow-up	p-Wert
N	14	10	
Mitralannulus displacement			
Septal (mm)	5,8 ±1,4	8,6 ±2,1	0,002
Lateral (mm)	7,6 ±1,7	10,6 ±2,9	0,036
TAPSE (mm)	13,9 ±3,6	16,2 ±4,9	0,151
Strain rate (s⁻¹)	-0,61 ±0,24	-0,48 ±0,15	0,332
Longitudinal Strain (%)	-10,7 ±4,6	-8,3 ±4,0	0,247

Tab. 27: Veränderung der speziellen Herzfunktion von TAVI-LH

4 Diskussion

Die hochgradige symptomatische Aortenklappenstenose geht mit einer hohen Letalität einher und ist daher eine Indikation zum Aortenklappenersatz. Durch den demographischen Wandel erkranken vermehrt ältere Patienten an einer AS. Diese kommen für einen chirurgischen AKE aufgrund des erhöhten Mortalitätsrisikos jedoch nicht in Betracht und erhielten bis vor Kurzem eine nur ungenügende konservative therapeutische Behandlung. Durch das neu entwickelte Verfahren der TAVI kann nun jeden Hochrisikopatienten eine adäquate Therapie ermöglicht werden. Dies haben mehrere Studien bereits belegt.^{51,55,87} Wir untersuchten in dieser Studie die ersten 50 Patienten, die an

der Universitätsklinik Würzburg mit einer TAVI behandelt wurden und verglichen diese mit 52 Patienten, die eine konservativ-medikamentöse Behandlung erhielten. Dabei betrachteten wir insbesondere die Veränderung von echokardiographischen Parametern, der Lebensqualität sowie der Symptomatik 6 Monate nach TAVI. Desweiteren untersuchten wir die spezielle Entität der Patienten mit Low-Gradient-Aortenstenose. Diese Arbeit soll eine Antwort auf die Frage geben, ob insbesondere auch Patienten mit Low-Gradient-Aortenstenose von einem katheterbasierten Aortenklappenersatz profitieren und wie sich das Outcome dieser Entität 6 Monate nach perkutanem AKE darstellt.

4.1 Baseline-Daten der TAVI- und Kontrollgruppe

Um eine exakte Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten, untersuchten wir diese zum Baseline-Zeitpunkt auf Unterschiede. Dabei fiel eine signifikante Differenz in dem STS-Score beider Gruppen auf (TAVI: 13,0% vs. Kontrolle: 15,6%), wobei sich beide Gruppen anhand des EuroScores vergleichbar zeigten (TAVI: 26,2% vs. Kontrolle: 27,8%). Die Beziehung zwischen Euro- und STS-Score bei Patienten, die für eine TAVI vorgesehen sind, wurde in einer 2010 veröffentlichten Studie dargelegt.⁸⁸ In dieser Studie betrug die beobachtete Mortalität 11,1%, der logistische EuroScore lag mit $20,2 \pm 13,9$ dreimal höher als der STS-Score mit im Median $6,7 \pm 5,8$ Punkten. Sie postulierten eine Schwäche in der Diskriminierungsfähigkeit des EuroScores bei TAVI-Patienten. In der hier vorliegenden Studie gab der STS-Score der Kontroll-Gruppe ein um 2,6 % höheres Mortalitätsrisiko an als das der TAVI-Gruppe. Es ist bekannt, dass der STS-Score detailliertere Angaben fordert als der EuroScore. Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Herkunft des Patienten sowie Gewicht werden im STS-Score miteinbezogen.⁷¹ Unser Kontroll-Kollektiv wies mehr Patienten mit Diabetes mellitus (TAVI: 28,0% vs. Kontrolle: 46,8%) und Niereninsuffizienz (TAVI: 40,0% vs. Kontrolle: 69,4%) auf, so dass der unterschiedliche STS-Score dadurch zustande gekommen sein könnte. Es ist ebenso bekannt, dass der logistische EuroScore das Mortalitätsrisiko bei Hochrisikopatienten überschätzt und der STS-Score das perioperative Risiko leicht unterschätzt.^{89,90} Die Mortalität des TAVI-Kollektivs betrug 30 Tage nach

TAVI 4,0% und nach 6 Monaten 12,0%. Dies zeigt, dass die tatsächliche Mortalität der TAVI-Gruppe weit unter beiden angegebenen Scores lag. Daher ist es immens wichtig zu erwähnen, dass die Entscheidung über eine TAVI bei jedem Patienten individuell von einem Heart-Team, bestehend aus Kardiochirurgen, Anästhesisten und Kardiologen, entschieden werden muss. Nur so kann eine optimale Entscheidung über die beste Vorgehensweise getroffen werden.

Die beiden Kollektive sind zum Baseline-Zeitpunkt bei Betrachtung der allgemeinen Daten, ihrer Komorbiditäten, der Herzkatheterdaten, MRT- und CT-Parameter zum Vergleich heranziehbar. Alleine die Ausgangswerte der echokardiographischen Messwerte AÖF (TAVI: $0,69\text{cm}^2$ vs. Kontrolle: $0,81\text{cm}^2$), mittlerer Gradient (TAVI: $54,4\text{mmHg}$ vs. Kontrolle: $41,3\text{mmHg}$) sowie maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe (TAVI: $4,5\pm 0,7\text{m/s}$ vs. Kontrolle: $4,0\pm 0,9\text{m/s}$) unterscheiden sich signifikant. Dies ist aufgrund der individuellen Entscheidung durch das Heart-Team zu detektieren, wobei dieses nur die Patienten diskutierte, die für eine TAVI vorgesehen waren. Die Patienten, die aufgrund ihrer Multimorbidität oder lebenslimitierenden Begleiterkrankungen nicht für eine TAVI vorgesehen waren, wurden auch nicht in einem Heart-Team besprochen. So konnten diese Patienten zwar eine hochgradige AS aufweisen, bekamen aufgrund der geringen Lebenserwartung jedoch keine Indikation zur TAVI. Der signifikante Unterschied dieser Parameter muss bei dem Vergleich der echokardiographischen Follow-up-Messparameter jedoch berücksichtigt werden.

