

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. S. Frantz

**„Klinische und echokardiografische Prädiktoren des
Kurz- und Langzeitüberlebens bei PatientInnen nach
einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation“**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Victoria Luisa Sarah Sokalski

aus Aschaffenburg

Würzburg, Januar 2024

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck

Koreferentin: Univ.-Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.2024

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Aortenklappenstenose	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2 Pathogenese	2
1.1.3 Klinik.....	3
1.1.4 Diagnostik.....	4
1.1.5 Therapieoptionen	5
1.1.5.1 Medikamentöse Therapie	5
1.1.5.2 Interventionelle Therapie	6
1.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI).....	7
1.2.1 Entwicklung des Verfahrens	7
1.2.2 Indikationen und Kontraindikationen	7
1.2.3 Interdisziplinärer Konsens.....	8
1.2.4 Präinterventionelle Diagnostik	10
1.2.5 Prothesensysteme	10
1.2.6 Durchführung	11
1.2.7 Mögliche Komplikationen	12
1.2.8 Outcome und Management	13
1.3 Echokardiografie	13
1.3.1 Grundlagen.....	13
1.3.2 Aortenklappenstenose	17
1.4 Fragestellung der Arbeit	19
2. Material und Methoden.....	21
2.1 Ethikvotum	21
2.2 Publikation	21
2.3 Patientenkollektiv	21
2.4 Datenerfassung.....	22
2.4.1 Klinische Daten	22
2.4.2 Echokardiografie	23
2.4.3 Follow-up.....	24
2.5 Statistische Datenauswertung	24
3. Ergebnisse.....	26
3.1 Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs.....	26
3.1.1 Klinische Daten	26

3.1.2 Echokardiografische Daten.....	30
3.2 Auswertung der Gesamtmortalität.....	32
3.2.1 Klinische Daten	32
3.2.2 Echokardiografische Daten.....	35
3.3 Kurzzeitüberleben (30-Tage-Mortalität)	38
3.3.1 Klinische Daten	38
3.3.2 Echokardiografische Daten.....	41
3.4 Langzeitüberleben (12-Monats-Mortalität)	42
3.4.1 Klinische Daten	42
3.4.2 Echokardiografische Daten.....	46
3.5 Auswertung des Cox Regressionsmodells.....	49
3.5.1 Prädiktive klinische Faktoren	49
3.5.2 Prädiktive echokardiografische Faktoren	49
4. Diskussion	55
4.1 Gesamtkollektiv.....	55
4.2 Gesamtmortalität.....	57
4.3 Kurz- und Langzeitüberleben	58
4.4 Cox Regressionsanalyse.....	61
4.4.1 Prädiktive klinische Faktoren	61
4.4.2 Prädiktive echokardiografische Faktoren	63
4.5 Klinischer Ausblick.....	64
4.6 Limitationen.....	65
5. Zusammenfassung.....	66
6. Literaturverzeichnis	67
Appendix	
I. Abkürzungsverzeichnis	
II. Ermittelte Parameter	
III. Abbildungsverzeichnis	
IV. Tabellenverzeichnis	
V. Druckgenehmigungen der Herzklappenhersteller	
VI. Danksagung	
VII. Lebenslauf	
VIII. Eigene Veröffentlichung und Kongressteilnahme	

1. Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Aortenklappenstenose oder kurz Aortenstenose (AS) ist eine der häufigsten Klappenerkrankungen in der westlichen Welt [1] mit einer Prävalenz von etwa 3% in der Gruppe der über 75-Jährigen. Zeigen die PatientInnen erstmals Symptome, steigt die Wahrscheinlichkeit um 50% innerhalb der nächsten zwei Jahre zu versterben [2] und um 88% innerhalb der nächsten fünf Jahre zu versterben [3]. Grundsätzlich unterscheidet man bei der AS hereditäre und erworbene Ursachen, wobei der angeborenen Form größtenteils eine bikuspidale Aortenklappe zugrunde liegt [4]. Vor rund 50 Jahren stellte das rheumatische Fieber noch die häufigste erworbene Ursache dar, das mittlerweile von der degenerativ-kalzifizierenden Form abgelöst wurde (s. Abbildung 1). Diese Entwicklungen erklären zum einen den hohen Altersgipfel [1] und zum anderen die Bedeutung der Erkrankung für die Gesundheitsökonomie und die Anforderungen, die dadurch an unser Gesundheitssystem gestellt werden [5].



Abbildung 1, Makroskopisches Präparat einer schweren degenerativ-kalzifizierenden Aortenklappenstenose. Mit Dank an Frau Larissa Buravezky, Universitätsklinikum Würzburg

1.1.2 Pathogenese

Im gesunden Menschen besteht die Aortenklappe aus drei Anteilen, die auch „Taschen“ genannt werden. Diese sind zart und beweglich, sodass sie während der Herzaktion unterschiedliche Funktionen übernehmen können. Während der Ventrikelsystole ist die Klappe geöffnet und erlaubt den Blutstrom aus dem linken Ventrikel in die Aorta und somit den großen Kreislauf. In der Diastole (Entspannungsphase des Herzens) ist sie geschlossen, sodass das Blut aus der Aorta nicht zurück in den linken Ventrikel fließen kann [6]. Die normale Aortenklappenöffnungsfläche beträgt 3 bis 4 cm² [7].

Der Begriff „degenerativ“ lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich bei dieser Erkrankung um einen Alterungsprozess handelt, bei dem es zu dem sogenannten „wear and tear“ [1] kommt, also zu Abnutzung und Verschleiß mit der Zeit. Heutzutage wird jedoch die fachliche Meinung vertreten, dass die Pathogenese (auch) auf aktiven inflammatorischen Prozessen beruht [8]. In einem systematischen Review und einer Metaanalyse differenzieren Coffey et al. zwischen einer per se asymptotischen Aortenklappensklerose, die nur eine Verdickung der Taschen bedeutet, und einer hämodynamisch relevanten Aortenklappenstenose [9]. Daraus lässt sich ableiten, dass die Erkrankung in mehreren Stufen abläuft, die als „Initiation“ und „Progression“ bezeichnet werden [2], [10]. Vor allem die frühe Phase wird häufig mit der Entstehung einer Atherosklerose verglichen [11]. In diesem Zusammenhang wurde in einer großen Studie in Kanada, der CANHEART Aortic Stenosis Study, nach einer Beziehung zwischen „klassischen“ kardiovaskulären Risikofaktoren und der Entstehung einer AS gesucht. Yan et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Hypertension, Diabetes mellitus und Dyslipidämie das Risiko einer AS signifikant erhöhen [12]; alle Faktoren, die auch die konventionelle Entstehung einer Atherosklerose fördern. Diese Prozesse resultieren letztlich in einer verhärteten unbeweglichen Aortenklappe, die nur noch eine kleine Öffnungsfläche bietet. Dadurch entsteht ein Druckgradient (erhöhter Druck im Ventrikel, erniedrigter Druck in der Aorta) über der Klappe, der über lange Zeit zu einer linksventrikulären Hypertrophie führt [13].