4.2 Periprozedurale Ergebnisse und Mortalität

Bei allen 50 Patienten konnte die Aortenklappe erfolgreich implantiert werden. Da es sich in dieser Studie um die ersten 50 Patienten handelt, die durch eine TAVI an der Universitätsklinik Würzburg behandelt wurden, unterliegen die periprozeduralen Ergebnisse einer Lernkurve. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der aktuellen Studienlage, so lässt sich ein insgesamt gutes periprozedurales Ergebnis für das TAVI-Kollektiv verzeichnen.⁹¹⁻⁹³

	Généreux 91	Johansson 93	Wendler 92	Uni Würzburg
Patienten (N)	3.519	40	575	50
Transapikal (%)	-	75	100	98
Transfemoral (%)	-	25	0	2
Erfolgsrate (%)	92,1	93	92,7	100
Blutungen (%)	15,6	8	2,1	8
Schrittmacher-Impl. (%)	13,9	-	7,3	4
kardiopulm. Reanimation (%)	-	4	-	2
Ventrikelriss (%)	0,4	-	-	2
Aortenruptur	0,9	-	-	4
30-Tage-Mortalität	7,8	5	10,3	4
6-Monate-Mortalität	-	23	-	12

Tab. 28: Vergleich der periprozeduralen Ergebnisse und Mortalität nach TAVI bei hochgradiger Aortenklappenstenose

Vergleicht man die 30-Tage-Mortalität der TAVI-Gruppe mit dem zum Baseline-Zeitpunkt anhand des EuroScores errechneten Mortalitätsrisiko, so fällt die erhebliche Differenz (30-Tage-Mortalität:4,0% vs. EuroScore:26,2%) auf. Es ist bekannt und wurde im vorigen Kapitel 4.1 „Baseline-Daten der TAVI- und Kontrollgruppe“ bereits dargelegt, dass der EuroScore das Mortalitätsrisiko gering überschätzt. Hier ist noch einmal zu betonen, wie wichtig die Selektion der TAVI-Patienten durch das Heart-Team ist.

Da die 6-Monate-Mortalität der Kontroll-Gruppe mit 38,0% dreimal höher war als die der TAVI-Gruppe mit 12,0%, lässt sich klar bestätigen, dass das mittelfristige Outcome der Patienten nach TAVI signifikant verbessert werden konnte. Der perkutane Aortenklappenersatz ist bei Hochrisikopatienten mit hochgradiger Aortenstenose einer konservativ-medikamentösen Behandlung eindeutig überlegen. Im Vergleich mit anderen Studien ist die 6-Monate-Mortalität des TAVI-Kollektivs mit 12,0% geringer als die anderer Veröffentlichungen.^{7,50,87,93} Es muss weiter analysiert werden, wie das Outcome dieses Kollektivs nach einem Jahr, beziehungsweise langfristig ist.

4.3 Echokardiographie vor und 6 Monate nach AKE

Infolge des Aortenklappenersatzes zeigte sich im Follow-up nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der hämodynamischen Parameter der TAVI-Gruppe. Durch die größere Aortenklappenöffnungsfläche konnten der mittlere Gradient sowie die maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe signifikant gesenkt werden. Diese Daten spiegeln die aktuelle Datenlage wieder.^{94,95} Nach 6 Monaten konnten aufgrund der hämodynamischen Verbesserung geringfügig abnehmende Wanddicken, ein sinkendes Herzgewicht sowie minimale Verbesserungen der systolischen- und diastolischen Herzfunktion detektiert werden, dies jedoch nicht signifikant. Daten anderer Studiengruppen mit einer größeren Zeitspanne zwischen AKE und Follow-up belegen jedoch eine signifikante Änderung auch dieser echokardiographischen Parameter.⁹⁶ Es ist daher zu vermuten, dass sich die Messdaten dieser Studie im Verlauf weiter verbessern werden. Um aussagekräftigere Analysen diskutieren zu können, bedarf es daher einer größeren Zeitspanne zwischen AKE und Follow-up. Interessant wäre hier das Follow-up nach einem Jahr.

Die Verbesserung der kardialen Funktion ist laut aktueller Studienlage vor allem auf die hämodynamischen Veränderungen nach TAVI zurückzuführen.⁹⁷ Die verminderte Nachlast führt schon nach kurzer Zeit zu einem signifikanten, detektierbaren Myokardremodeling.⁹⁸ Patienten mit hoher EF zum Baseline-Zeitpunkt haben häufig eine noch vorhandene kontraktile Reserve und regenerieren nach TAVI besser als Patienten, deren kardiales Kompensationsvermögen bereits überschritten ist und die daher eine erniedrigte Auswurffraktion zum Baseline-Zeitpunkt aufweisen.⁹⁹ Jedoch ist die EF zur Beurteilung der kardialen Funktion bei linksventrikulärer Hypertrophie nicht sehr sensitiv.¹⁰⁰ Der echokardiographische Strain bzw. die Strain Rate sind neue Parameter, die eine bessere Aussage über die systolische und diastolische Funktion treffen.⁹⁸ Sie detektieren die myokardiale Deformation und können Hinweise auf das Vorliegen von kompensiertem- bzw. dekompenziertem Myokard geben.⁹⁹ Wang et. al berichtet über von 1998 bis 2012 veröffentlichte Studien, die die Veränderungen der Parameter Strain und Strain-Rate nach AKE näher untersuchten. Es zeigten sich signifikante

Unterschiede des Strains und der Strain Rate schon nach einer Woche, 6 Monate nach AKE haben sich diese Parameter weiter verbessert.¹⁰⁰

	Vor TAVI	1 Woche	2 Wochen	6 Monate	17 Monate
Longitudinaler Strain (%)	-15,1±3,8	-	-	-	-16,9±4,8
	-11,9±2,6	-	-13,8±3,1	-	-
	-17±3,9	-17,5±4,5	-	-19,7±4,5	-
	-12,8±1,7	-15,9±2,2	-	-18,2±1,9	-
Uni Würzburg	-13,4±4,8	-	-	-12,6±5,0	-
Longitudinale Strain Rate (s⁻¹)	-0,8±0,2	-	-	-	-0,9±0,2
	.0,78±0,99	-	-0,97±0,19	-	-
	-0,6±0,1	-0,8±0,1	-	-1,1±0,3	-
Uni Würzburg	-0,9±1,1	-	-	-0,7±0,3	-