Der erhöhte systolische Druckgradient, der durch die Kalzifizierung über der Aortenklappe entsteht, führt zu einer linksventrikulären Hypertrophie. Dieser Prozess ist zunächst eine physiologische Antwort auf die Druckbelastung des linken Herzens, um das Herzzeitvolumen und somit die Durchblutung der Organe aufrechtzuerhalten [14]. Wenn die Fläche der Klappe verringert ist, müssen höhere Drücke aufgebaut werden,

um das gleiche Blutvolumen zu fördern [15]. Laut dem Laplace-Gesetz $K=P*r/(2*d)$ (K: Wandspannung, P: systolischer Druck, r: Ventrikelradius, d: Wanddicke) führt eine Wandverdickung sowohl zu einer Verringerung des systolischen Druckgradienten als auch insgesamt zu einer Abnahme der Wandspannung [1]. Begleitend zur Hypertrophie kommt es zu einer interstitiellen Fibrosierung des Myokards, welche aber nach erfolgreicher Therapie (anfänglich) weitestgehend reversibel ist [16]. Diese Vorgänge resultieren in einer diastolischen Dysfunktion des Herzens. Die Hypertrophie beeinträchtigt die isovolumetrische Relaxation sowie die Compliance; beides Faktoren, die die diastolische Funktion beeinflussen. Mit zunehmender AS kann die Füllung des linken Ventrikels nur noch durch einen erhöhten diastolischen Druck gewährleistet werden [17]. Dieser führt wiederum zu einem erhöhten Druck im linken Atrium und somit zur verstärkten Vorhofkontraktion [18]. Die diastolische Dysfunktion sowie erhöhte Füllungsdrücke resultieren letztlich in einer Dilatation des linken Atriums [19] sowie bei Dekompensation in einer linksventrikulären Dilatation mit systolischer Dysfunktion [18]. Es entsteht eine Linksherzinsuffizienz.

1.1.3 Klinik

Die PatientInnen werden relativ spät (erst bei Dekompensation) durch drei sogenannte Kardinalsymptome auf ihre Erkrankung aufmerksam: Angina pectoris, Dyspnoe und Synkope/Präsynkope. Durch den erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck wird das Subendokard komprimiert, sodass die Sauerstoffversorgung des (verdickten) Myokards nicht mehr gewährleistet werden kann. Auch führt eine gestörte systolische und diastolische Funktion zu Minderdurchblutung der Koronararterien. Es kommt somit zu typischen ischämischen Angina-pectoris-Beschwerden [15]. Synkopen und Dyspnoe sind Folgen der letztlich verminderten Ejektionsfraktion bzw. der gestörten Anpassungsfähigkeit des Herzzeitvolumens an z.B. körperliche Anstrengung [5]. Da das erste Auftreten von Symptomen die Überlebenswahrscheinlichkeit gravierend verschlechtert, muss bei diesen eher „unspezifischen“ Beschwerden dringend auch an eine mögliche AS gedacht werden. Ross et al. veranschaulichten diesen Zusammenhang bereits 1968 in der Circulation [20]. Der Unterschied zum heutigen Patientenkollektiv besteht lediglich in einer Verlängerung der Latenzzeit bis etwa zum 80. Lebensjahr.

1.1.4 Diagnostik

Da die Symptome erst in einem späten Stadium der Erkrankung auftreten und oft als bloße „Alterserscheinung“ abgetan werden, ist die ärztliche Diagnose von besonderer Bedeutung. Bei der Auskultation fällt klassischerweise ein raues spindelförmiges (Crescendo-Decrescendo) Systolikum mit einem punctum maximum über dem zweiten Intercostalraum rechts parasternal auf. Dieses Geräusch wird typischerweise in die Carotiden fortgeleitet. Da sich jede/r Patient/in mit einer eigenen Symptomatik sowie physischen Konstitution präsentiert, sollten auch andere Befunde an eine AS denken lassen: beispielsweise eine Geräuschfortleitung Richtung Apex, leiser zweiter aortaler Herzton und besonders bei asymptomatischen PatientInnen ein (Holo)systolikum mit Ausstrahlung in den Nacken [21]. Ist die Stenose sehr weit fortgeschritten, schließt sich die Klappe nur noch langsam. Die physiologische Spaltung des zweiten Herztons verschwindet oder wird paradox, wenn der Pulmonalklappenschluss vor dem Aortenklappenschluss kommt [5]. Die Auskultation spielt insgesamt eine wichtige Rolle, um Erkrankte auch schon vor dem Beginn der Symptome zu erkennen und leitliniengerecht zu behandeln [22]. Ältere PatientInnen neigen dazu ihre Symptome nicht ernst zu nehmen oder auch unbewusst ihre körperlichen Aktivitäten einzuschränken, um Beschwerden zu vermeiden [23].

Aufgrund dieser Befunde (vor allem in Kombination mit Symptomen) wird eine weitere nicht-invasive Diagnostik eingeleitet. Die transthorakale Echokardiografie (TTE, s. Abbildung 2) stellt hier die erste empfohlene Untersuchung bei Verdacht auf AS dar [21]. Durch zwei- und dreidimensionale Bildgebung sowie die vielfältigen Möglichkeiten durch die Doppler-Funktion lassen sich viele Aspekte der AS beurteilen: Bewegung der Klappe, Größe der Öffnungsfläche, Zeichen einer Linksherzhypertrophie, Veränderungen des Pulmonalarteriendrucks und rechten Ventrikels [24]. Anhand der Ergebnisse der echokardiografischen Untersuchung lässt sich die Schwere der Erkrankung feststellen. Hierfür werden die maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe sowie der mittlere Druckgradient und die Öffnungsfläche herangezogen [21], [25], s. Tabelle 1.