Tab. 29: Vergleich des Strains und der Strain Rate nach AKE¹⁰⁰

Es ist daher zu eruieren, weshalb die Parameter Strain und Strain Rate in unserer untersuchten TAVI-Gruppe keine Verbesserungen hervorbrachten, sich sogar tendenziell verschlechterten. Aufgrund der geringen Mortalitätsrate und des allgemein guten Outcomes unseres TAVI-Kollektivs ist zu eruieren, ob eine Fehlerquelle bei der Erhebung dieser Parameter bestanden haben könnte. Die Erfassung bedarf einer exakten parallelen Anlotung des Myokards auf den Dopplerstrahl, kleine Abweichungen können die Ergebnisse erheblich verändern. Dies ist aufgrund der oftmals eingeschränkten Schallbedingungen der alten Patienten nicht immer möglich. Zudem wurden diese Messwerte von mehreren Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung in der Bemessung der Parameter erfasst, so dass sich daraus ebenfalls eine Abweichung von den tatsächlichen Daten ergeben haben könnte. Konventionelle echokardiographische Messwerte, die eine Aussage über die systolische- und diastolische Ventrikelfunktion geben, sind in unserer Studienpopulation ebenfalls nur gering verändert. In anderen Studien wurde ebenfalls eine langsamere Veränderung der konventionellen echokardiographischen Parameter detektiert.⁹⁸ So zeigt sich, dass das kardiale Remodeling nach operativem- und minimalinvasivem AKE bis zu 2 Jahre benötigt, einige Studien belegen sogar Veränderungen von bis zu 10 Jahre nach AKE.¹⁰¹⁻¹⁰³ Daher wäre

ein weiteres Follow-up dieses Patientenkollektivs mit genauer Betrachtung der Messwerte Strain und Strain Rate besonders interessant.

Die signifikante Verbesserung der lateralen Mitralannulusbewegung könnte jedoch ein Hinweis auf beginnendes kardiales Reverse darstellen. Die Gewebe-Doppler-Echokardiographie konnte in früheren Untersuchungen zeigen, dass sich bei einer Kontraktion in hohem Ausmaß die Herzbasis auf das apikale Myokard zubewegt und in nur geringem Ausmaß die Herzspitze auf basale Myokardanteile.¹⁰⁴ Die Bewegung des Mitralannulus detektiert Bewegungen der basalen Myokardanteile und stellt somit einen Parameter der systolischen Herzfunktion einer kompletten Herzwand dar. Die signifikant verbesserte Beweglichkeit der basalen Myokardanteile in unserem TAVI-Kollektiv deutet auf eine Verbesserung der systolischen Funktion hin und sollte in Nachuntersuchungen weiter beobachtet werden.

4.4 Veränderung der Lebensqualität, des 6 Minuten-Gehtests, der NYHA-Klasse und der Symptomatik

Die Auswirkungen eines minimalinvasiven Aortenklappenersatzes auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist insbesondere bei alten Patienten von entscheidender Bedeutung. Diese stellen oft eine Präferenz der Lebensqualität über die einer Lebensverlängerung. Daher sollte der Überlebensbenefit bei diesen Patienten nicht das erste Ziel darstellen.¹⁰⁵ Der SF-36 ist ein häufig verwendetes Instrument für die Einschätzung der Lebensqualität. Obwohl er keine krankheitsspezifischen Fragen enthält, ist er ein validierter Maßstab für den allgemeinen physischen und mentalen Gesundheitszustand.¹⁰⁶ Unsere TAVI-Gruppe zeigte signifikante Verbesserungen insbesondere in der körperlichen Funktionsfähigkeit, der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, der sozialen Funktionsfähigkeit und dem körperlichen Befinden. Damit untermauern diese Daten bereits veröffentlichte Studien.^{107,108}

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein Instrument zur Detektion von Ausdauer- und funktioneller Leistungsfähigkeit ausgewählter Kohorten mit kardiovaskulären Erkrankungen.¹⁰⁹ Die durchschnittliche Distanz eines gesunden Menschen beträgt circa 700-800 m und ist abhängig von individuellen Gegebenheiten wie

Alter, Geschlecht, Körpergewicht sowie Trainingszustand.^{84,85} Casanova et al. zeigte, dass die 10. Perzentile von 70-80-jährigen, gesunden Probanden eine Entfernung von >400m lief.¹¹⁰ Eine Studie zur Evaluation der durchschnittlichen Entfernung bei 2.054 Patienten mit kardialer Beeinträchtigung zeigte bei über 75% der Patienten eine Entfernung <300m.¹¹¹ Green et al. detektierte eine durchschnittliche Entfernung von 230-250m vor TAVI bei seiner Kohorte. Verglichen mit diesen Studien war die Baseline-Gehstrecke unseres TAVI-Kollektivs vor Aortenklappenimplantation mit 189,4 m geringer, es zeigte sich demnach eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit als in Vergleichsstudien. Allerdings konnte das hier vorliegende TAVI-Kollektiv im Follow-up eine Verbesserung der Gehstrecke von 191,5% verzeichnen. Verglichen mit den konservativ-medikamentös behandelten Patienten, die eine Verschlechterung der Gehstrecke von 36% aufwiesen, zeigte sich in der TAVI-Gruppe eine signifikante Verbesserung der Ausdauer- und funktionellen Leistungsfähigkeit. Dies spiegelte sich auch in der NYHA-Klasse und der Symptomatik wieder. Die TAVI-Gruppe konnte eine signifikant positive Veränderung der NYHA-Klasse verzeichnen, kein Patient der TAVI-Gruppe wurde im Follow-up der Klasse IV zugeordnet und 79% der Patienten befanden sich 6 Monate nach AKE in Gruppe I und II. Die TAVI-Gruppe gab signifikant weniger AP-Beschwerden an und synkopale Beeinträchtigungen nahmen ebenfalls signifikant ab. Es lässt sich insgesamt eine Verbesserung der subjektiv empfundenen Symptomatik sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit detektieren, die für alte Patienten ein nicht zu unterschätzendes Kriterium darstellt.