Tabelle 1, Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose anhand echokardiographischer Parameter. AVA: aortic valve area, AV Pmean: aortic valve mean pressure gradient, AV Vmax: aortic valve maximal transaortic velocity

Schweregrad	AV Vmax (m/s)	AV Pmean (mmHg)	AVA (cm ²)
normal	< 2,0	< 10	3,0 bis 4,0
mild	2,0 bis 2,9	10 bis 19	1,5 bis 2,9
moderat	3,0 bis 3,9	20 bis 39	1,0 bis 1,4
schwer	≥ 4,0	≥ 40	< 1,0

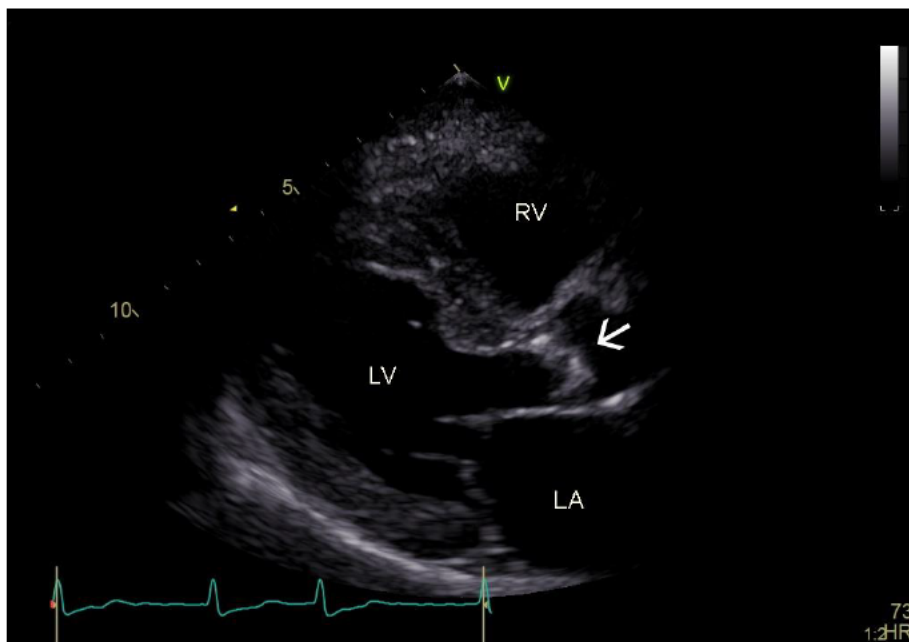


Abbildung 2, Transthorakales Echobild einer Aortenklappenstenose im parasternalen Längsachsenschnitt. Der Pfeil zeigt auf die verdickte Aortenklappe. LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel, RV: rechter Ventrikel. Kardiologie, Universitätsklinikum Würzburg

1.1.5 Therapieoptionen

1.1.5.1 Medikamentöse Therapie

Als einzige Therapie, die das Überleben der PatientInnen mit AS verbessert, gilt nach wie vor der Klappenersatz. Dennoch ist es denkbar zumindest die Progression der Erkrankung medikamentös zu verzögern, da die Pathogenese (wie unter „1.1.2 Pathogenese“ beschrieben) potentielle Angriffspunkte bietet [26]. Die Simultanität zur Entwicklung der Atherosklerose legt nahe, dass sich eine Statin-Therapie positiv auf die AS auswirkt. Studien zu dieser Hypothese liefern aber kontroverse Ergebnisse, sodass weiterhin in diesem Themengebiet geforscht wird [27]. Ein anderes Angriffsziel stellt die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) dar, das einen wichtigen Beitrag zur

Fibrosierung und linksventrikulären Hypertrophie leistet. Nadir et al. stellten in ihrer retrospektiven Studie diesbezüglich fest, dass sowohl ACE-Hemmer (Angiotensin-converting-enzymes-Hemmer) als auch Angiotensinrezeptorblocker die Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisrate signifikant senken können. Dies gilt gleichermaßen für PatientInnen mit einer milden, moderaten und schweren AS [28].

Da PatientInnen mit einer schweren AS häufig Zeichen der (Links)herzinsuffizienz zeigen (wie Dyspnoe, Leistungsminderung, Ödeme etc.), kann diesbezüglich symptomatisch z.B. mit Betablockern, Aldosteronantagonisten und Diuretika behandelt werden [29]. Generell muss daran gedacht werden, dass das Patientenkollektiv einen hohen Altersgipfel zeigt und somit häufig altersbedingte Komorbiditäten mit sich bringt. Die (medikamentöse) Behandlung der AS sollte deshalb auch immer in einem ganzheitlichen Zusammenhang aller Beschwerden des Patienten/der Patientin gesehen werden [30].

1.1.5.2 Interventionelle Therapie

Eine primäre Herausforderung in der interventionellen Therapie der AS stellen asymptomatische PatientInnen dar. Laut den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2021 ist diesbezüglich eine Behandlung nur bei einer schwerer AS und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 50% sowie bei Symptomentwicklung während eines Stresstests indiziert [31]. Ansonsten ist ein Eingriff prinzipiell erst nach Einsetzen der Symptome angedacht, weshalb bei asymptomatischen PatientInnen häufig ein „watchful waiting“ präferiert wird. Einige wenige Studien haben aber gezeigt, dass ein Eingreifen bereits in der Latenzphase einen Nutzen bringt und zum Beispiel einen plötzlichen Herztod vermeiden kann [32].

Nachdem 1960 der erste erfolgreiche Eingriff eines Klappenersatzes verzeichnet werden konnte, haben sich OP-Techniken und Materialien stetig weiterentwickelt und das Überleben verbessert [33]. Das Standardverfahren entspricht dem konventionellen chirurgischen Klappenersatz. Zusammengefasst wird hierbei bei narkotisierten PatientInnen der Thorax eröffnet und eine Herz-Lungen-Maschine verwendet, um mithilfe einer kardioplegen Lösung einen Herzstillstand hervorrufen zu können. So kann nun die Aorta eröffnet, die stenosierte Klappe entfernt und die Prothese eingesetzt werden [34]. Die Mortalität nach diesem Eingriff ist mit etwa 3% als gering einzuschätzen

[2]. Trotz dieser positiven Studienlage gibt es auch PatientInnen, die ein zu hohes OP-Risiko zeigen und deshalb nicht nach diesem Verfahren behandelt werden können. Ihnen steht nun seit 2002 eine minimalinvasive kathetergestützte Klappenimplantation zur Verfügung [33], [35].