4.5 Das Outcome von Patienten mit Low-Gradient-Aortenstenose

Das Management von Patienten mit Low-Gradient-Aortenstenose stellt eine besondere Herausforderung dar. Einerseits resultiert aus einem konservativen Vorgehen eine ungünstige Prognose mit weiterhin eingeschränkter Lebensqualität⁴³, andererseits ist ein chirurgischer Aortenklappenersatz mit einer hohen postoperativen Mortalität assoziiert.¹¹²⁻¹¹⁵ Die TAVI stellt für dieses Patientenkollektiv eine neue Behandlungsoption dar. Gotzmann et al.

untersuchte 15 Patienten 6 Monate nach TAVI und zeigte bei dieser Patientengruppe eine höhere Mortalitätsrate als bei Patienten ohne LG-AS (33% vs. 13%). Jedoch zeigten die überlebenden Patienten einen symptomatischen Benefit und eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke im 6-MGT.²² Lauten et al. untersuchte das Outcome von 1.302 Patienten nach TAVI und zeigte bei 149 Patienten mit LG-AS ebenfalls eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität (LG-AS:36,9% vs. HG-AS: 18,1%). Auch er verzeichnete bei den überlebenden Patienten mit LG-AS eine funktionelle Verbesserung sowie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität.¹⁶ Unsere Ergebnisse decken sich mit vorhergehenden Studien. Auch wir verzeichneten eine höhere Mortalität bei Patienten mit LG-AS als bei Patienten ohne LG-AS (21,4% vs. 8,3%). Wir konnten zeigen, dass sich die überlebenden Patienten mit LG-AS gleich gut verbesserten als Patienten ohne LG-AS. Dies zeigten der 6-Minuten-Gehtest, die NYHA-Veränderung und die Angaben zu symptomatischer Veränderung. Hämodynamische echokardiographische Parameter verbesserten sich ebenfalls signifikant, eine Verbesserung weiterer konventioneller Werte war 6 Monate nach TAVI jedoch nicht detektierbar. Alleine eine Veränderung der Mitralannulusbewegung im septalen und apikalen Bereich deutet zu diesem Zeitpunkt auf ein strukturelles Myokardreverse hin.

Es konnte hinreichend dargelegt werden, dass Hochrisiko-Patienten mit LG-AS von der weniger invasiven Therapie profitieren. Solange ein konservatives Vorgehen das Überleben dieser Patienten nicht verbessert, sollten diese für eine TAVI berücksichtigt werden, welche mit einer moderaten Komplikationsrate einhergeht. Obwohl die Mortalitätsrate signifikant höher ist für Patienten mit LG-AS, zeigen Überlebende 6 Monate nach TAVI einen Benefit der Prozedur mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität.

4.6 Limitationen der Studie

Erkenntnisse dieser Studie sind für Hochrisiko-Patienten nach TAVI bezüglich des Outcomes und der subjektiven Verbesserung ihrer Lebensqualität von großer Bedeutung. Es lässt sich bei einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten erahnen, welche Tendenz echokardiographische Messparameter haben, diese sind jedoch mehrheitlich (noch) nicht signifikant. Um eine

eindeutige Aussage über die Veränderung dieser Parameter treffen zu können, wäre ein Beobachtungszeitraum von einem Jahr und darüber hinaus besser gewesen und sollte anhand von weiteren Untersuchungen dargestellt werden.

Der Gewebedoppler sowie die echokardiographischen Standardparameter unterliegen per se Limitationen. Dopplerechokardiographische Werte können durch eine minimale Veränderung des Anschallwinkels zu erheblichen Messungenauigkeiten führen und daher zum Beispiel bei der Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche zu veränderten Ergebnissen führen. Ebenfalls kann es durch Aliasing sowie durch Translation, bedingt durch die Atemtätigkeit der Patienten während der Aufnahme, zu veränderten und damit ungenauen Ergebnissen kommen. Die „Tissue tracking Methode“ ermöglicht insbesondere bei der Bestimmung des Strains beziehungsweise der Strain Rate durch die Wahl des geeigneten Geschwindigkeitsfilters, einer manuellen Winkelkorrektur, der geeigneten Bildrate sowie Pulsrepetitionsfrequenz eine möglichst geringe Fehlerquote. Zudem ist die Datenerhebung dieser Studie durch mehrere Untersucher durchgeführt worden, was mit einer erhöhten Messungenauigkeit verbunden ist.

Das zum Vergleich herangezogene Kontroll-Kollektiv war klein. Die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung stützten sich im Follow-up in der TAVI-Gruppe auf 38 Patienten und in der Kontroll-Gruppe auf 16 Patienten. Der 6-Minuten-Gehtest wurde im Follow-up in der TAVI-Gruppe bei 37 Patienten-, in der Kontroll-Gruppe bei 4 Patienten durchgeführt. Für eine exakte Vergleichbarkeit beider Gruppen benötigt man gleiche Datengrößen, die in dieser Studie jedoch nicht zur Verfügung stand. Der Grund hierfür war, dass viele Patienten der Kontroll-Gruppe nach 6 Monaten bereits verstorben waren, beziehungsweise durch deren Multimorbidität nicht zur Untersuchung ins Krankenhaus kommen konnten.

5 Strukturierte Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist die Darstellung des kurz- und mittelfristigen Outcomes von Hochrisiko-Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenstenose nach TAVI sowie im Speziellen die Untersuchung des Outcomes von Patienten mit Low-Gradient-Aortenstenose nach TAVI.

Methoden: 50 Patienten (TAVI-Gruppe) wurde eine Aortenklappe über einen transapikalen (49 Patienten)- beziehungsweise transfemorale (1 Patient) Zugangsweg implantiert. Es wurden perioperative- sowie unmittelbar postoperative und mittelfristige Daten nach 6 Monaten ermittelt. Dabei führten wir eine konventionelle- und spezielle echokardiographische Untersuchung-, den Lebensqualitätsfragebogen SF-36- sowie einen 6-Minuten-Gehtest durch und befragten die Patienten nach ihrem subjektiven Empfinden und Symptomatik. Eine Kontroll-Gruppe, die ebenfalls Hochrisiko-Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenstenose beinhaltete, wurde konservativ-medikamentös therapiert und diente als Vergleichsgruppe. Zur näheren Untersuchung der Patienten mit Low-Gradient-Aortenstenose unterteilten wir die TAVI-Gruppe in LG-AS und HG-AS und bestimmten deren Outcome nach 6 Monaten.