1.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

1.2.1 Entwicklung des Verfahrens

Der kathetergestützte perkutane Klappenersatz zeigte in den letzten zwei Dekaden eine enorme Entwicklung sowohl hinsichtlich der Materialien als auch der Durchführungstechniken. Im Jahre 2002 unternahmen Cribier et al. den ersten perkutanen Aortenklappenersatz bei einem 57-jährigen Patienten über einen antegraden Zugangsweg [36]. Bei einer antegraden Durchführung wird ein Führungsdraht über die rechte Femoralvene zum rechten Atrium vorgeschoben, das interatriale Septum punktiert und durch den linken Vorhof sowie transmitral die Aortenklappe erreicht. Über eine Schleuse rechts femoral wird dann die Herzklappe eingesetzt und durch die Ballonexpansion implantiert [37]. Im Jahr 2005 fand erstmals ein retrograder Zugangsweg Verwendung. Nach gescheitertem antegraden Klappenersatz führten Hanzel et al. einen Katheter über die Arteria femoralis gegen den Blutstrom (retrograd) ein. Über den Aortenbogen erreichten sie mit einem Ballonkatheter die native Klappe und dilatierten sie. Dieser retrograde Zugangsweg scheint die sicherere Methode zu sein, da schwere Komplikationen wie die Verletzung der Mitralklappe ausgeschlossen sind [38]. Heutzutage stellt das retrograde Verfahren das Mittel der Wahl dar. Die Entwicklungen im Bereich des perkutanen kathetergestützten Klappenersatzes werden in Fachkreisen als „Durchbruch in der Geschichte der interventionellen Kardiologie“ [39] betrachtet.

1.2.2 Indikationen und Kontraindikationen

Gemäß den Leitlinien der ESC und EACTS sollten PatientInnen mit schwerer symptomatischer AS grundsätzlich eine TAVI erhalten, wenn sie nicht für eine konventionelle Operation geeignet sind. Darüber hinaus sollten sie eine Lebenserwartung von mindestens einem Jahr nach dem Eingriff aufweisen und ihre Lebensqualität sollte davon profitieren. Strukturell sollte eine Herzchirurgie im entsprechenden Haus zu finden sein. Bei PatientInnen, die prinzipiell auch für einen konventionellen Eingriff geeignet sind, muss die Entscheidung fallbezogen von einem

Expertenteam („Heart-Team“) getroffen werden. Das Fehlen eines Heart-Teams sowie deren Zustimmung stellen eine absolute Kontraindikation für ein TAVI-Verfahren dar. Ebenso wie beispielsweise zu viele Komorbiditäten, andere chirurgisch zu behandelnde Klappenerkrankungen, aktive Endokarditiden, Thromben im linken Ventrikel, ungeeignete Anulusgröße oder vaskuläre Zugangswege [40].

Aktuell ist zu beobachten, dass immer mehr PatientInnen mit mittlerem oder niedrigem OP-Risiko ebenfalls einer TAVI-Prozedur unterzogen werden. Hierbei müssen aber zusätzlich schwer einzuschätzende Aspekte wie die natürliche Haltbarkeit der Klappe diskutiert werden, um den Nutzen für den Patienten/die Patientin abschätzen zu können [41]. Folglich laufen zurzeit zahlreiche Studien, die dieses Problem thematisieren, z.B. PARTNER 3, in welcher gezeigt wurde, dass der zusammengesetzte Endpunkt von Tod, Schlaganfall und Rehospitalisierung nach einem Jahr bei der TAVI-Prozedur signifikant geringer auftrat als beim chirurgischen Klappenersatz [42]. Dagegen steht beispielsweise Rosato et al., welche drei Jahre nach dem Eingriff bei den offen chirurgisch Behandelten ein signifikant verbessertes Überleben sowie weniger kardiovaskuläre und neurologische Komplikationen feststellten [43]. Insgesamt zeigt sich, dass die Problematik der „low-risk“ PatientInnen weiterhin umstritten ist.

1.2.3 Interdisziplinärer Konsens

Wie bereits erwähnt wird die finale Entscheidung, ob der Patient/die Patientin offen chirurgisch oder minimal-invasiv behandelt wird, von dem sogenannten Heart-Team getroffen. Dieses besteht bestenfalls aus KardiologInnen, Herz-Thorax-ChirurgInnen, RadiologInnen und AnästhesistInnen. Aber auch die PflegerInnen und RehabilitationsexpertInnen sollten zu Rate gezogen werden, da der Erfolg der TAVI ebenfalls von der postinterventionellen Versorgung abhängt [44]. In der interdisziplinären Diskussion wird der Gesundheitsstatus des Patienten/der Patientin von mehreren Seiten beleuchtet. Ein Fokus wird auf die Komorbiditäten gelegt, wie z.B. chronische Lungen- und Nierenerkrankungen, begleitende andere Vitien, NYHA Stadium etc. [45]. Um abschätzen zu können, wie die Erholung nach dem Eingriff verläuft, muss auf den etwas abstrakten Begriff der „Gebrechlichkeit“ (im Englischen „frailty“) eingegangen werden. Dabei wirken sich Alterserscheinungen wie Sarkopenie, Malnutrition oder Demenz negativ auf die Rehabilitation aus [46]. Um die Entscheidung zu erleichtern und die verschiedenen Risikofaktoren zusammenzufassen, wurden Modelle zur

Risikostratifizierung entwickelt [45]. In den USA wird vor allem der STS (Society of Thoracic Surgeons) risk score, in Europa der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) verwendet. Beide ermitteln das Risiko der PatientInnen während oder kurz nach kardiochirurgischen Eingriffen zu versterben [47]. Heutzutage wird der EuroSCORE II präferiert, da er die Mortalität weitaus besser vorhersagt. Auf seiner Grundlage werden drei Risikogruppen unterschieden: niedrig (<4%), mittel (4%-9%) und hoch (>9%) [48]. Aspekte des EuroSCORE sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2, EuroSCORE-Rechner, CABG: Coronary artery bypass grafting. CC: Creatinine clearance, CCS: Canadian Cardiovascular Society, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, NYHA: New York Heart Association, LV: linksventrikulär, PA: pulmonal arterieller Druck. Modifiziert nach: <http://www.euroscore.org/calc.html>