Ergebnisse: Bei allen Patienten konnte die Aortenklappe erfolgreich implantiert werden. Die 30-Tages-Mortalität lag bei 4,0%, die Mortalität nach 6 Monaten bei 12%. Die echokardiographischen Untersuchungen ergaben im Follow-up eine signifikante Verbesserung der hämodynamischen Funktion (AVA: $0,69 \pm 0,15 \text{ cm}^2$ vs. $2,27 \pm 2,15 \text{ cm}^2$, mittlerer aortaler Druckgradient: $54,4 \pm 15,3 \text{ mmHg}$ vs. $13,3 \pm 5,5 \text{ mmHg}$, maximale aortale Geschwindigkeit: $4,5 \pm 0,6 \text{ m/s}$ vs. $2,3 \pm 0,5 \text{ m/s}$). Die Patienten zeigten 6 Monate nach TAVI eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, der Gehstrecke (189,4m vs. 362,9m) sowie eine subjektive Verbesserung ihrer Beschwerden. Die Patienten mit LG-AS hatten eine höhere Mortalität als Patienten ohne LG-AS (21.4% vs. 8,3%), die überlebenden Patienten zeigten jedoch ebenfalls eine signifikante Verbesserung der hämodynamischen Funktion, der Lebensqualität und der Gehstrecke.

Zusammenfassung: Diese Daten belegen gute kurz- und mittelfristige Ergebnisse bei Hochrisiko-Patienten nach TAVI und stellen eine Alternative zur konventionellen Therapie dar. Die Mortalität nach 6 Monaten war in der TAVI-Gruppe signifikant geringer als in der Kontroll-Gruppe, die myokardiale Funktion verbesserte sich und ein symptomatischer Benefit konnte gezeigt werden.

Es wurde bei Patienten mit LG-AS eine höhere Mortalität erfasst, die überlebenden Patienten zeigten jedoch eine signifikante Verbesserung der myokardialen Funktion, der Ausdauerfähigkeit sowie eine signifikant verbesserte Lebensqualität.

6 Inhaltsverzeichnis

1. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. 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*. Oct 2012;42(4):S1-44.
2. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *Journal of the American College of Cardiology*. Apr 1993;21(5):1220-1225.
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. Sep 16 2006;368(9540):1005-1011.
4. Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation*. Nov 18 1997;96(10):3403-3408.
5. Charlson E, Legedza AT, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *The Journal of heart valve disease*. May 2006;15(3):312-321.
6. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*. Jul 2003;24(13):1231-1243.
7. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*. Oct 21 2010;363(17):1597-1607.
8. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. Dec 10 2002;106(24):3006-3008.
9. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. May 3 2012;366(18):1705-1715.
10. O'Gara P, Braunwald E. *Harrisons Innere Medizin*. Vol 2. 17th ed. Berlin: ABW; 2009.

11. Christen T. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose. *Schweizerisches Medizin-Forum*. 2006;6(26):626.
12. Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. Sep 25 2007;50(13):1205-1213.
13. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. Aug 1994;90(2):844-853.
14. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*. Mar 1 1997;29(3):630-634.
15. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Cas LD. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovascular ultrasound*. 2006;4:27.
16. Kamath AR, Pai RG. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*. Summer 2008;17(2):63-70.
17. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Human pathology*. Dec 1993;24(12):1330-1338.
18. Steffel J, Lüscher T. Erkrankungen der Herzklappen. *Herz-Kreislauf*. Springer Berlin Heidelberg; 2011:82-97.
19. Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP. Herzkrankheiten Pathophysiologie Diagnostik Therapie. 5., ed. Berlin ;Heidelberg: Springer; 2004.
20. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. Jun 5 2007;115(22):2856-2864.
21. Herrmann S, Niemann M, Stork S, et al. Low flow/low gradient aortic valve stenosis : clinical and diagnostic management. *Herz*. May 2013;38(3):261-268.

22. Gotzmann M, Lindstaedt M, Bojara W, Ewers A, Mugge A. Clinical outcome of transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low gradient aortic stenosis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. Apr 1 2012;79(5):693-701.
23. Herold G. Innere Medizin unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung. Köln: Herold; 2009.
24. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. Jul 1968;38(1 Suppl):61-67.
25. Erbel R, Jakob H-G. Aktueller Stand der interventionellen und chirurgischen Aortenklappenimplantation. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*. 2009-08-01 2009;34(5):339-342.
26. Frank S, Johnson A, Ross J, Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. *British heart journal*. Jan 1973;35(1):41-46.
27. Talano JV, Melek B. Aortic stenosis. *eMedicine Journal*. 2002;12(3).
28. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. Aug 1 2006;114(5):e84-231.
29. Herold G. *Innere Medizin 2009 : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung*. Köln: Selbstverl.; 2009.
30. Herold G. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung*. Köln: Selbstverlag; 1986.
31. Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiografie : unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. 5., aktualis. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2012.
32. Mudra H, Sack S, Haude M, et al. Strukturelle und organisatorische Voraussetzungen zur Durchführung des Transkatheter-Aortenklappenersatzes (TAVI). *Kardiologie*. 2011(5):366-371.
33. Schäfer U, Frerker C, Schewel D, et al. Perkutane Aortenklappenimplantation. *Der Kardiologe*. 2010;4(2):135-148.

34. Belkin RN, Khalique O, Aronow WS, Ahn C, Sharma M. Outcomes and survival with aortic valve replacement compared with medical therapy in patients with low-, moderate-, and severe-gradient severe aortic stenosis and normal left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. Apr 2011;28(4):378-387.
35. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Dec 1960;40:744-762.
36. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. Nov 1982;66(5):1105-1110.
37. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction. *The Annals of thoracic surgery*. Dec 2008;86(6):1781-1789.
38. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal*. Oct 2012;33(19):2451-2496.
39. Vejlsted H, Skagen K, Hansen PF, Halkier E. Immediate and long-term results in aortic valve replacement. *Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1984;18(1):41-44.
40. Bessell JR, Gower G, Craddock DR, Stubberfield J, Maddern GJ. Thirty years experience with heart valve surgery: isolated aortic valve replacement. *The Australian and New Zealand journal of surgery*. Dec 1996;66(12):799-805.
41. Brogan WC, 3rd, Grayburn PA, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient. *Journal of the American College of Cardiology*. Jun 1993;21(7):1657-1660.
42. Powell DE, Tunick PA, Rosenzweig BP, et al. Aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction. *Archives of internal medicine*. May 8 2000;160(9):1337-1341.
43. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. Apr 17 2002;39(8):1356-1363.
44. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet*. Jan 11 1986;1(8472):63-67.

45. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*. Feb 1994;89(2):642-650.
46. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *European heart journal*. May 1992;13(5):704-708.
47. Moazami N, Bessler M, Argenziano M, et al. Transluminal aortic valve placement. A feasibility study with a newly designed collapsible aortic valve. *ASAIO J*. Sep-Oct 1996;42(5):M381-385.
48. Sochman J, Peregrin JH, Pavcnik D, Timmermans H, Rosch J. Percutaneous transcatheter aortic disc valve prosthesis implantation: a feasibility study. *Cardiovascular and interventional radiology*. Sep-Oct 2000;23(5):384-388.
49. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. Oct 21 2000;356(9239):1403-1405.
50. Weber M. *Perkutane, transfemorale Aortenklappenimplantation mittels einer ballonexpandierbaren Bioprothese*. Essen: Medizinische Fakultät Universität Duisburg-Essen, Duisburg-Essen; 2009.
51. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. Aug 14 2007;116(7):755-763.
52. Edwards. Aortenklappenstenose- Eine Zusammenfassung über Prävalenz, Leitlinien, neue Behandlungsoptionen und aktuelle Daten. 2012:1-11.
53. Ferrari M, Figulla HR, Schlosser M, et al. Transarterial aortic valve replacement with a self expanding stent in pigs. *Heart*. Nov 2004;90(11):1326-1331.
54. Grube E, Laborde JC, Zickmann B, et al. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. Dec 2005;66(4):465-469.

55. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. Jul 3 2007;50(1):69-76.
56. Zajarias A, Cribier AG. Outcomes and safety of percutaneous aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. May 19 2009;53(20):1829-1836.
57. Vahanian A, Iung B. The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease. *Archives of cardiovascular diseases*. Oct 2012;105(10):465-467.
58. Walther T, Mollmann H, van Linden A, Kempfert J. Transcatheter aortic valve implantation transapical: step by step. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. Spring 2011;23(1):55-61.
59. Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, et al. Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: Talking about two different patient populations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;138(5):1073-1080.
60. Beckmann A, Hamm C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): A Nationwide Registry for Patients Undergoing Invasive Therapy for Severe Aortic Valve Stenosis. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. Aug 2 2012.
61. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *European heart journal*. May 2003;24(9):881-882.
62. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. Jun 1999;15(6):816-822; discussion 822-813.
63. <http://www.euroscore.org/> - EuroScore-European System for cardiac operative risk Evaluation. (18.08.2013).
64. Bhatti F, Grayson AD, Grotte G, et al. The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart*. Dec 2006;92(12):1817-1820.
65. Barili F, Di Gregorio O, Capo A, et al. Aortic valve replacement: reliability of EuroSCORE in predicting early outcomes. *International journal of cardiology*. Oct 8 2010;144(2):343-345.

66. Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, et al. EuroSCORE performance in valve surgery: a meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery*. Mar 2010;89(3):787-793, 793 e781-782.
67. Surgeons TSoT. Executive Summary: Society of Thoracic Surgeons Spring 2007 Report. Chicago: The Society of Thoracic Surgeons; 2007.
68. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *The Annals of thoracic surgery*. Jul 2009;88(1 Suppl):S43-62.
69. <http://riskcalc.sts.org/STSTWebRiskCalc273/de.aspx> - Online STS risk Calculator. (20.07.2013).
70. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, et al. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *The Annals of thoracic surgery*. Aug 2009;88(2):468-474; discussion 474-465.
71. Metzler B. SYNTAX-, STS- und EuroScore- Wie genau sind sie in der Bewertung bei Herzerkrankungen? *Journal für Kardiologie*. 2011;18(11-12):355-361.
72. Herold G. *Innere Medizin 2009 : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung* Köln: Selbstverl.; 2009.
73. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, et al. Guidelines for therapy of chronic heart failure. *Zeitschrift für Kardiologie*. Aug 2005;94(8):488-509.
74. Köhler E, Tataru M-C. *Klinische Echokardiographie : Lehrbuch und Video-Atlas*. 5., neu bearb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2001.
75. Sutherland GR, Rademakers F, Claus P, D'Hooge J, Bijmens B. *Doppler Myocardial Imaging- A Textbook*. Leuven, Belgien: Leuven University Press; 2002.
76. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *Journal of the American College of Cardiology*. Mar 1 1995;25(3):717-724.
77. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. Sep 2000;1(3):154-170.

78. Fleming AD, Xia X, McDicken WN, Sutherland GR, Fenn L. Myocardial velocity gradients detected by Doppler imaging. *The British journal of radiology*. Jul 1994;67(799):679-688.
79. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. Aug 2002;283(2):H792-799.
80. Weidemann F, Kowalski M, D'Hooge J, Bijmens B, Sutherland GR. Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic research in cardiology*. Nov 2001;96(6):595-605.
81. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *European heart journal*. Dec 2007;28(24):3020-3026.
82. <http://www.sf-36.org/SF-36.org> - Eine Fachgesellschaft für die Lebensqualitätsmessung mittels SF-36 (13.07.2013).
83. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Aug 18 1989;262(7):925-930.
84. Matthys H, Seeger W. *Klinische Pneumologie*. 4. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
85. Siegenthaler W, Aeschlimann A. *Siegenthalers Differenzialdiagnose : innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose*. 19. ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
86. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal*. Jun 2008;29(11):1463-1470.
87. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. Jan 25 2011;123(3):299-308.

88. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, et al. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system--a Bern-Rotterdam Study. *American heart journal*. Feb 2010;159(2):323-329.
89. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Jan 2008;135(1):180-187.
90. Kalavrouziotis D, Li D, Buth KJ, Legare JF. The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) is not appropriate for withholding surgery in high-risk patients with aortic stenosis: a retrospective cohort study. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2009;4:32.
91. Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *Journal of the American College of Cardiology*. Jun 19 2012;59(25):2317-2326.
92. Wendler O, Walther T, Nataf P, et al. Trans-apical aortic valve implantation: univariate and multivariate analyses of the early results from the SOURCE registry. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. Aug 2010;38(2):119-127.
93. Johansson M, Nozohoor S, Kimblad PO, Harnek J, Olivecrona GK, Sjogren J. Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: a comparison of survival and safety. *The Annals of thoracic surgery*. Jan 2011;91(1):57-63.
94. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. Jan 29 2013;61(4):413-419.
95. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *Journal of the American College of Cardiology*. Nov 6 2012;60(19):1864-1875.
96. Opitz A, Bleiziffer S, Lange R. Hämodynamische Ergebnisse nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation.TAVI-3-Jahresdaten von 338 Patienten nach CoreValve-Implantation. *MedReview*. 2011;70(8):10-13.