Patientenbezogene Faktoren	
Alter in Jahren	
Geschlecht	<input type="checkbox"/> Männlich <input type="checkbox"/> Weiblich
Chronische Lungenerkrankung	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Extrakardiale Arteriopathie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Schlechte Mobilität	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Vorausgehende kardiale chirurgische Eingriffe	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Aktive Endokarditis	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Kritischer präoperativer Zustand	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Renale Dysfunktion - Creatinin clearance (CC)	<input type="checkbox"/> Normal (CC>85 ml/min) <input type="checkbox"/> Mild (CC 50-85 ml/min) <input type="checkbox"/> Schwer (CC<50 ml/min) <input type="checkbox"/> Dialyse
Insulinpflichtiger Diabetes	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Kardiale Faktoren	
Angina pectoris CCS class 4	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
LV Funktion	<input type="checkbox"/> Normal (LVEF>50%) <input type="checkbox"/> Moderat (LVEF 31-50%) <input type="checkbox"/> Schlecht (LVEF 21-30%) <input type="checkbox"/> Sehr schlecht (LVEF ≤ 20%)
Herzinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Pulmonale Hypertonie	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Moderat (PA systolisch 31-55 mmHg) <input type="checkbox"/> Schwer (PA systolisch > 55 mmHg)
NYHA Klasse	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
Operationsbezogene Faktoren	
Operation der thorakalen Aorta	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Dringlichkeit der Operation	<input type="checkbox"/> Elektiv <input type="checkbox"/> Dringend <input type="checkbox"/> Notfall <input type="checkbox"/> Reanimation

Haupteingriffe am Herzen	<input type="checkbox"/> Isolierte CABG <input type="checkbox"/> Single non CABG <input type="checkbox"/> 2 Prozeduren <input type="checkbox"/> 3 Prozeduren
--------------------------	---

1.2.4 Präinterventionelle Diagnostik

Nachdem sich das Heart-Team für ein TAVI-Verfahren ausgesprochen hat, wird weitere bildgebende Diagnostik betrieben. Damit möchte man präinterventionell herausfinden, ob das Verfahren überhaupt möglich ist, welche Klappengröße benötigt wird und welcher Zugangsweg am besten geeignet ist [44].

Mit Hilfe der transthorakalen und vor allem transösophagealen Echokardiografie (TEE) wird die Aortenwurzel und der Durchmesser des Anulus berechnet, um so die passende Prothese auszuwählen [49]. Begleitende koronare Herzerkrankungen werden in einer Koronarangiografie erfasst und ggf. behandelt. Ebenfalls kann ein Angiogramm der Iliakalgefäße gemacht werden, um Kalzifizierungen, Plaques und die Durchmesser der Gefäße zu ermitteln [50]. Häufig wird hierfür auch ein MDCT (multidetector computed tomography) verwendet. Die Anatomie der dargestellten peripheren Gefäße sowie ihre Schlingelung entscheiden über den Zugangsweg (transfemorale oder transapikale) [49], [51].

1.2.5 Prothesensysteme

Die zwei am häufigsten verwendeten Prothesen sind die Edwards Sapien Klappe (Edwards Lifesciences, Irvine, California) und das Core Valve System (Medtronic, Minneapolis, Minnesota). Beide erhielten die CE-Zertifizierung (Conformité Européenne) und sind somit offiziell zugelassen [49]. Die Edwards Sapien Klappe bestand ursprünglich aus rostfreiem Stahl und war in zwei Größen erhältlich. Neuere Modelle wie die Edwards Sapien XT oder Edwards Sapien 3 (s. Abbildung 3) sind aus Kobalt und Chrom gefertigt und in den Anulusgrößen 20mm, 23mm, 26mm und 29mm erhältlich. Alle Modelle dieser Ballon-expandierenden Klappen sind mit Rinderperikard überzogen und können transfemorale oder transapikale implantiert werden [52]. Das Core Valve System (s. Abbildung 3) stellt eine selbstexpandierende Klappe aus einem Nitinolrahmen mit Schweineperikard dar. Nitinol wird unter Körpertemperatur unbeweglich und verändert sich nicht mehr in seiner Form. Die vier erhältlichen Größen (23mm, 26mm, 29mm, 31mm) sind für natürliche Anuli zwischen 18 und 29mm geeignet

[53]. Im Gegensatz zur Edwards Sapien Klappe findet sie keine Verwendung bei transapikalen Verfahren [49]. Mit dem Fortschritt der Technik gibt es mittlerweile Klappen, die zum Beispiel paravalvuläre Lecks vermindern [54], in eine bereits implantierte Klappe eingesetzt werden können („valve-in-valve“) [55] oder mithilfe eines Elektromotors entfaltet werden [56].

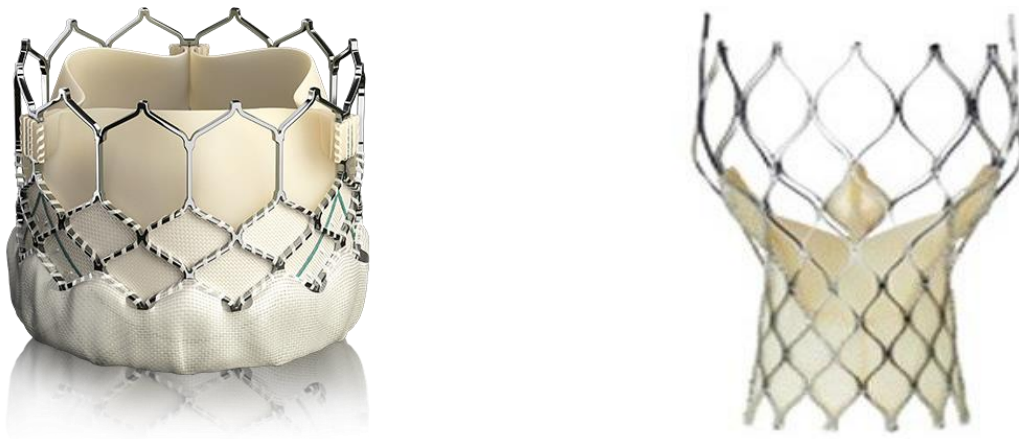


Abbildung 3, Aortenklappenprothesen. Links: ©Edwards SAPIEN 3 Klappe, Quelle: Edwards Lifescience Rechts: ©CoreValveEvolut-Klappe Quelle: Medtronic GmbH. Publiziert mit freundlicher Genehmigung der Hersteller

1.2.6 Durchführung

Bei der Durchführung können unterschiedliche Zugangswege in Betracht kommen. Das Standardverfahren, das man zunächst bei allen TAVI-PatientInnen abklärt, ist der transfemorale Zugang. In einem Hybrid- OP wird unter Vollnarkose oder Lokalanästhesie, Sedation und Antikoagulation eine 22F- oder 24F-Schleuse in die größere Femoralarterie eingebracht. Auf der gegenüberliegenden Seite werden eine 6F- und 7F-Schleuse in die arteriellen und venösen Femoralgefäße platziert, um einen Pigtailkatheter in die Aorta und einen passageren Schrittmacher in den rechten Ventrikel vorzuschieben. Der Katheter fungiert als Angiographiekatheter und erlaubt nun das weitere Vorgehen unter Sichtkontrolle. Zunächst wird eine Ballonvalvulotomie durchgeführt, um die Aortenklappe „vorzudehnen“ und die Öffnungsfläche zu vergrößern. Hierbei wird unter fünf bis acht sekundigem Rapid Ventricular Pacing (RVP) mindestens zweimal Kochsalzlösung in den Ballon ein- und wieder ausgelassen. Das RVP dient durch Herzfrequenzen von etwa 200/min der Senkung des Blutauswurfs und des arteriellen Drucks unter 50mmHg. Nach hämodynamischer Stabilisierung wird nun

die Prothese, die über einen Ballonkatheter positioniert wurde, mithilfe des Führungsdrahts zur Aortenklappe vorgeschoben. Die korrekte Lage der Klappe sicherzustellen ist der entscheidende und komplexeste Schritt des Verfahrens. Die meisten Prothesen werden subkoronar implantiert, um die Ostien der Koronararterien nicht zu verlegen. Unter RVP wird nun der Ballon dilatiert, sodass sich die Klappe entfaltet und in der Aortenwand fixiert wird. Zur Kontrolle wird noch ein TEE gemacht, wobei man vor allem auf eine mögliche Aortenklappeninsuffizienz achtet. Paravalvuläre Lecks können auf eine falsche Positionierung, fehlerhafte Entfaltung oder falsche Größe der neuen Prothese hinweisen. Wenn der Patient/die Patientin hämodynamisch stabil ist, werden alle Katheter und Schleusen entfernt und die vaskulären Zugänge verschlossen [57].

Sind die Femoralgefäße der PatientInnen durch Kalzifizierungen, zu kleinem Durchmesser etc. für den transfemorale Zugang nicht geeignet, kann als nächstes ein transapikales Verfahren in Erwägung gezogen werden. Dabei wird unter Vollnarkose und Intubation eine Mini-Thorakotomie vorgenommen. Links anterolateral des Sternums wird eine interkostale Inzision gesetzt, um den Apex freizulegen. Die Prothese wird dann auf einem Ballonkatheter direkt durch den Apex und linken Ventrikel zur Aortenklappe geführt und unter RVP entfaltet [58]. Aber auch transaxilläre und transaortale Zugänge sind heutzutage möglich [59].

1.2.7 Mögliche Komplikationen

Trotz des technischen und medizinischen Fortschritts kann es auch bei minimal-invasiven Verfahren wie der TAVI zu Komplikationen kommen. Da bei diesem Eingriff die natürliche verkalkte Klappe nicht entfernt wird, kann es dazu kommen, dass sich die Prothese nicht vollständig am Myokard bzw. der Gefäßwand fixieren lässt und es zu sogenannten paravalvulären Leckagen kommt. Obwohl die Inzidenz abnimmt, ist diese „Undichtigkeit“ der Klappe mit einer höheren Mortalität assoziiert [60]. Auch können PatientInnen postinterventionell an einem Patienten-Prothesen-Mismatch leiden. Das bedeutet, dass die Öffnungsfläche der implantierten Klappe geringer ist als die einer natürlichen. Folgen sind verschlechterte hämodynamische Funktion durch Generierung höherer Druckgradienten, geringere Abnahme der Hypertrophie und auch erhöhte Sterblichkeit [61]. Durch Beeinträchtigungen und Beschädigungen des Reizleitungssystems können lebensbedrohliche AV-Blöcke entstehen, die letztlich einen permanenten Schrittmacher erfordern [62]. Wichtig zu erwähnen sind weiterhin

vaskuläre Komplikationen durch das Einführen der Schleusen [60], fatale Blutungen durch Perforationen, akutes Nierenversagen und Schlaganfälle [63].

1.2.8 Outcome und Management

Obgleich der oben genannten Komplikationen wurde in großen klinischen Studien mehrfach der Benefit des TAVI-Verfahrens beschrieben. In der multizentrischen randomisierten kontrollierten PARTNER-Studie (The Placement of Aortic Transcatheter Valves) verglich man in einem operablen Arm HochrisikopatientInnen, die eine TAVI erhielten mit konventionell operierten PatientInnen. Die 1-, 2-, 3- und 5-Jahresmortalität zeigten keine signifikanten Unterschiede und die Outcomes bezüglich kardiovaskulären/neurologischen Komplikationen waren gleichwertig [64]. In einem inoperablen Arm wurde das TAVI-Verfahren gegen eine medikamentöse Therapie getestet. Auch wenn postinterventionelle Komplikationen 30 Tage nach dem Eingriff zu verzeichnen waren, konnte durch die TAVI die Mortalität bereits nach einem Jahr signifikant gesenkt werden [65]. In Fachkreisen geht man deshalb davon aus, dass durch neuere Prothesen- und Kathetersysteme die Komplikationsrate weiter gesenkt werden kann und dass das TAVI-Verfahren in Zukunft zum Standardprozedere erhoben wird [66].

Bedeutender für die PatientInnen selbst ist die Verbesserung des Gesundheitszustands. Lange et al. analysierten mithilfe der Daten von GARY (German Aortic Valve Registry) beispielsweise die Veränderung der Lebensqualität von TAVI-PatientInnen. Sie beobachteten Verbesserungen vor allem im Bereich der Mobilität und Selbständigkeit bei Alltagsaktivitäten [67].