97. Jayasuriya C, Moss RR, Munt B. Transcatheter aortic valve implantation in aortic stenosis: the role of echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. Jan 2011;24(1):15-27.
98. Giannini C, Petronio AS, Talini E, et al. Early and late improvement of global and regional left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: an echocardiographic study. *American journal of cardiovascular disease*. 2011;1(3):264-273.
99. Gotzmann M, Rahlmann P, Hehnen T, et al. Heart failure in severe aortic valve stenosis: prognostic impact of left ventricular ejection fraction and mean gradient on outcome after transcatheter aortic valve implantation. *European journal of heart failure*. Jul 10 2012.
100. Wang B, Chen H, Shu X, et al. Emerging role of echocardiographic strain/strain rate imaging and twist in systolic function evaluation and operative procedure in patients with aortic stenosis. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. Aug 2013;17(2):384-391.
101. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves). *Journal of the American College of Cardiology*. Jun 25 2013;61(25):2514-2521.
102. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation*. Apr 1989;79(4):744-755.
103. Mandinov L, Villari B, Schneider J, Maier W, Schaub MC, Hess O. Zeitlicher Verlauf von myokardialen Umbauprozessen nach Herzklappenersatz bei chronischer Druck- und Volumenbelastung. In: Völler H, ed. *Chronischer Myokardschaden*: Steinkopff; 1999:105-115.
104. Thelen M, Erbel R, Kreitner KF, Barkhausen J. *Bildgebende Kardiodiagnostik*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
105. Georgiadou P, Kontodima P, Sbarouni E, et al. Long-term quality of life improvement after transcatheter aortic valve implantation. *American heart journal*. Aug 2011;162(2):232-237.
106. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine*. Dec 15 2000;25(24):3130-3139.

107. Bekeredjian R, Krumsdorf U, Chorianopoulos E, et al. Usefulness of percutaneous aortic valve implantation to improve quality of life in patients >80 years of age. *The American journal of cardiology*. Dec 15 2010;106(12):1777-1781.
108. Krane M, Deutsch MA, Bleiziffer S, et al. Quality of life among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *American heart journal*. Sep 2010;160(3):451-457.
109. Green P, Cohen DJ, Genereux P, et al. Relation Between Six-Minute Walk Test Performance and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the PARTNER Trial). *The American journal of cardiology*. Sep 1 2013;112(5):700-706.
110. Casanova C, Celli BR, Barria P, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *The European respiratory journal*. Jan 2011;37(1):150-156.
111. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. Dec 25 2012;60(25):2653-2661.
112. Monin JL, Quere JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. Jul 22 2003;108(3):319-324.
113. Quere JP, Monin JL, Levy F, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. Apr 11 2006;113(14):1738-1744.
114. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. Apr 15 2008;51(15):1466-1472.
115. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation*. Sep 30 2008;118(14 Suppl):S234-242.
116. Lauten A, Zahn R, Horack M, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis. *JACC. Cardiovascular interventions*. May 2012;5(5):552-559.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

A	späte diastolische Füllung des Ventrikels
aHT	Arterielle Hypertonie
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AP	Angina Pectoris
Ao-Root	Aortenwurzel
AS	Aortenklappenstenose
AVC	Zeitpunkt des Schließens der Aortenklappe
AVO	Zeitpunkt der Öffnung der Aortenklappe
AV-P	transvalvulärer Druck
AV-Ring	Durchmessers des Aortenklappenannulus
AV-V-Max	Ausstromgeschwindigkeit über der Aortenklappe
AV-VTI	transvalvuläre Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe
B-Mode	Brighness-Mode
BAV	Ballonaortoavuloplastie
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Coronary artery bypass graft
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
Diast.	Diastolisch
D.m.	Diabetes mellitus
DT	Dezelerationszeit
COPD	chronische obstruktive Lungenerkrankung
CVRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
E	frühe diastolische Füllung des Ventrikels
E'	Geschwindigkeitsprofil des Mitralannulusrings

E/A	Verhältnis frühe diastolische Füllung/ späte diastolische Füllung des Ventrikels
E/E'	Verhältnis frühe diastolische Füllung des Ventrikels/ Geschwindigkeitsprofil des Mitralannulusrings
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EuroScore	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FS	Fractional Shortening
HF	Herzfrequenz
HK	Herzkatheteruntersuchung
HI	Herzindex
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Intercostalraum
IVSd	interventrikuläre Septumdicke (diastolisch)
IVSs	interventrikuläre Septumdicke (systolisch)
JÜR	Jahresüberlebensrate
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left atrial diameter
LE	Late Enhancement
LF/LG-AS	Low-Flow-/Low-Gradient-Aortenstenose
LSB	Linksschenkelblock
LVD	Left ventricular diameter
LVEDV	enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels
LVESV	endsystolisches Volumen des linken Ventrikels
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVOT-VTI	Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt
LVPW	Hinterwand des linken Ventrikels
MAD	Mitralannulusbewegung
MGT	Minuten-Gehtest
M-Mode	Motion-Mode
MI	Mitralklappeninsuffizienz

MRT	Magnetresonanztomographie
MVO	Zeitpunkt der Öffnung der Mitralklappe
MVC	Zeitpunkt des Schließens der Mitralklappe
NYHA	New York Heart Association
PAP	pulmonalarterieller Druck
PA-SO ₂	pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung
PET	Polyethylen-Terephthalat
PtP	Peak to Peak-Gradient
RSB	Rechtsschenkelblock
ROI	Region of Interest
RVDd	enddiastolischer Durchmesser des rechten Ventrikels
S _{ps}	maximaler systolischer Strain
SR	Sinusrhythmus
SR _{ps}	maximale systolische Strain-Rate
STS	Society of Thoracic Surgeons
Syst.	Systolisch
SV	Schlagvolumen
TAPSE	apikobasale Verschiebung des Trikuspidalannulus
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TR-Vmax	maximale Geschwindigkeit der Trikuspidalbewegung
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
Wedge-Druck	mittlerer kapillärer Druck in den Pulmonalarterien

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Überlebenskurve der symptomatischen AS nach Ross und Braunwald ²⁴	10
Abb. 2: Modifizierte Überlebenskurve der symptomatischen AS ²⁵	11
Abb. 3: Antegrader (links) und retrograder (rechts) Zugangsweg ⁵⁰	17
Abb. 4: Management der hochgradigen Aortenklappenstenose ⁵⁷	18
Abb. 5: Indikationen für TAVI ¹	19
Abb. 6: Absolute Kontraindikationen für TAVI ¹	20
Abb. 7: Kontraindikationen für TAVI ¹	20
Abb. 8: Transapikaler Zugangsweg.....	21
Abb. 9: Edwards Sapien-Rinderperikardprothese.	27
Abb. 10: Dilatation der Edwards Sapien-XT-Aortenklappe im Durchleuchtungsbild	28
Abb. 11: Darstellung des linken Ventrikels (links) und des LVOT (rechts)	32
Abb. 12: Bestimmung der EF nach der Simpson-Biplane-Methode (links); die Mitralanulus-Bewegung (rechts)	32
Abb. 13: Transmitrales Flussprofil (links) und Bestimmung von E' sowie E/E' (rechts)	33
Abb. 14: Transaortales Flussprofil (links) und Flussprofil des LVOT (rechts). 34	
Abb. 15: Verschieblichkeit des Trikuspidalanulus (TAPSE)	34
Abb. 16: Radiale (links) und longitudinale (rechts) Strain-Rate Kurven.....	36
Abb. 17: Longitudinale Deformation eines LE positiven Segments	38
Abb. 18: Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche im TEE	40
Abb. 19: HK-Rückzugskurve	41
Abb. 20: Bestimmung des Schlagvolumens über die Thermodilutionsmethode	42
Abb. 21: Ablauf der Studie.....	44
Abb. 22: Mortalität im Follow-up	52
Abb. 23: Veränderung der Lebensqualität der TAVI-Gruppe.....	59
Abb. 24: Veränderung des 6-Minuten-Gehtests	60
Abb. 25: Veränderung der NYHA-Klasse TAVI-Gruppe	61
Abb. 26: NYHA-Klassenveränderung Kontroll-Gruppe.....	62
Abb. 27: Veränderung der Angina pectoris-Symptomatik.....	63

Abb. 28: Veränderung der synkopalen Ereignisse	63
Abb. 29: Veränderung der subjektiv empfundenen Beschwerden.....	64
Abb. 30: Allgemeine Daten TAVI-HG und TAVI-LG	66
Abb. 31: Veränderung der Hämodynamik und Ventrikelmorphologie von TAVI- LG.....	68

7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Schweregradeinteilung der Aortenstenose nach ACC ²⁸	11
Tab. 2: Schweregradeinteilung der Aortenstenose nach ESC ¹	12
Tab. 3: Allgemeine präinterventionelle Daten	46
Tab. 4: Kardiale präinterventionelle Daten	47
Tab. 5: Komorbiditäten präinterventionell	47
Tab. 6: Transoesophageale Echokardiographie präinterventionell	48
Tab. 7: Herzkatheteruntersuchung präinterventionell	49
Tab. 8: CT-Untersuchung präinterventionell	49
Tab. 9: MRT-Untersuchung präinterventionell	50
Tab. 10: Aortenklappenöffnungsfläche im TTE präinterventionell	50
Tab. 11: Periprozedurale TAVI-Daten	51
Tab. 12: Mortalität 30 Tage und 6 Monate nach AKE	52
Tab. 13: Hämodynamik	53
Tab. 14: Ventrikelmorphologie	54
Tab. 15: Systolische Herzfunktion	55
Tab. 16: Diastolische Herzfunktion	55
Tab. 17: Funktion der Herzklappen	56
Tab. 18: Spezielle Herzfunktion	57
Tab. 19: Echokardiographische Parameter in kurz- und mittelfristigem Verlauf	57
Tab. 20: Lebensqualität zum Baseline-Zeitpunkt	58
Tab. 21: Veränderung der Lebensqualität der TAVI-Gruppe	58
Tab. 22: Veränderungen des 6-Minuten-Gehtests	59
Tab. 23: Veränderung der NYHA-Klasse	61
Tab. 24: Angina pectoris und synkopale Ereignisse	62
Tab. 25: Veränderung der subjektiv empfundenen Beschwerden	64
Tab. 26: Allgemeine Daten Kontrolle-LG und Kontrolle-HG	67
Tab. 27: Veränderung der speziellen Herzfunktion von TAVI-LH	69
Tab. 28: Vergleich der periprozeduralen Ergebnisse und Mortalität nach TAVI bei hochgradiger Aortenklappenstenose	72
Tab. 29: Vergleich des Strains und der Strain Rate nach AKE ¹⁰⁰	74

7.4 Danksagung

Ich bedanke mich bei

Herrn Prof. Dr. med. Frank Weidemann

für das Überlassen des Dissertationsthemas, eine einzigartig gute Betreuung und Unterstützung während der Arbeit und die ständige Bereitschaft, bei Problemen immer erreichbar zu sein. In seiner Abteilung herrschen ideale Rahmenbedingungen für die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen.

Herrn Dr. med. Sebastian Herrmann

für eine gute wissenschaftliche Betreuung mit hilfreichen Anregungen und ein stets offenes Ohr bei Fragen aller Art.

Herrn cand. med. Johannes Krämer für die exzellente Unterstützung und maximale Einsatzbereitschaft bei der Erstellung der Statistik.

Frau Dr. Dan Liu für die Hilfe bei der Erlernung der echokardiographischen Bemessungen, bei Dr. med. Kai Hu sowie den Damen der Echo-Ambulanz für das nette und stets hilfsbereite Arbeitsklima.

Herrn Dr. Friedrich Vogel für die Unterstützung bei der Korrektur der Arbeit sowie die motivierenden Worte zu jeder Zeit.

Meinen Eltern, ohne die mein Studium und diese Arbeit nie möglich gewesen wären. Vielen Dank für die Unterstützung und Rückenstärkung in allen Lebensbereichen.

Meinem Freund Gero, der mir zu jeder Zeit zur Seite stand und mich immer unterstützte.