1.3 Echokardiografie

1.3.1 Grundlagen

Bei der Echokardiografie handelt es sich um ein Bildgebungsverfahren mittels Ultraschall. Schallwellen sind longitudinale Wellen mit Frequenzen oberhalb 20 kHz und somit für das menschliche Gehör nicht wahrnehmbar. Bei klinischen Untersuchungen werden Frequenzen von 2 MHz bis 10 MHz verwendet [68]. Mit Hilfe des sogenannten Transducers (Schallkopf) werden Ultraschallwellen sowohl ausgesandt als auch wieder detektiert. Dies passiert auf Grundlage der Piezoelektrizität. Piezoelektrische Materialien werden von elektromagnetischen Wellen zu mechanischen Schwingungen angeregt: Es entsteht eine Ultraschallwelle [69]. Wenn die Schallwelle auf eine Grenze zwischen zwei

Materialien mit unterschiedlichem akustischen Widerstand trifft, wird sie reflektiert. Es entsteht ein „Echo“, welches vom Transducer wieder aufgefangen wird [68]. Die Echos werden in elektrische Signale umgewandelt, die letztlich als Bild in Graustufen auf dem Monitor sichtbar werden. Zu beachten ist immer, dass bei einer Echo-Untersuchung Artefakte entstehen können (wie z.B. Nachhall-Effekte, Schatten, Doppelbilder etc.), die zu falschen Diagnosen führen können [70].

Heutzutage gibt es unterschiedliche Aufnahmemodi, mit denen man verschiedene Aspekte untersuchen kann. Im M-Mode (M: „motion“) wird die Bewegung einer Struktur des Herzens im zeitlichen Ablauf dargestellt (s. Abbildung 4). Diese wird dann in einem eindimensionalen Bild präsentiert. Zweidimensionale Aufnahmen erhält man durch den B-Mode (B: „brightness“). Die reflektierten Schallwellen werden hier zu Pixeln unterschiedlicher Graustufen generiert und ergeben ein Schnittbild des Herzens (s. Abbildung 4). Dreidimensionale Bilder können offline nachkonstruiert oder direkt bei der Untersuchung mit einem matrixialen Transducer aufgenommen werden.

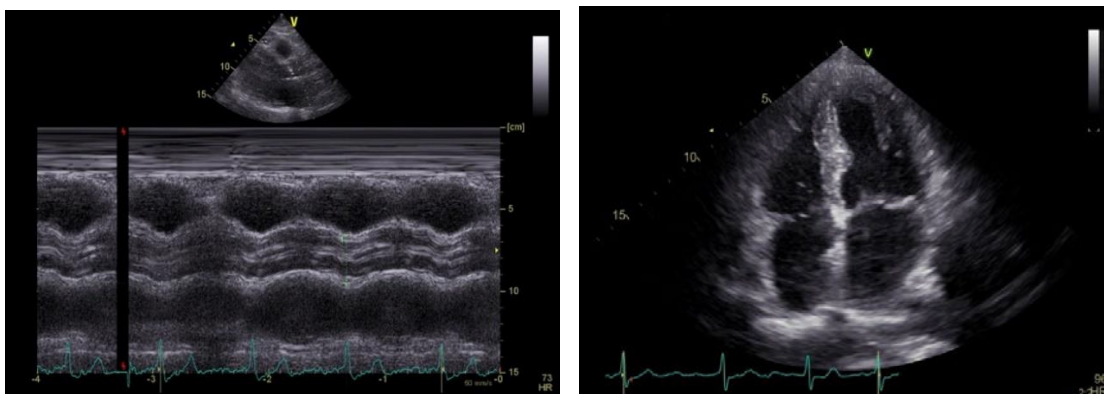


Abbildung 4, Echokardiografische Aufnahmemodi. Links: Eindimensionaler M-Mode. Rechts: zweidimensionaler B-Mode. Kardiologie, Universitätsklinikum Würzburg

Durch den Dopplereffekt kommt es zu einer „Verschiebung“ der ausgesandten und empfangenen Frequenzen, wenn die Schallwellen auf bewegte Materialien treffen. Bei der Echodoppleranalyse stellen korpuskuläre Bestandteile des Blutes die interessantesten bewegten „Objekte“ dar, sodass man letztlich Geschwindigkeiten des Blutflusses berechnen kann. Es gibt zwei Doppler-Arten, die zur Verfügung stehen. Beim CW-Doppler („continuous wave“) werden Schallwellen kontinuierlich ausgesandt, sodass alle Geschwindigkeiten (von Null bis zur Maximalgeschwindigkeit) detektiert werden. Verwendung findet es zum Beispiel in der Messung hoher Geschwindigkeiten bei Klappenstenosen. Nachteil ist hingegen eine fehlende genaue Lokalisation. Der PW-Doppler („pulsed wave“) sendet die Wellen in Paketen aus und wartet bis sie reflektiert

werden. Dadurch ist eine gezielte räumliche Darstellung möglich, wobei aber nicht mehr „unendlich“ hohe Geschwindigkeiten registriert werden können.

Neben der spektralen Darstellung kann man den Farbdoppler verwenden. Dieser zeigt Geschwindigkeiten des Blutes über den Herzkammern als farbliche Komponenten an. Rot zeigt einen Fluss auf den Transducer hin, blau vom Transducer weg. Mischungen dieser Farben (z.B. Türkis) signalisieren turbulente Strömungen und werden „Mosaik“ genannt.

Mit dem Gewebedoppler untersucht man Gewebegeschwindigkeiten. Somit lassen sich die Bewegungen des Myokards messen und mögliche Wandbewegungsstörungen identifizieren [69], [71].

Durch diese vielfältigen Möglichkeiten (s. Abbildung 5) hat sich die Doppleranalyse insbesondere für die hämodynamische Beurteilung des Herzens etabliert: Blutflussgeschwindigkeiten, aber auch Druckgradienten, Blutvolumina, Insuffizienzen und Stenosen sowie systolische und diastolische Störungen können beobachtet werden [72].

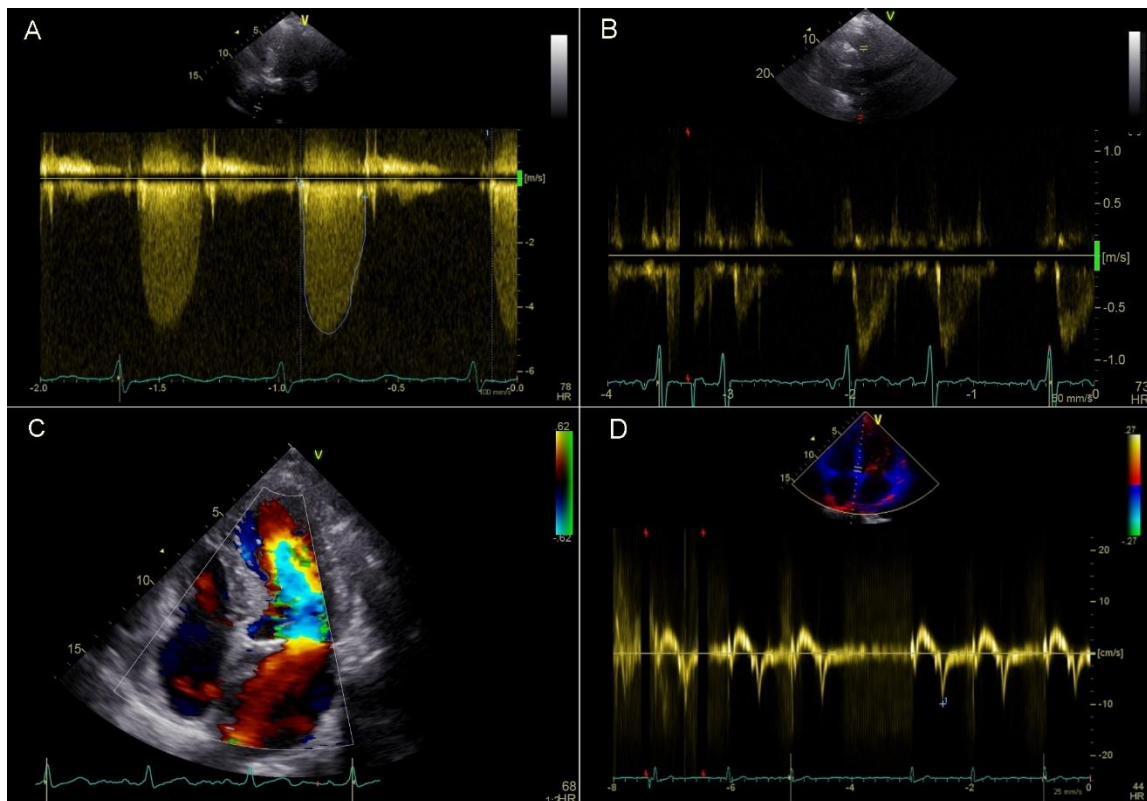


Abbildung 5, Verschiedene Doppler-Modi, A: Continuous Wave, B: Pulsed Wave, C: Farbdoppler, D: Gewebedoppler. Kardiologie, Universitätsklinikum Würzburg

In Linksseitenlage des Patienten/der Patientin werden der parasternale Langachschnitt (s. Abbildung 6) und durch eine Rotation des Transducers um 90° der Kurzachsenschnitt aufgenommen. Das apikale Fenster kann einen 5-, 4-, 3- und 2-Kammerblick zeigen. Der Schallkopf wird hierfür zunächst auf den palperten Apex aufgelegt, sodass es beim Vierkammerblick parallel durch das Herz „schneidet“ (s. Abbildung 7). Es werden rechtes und linkes Atrium, Ventrikel sowie Trikuspidal- und Mitralklappe sichtbar. In Rückenlage werden dann noch das suprasternale und subkostale Schallfenster aufgezeigt. Durch Positionierung des Transducers in der Fossa jugularis wird vor allem der Aortenbogen sichtbar, Positionierung unterhalb des Processus xiphoideus erlaubt eine Sicht auf die Vena cava inferior [73].

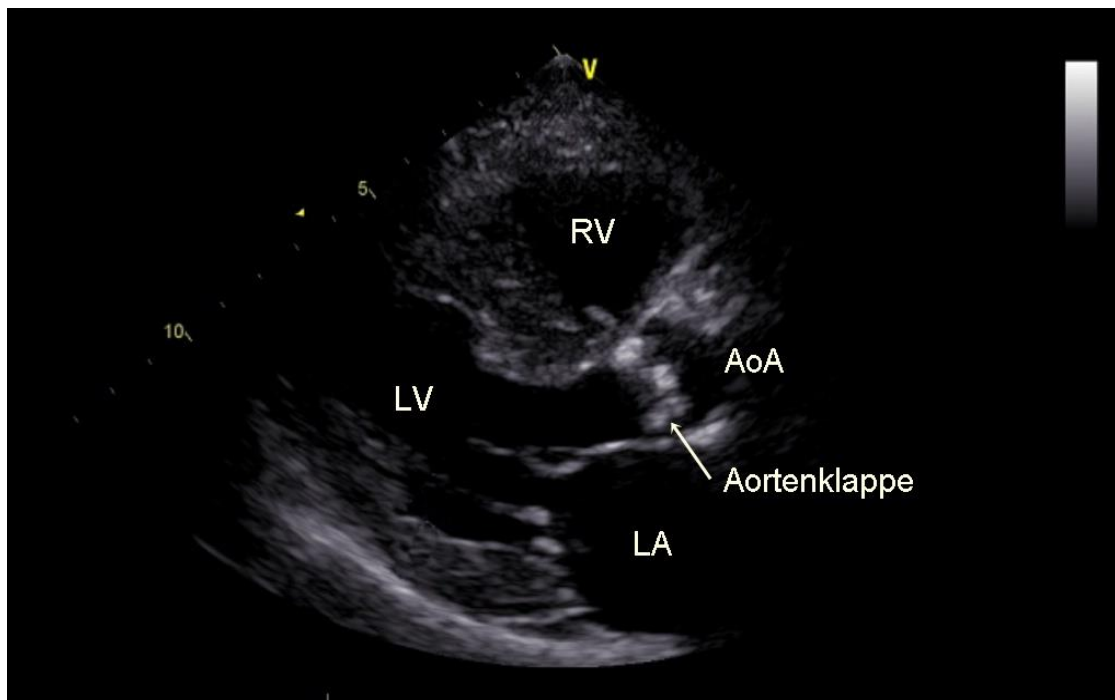


Abbildung 6, Links parasternaler Langachschnitt. AoA (Aorta ascendens), LA (linkes Atrium), LV (linker Ventrikel), RV (rechter Ventrikel). Kardiologie, Universitätsklinikum Würzburg

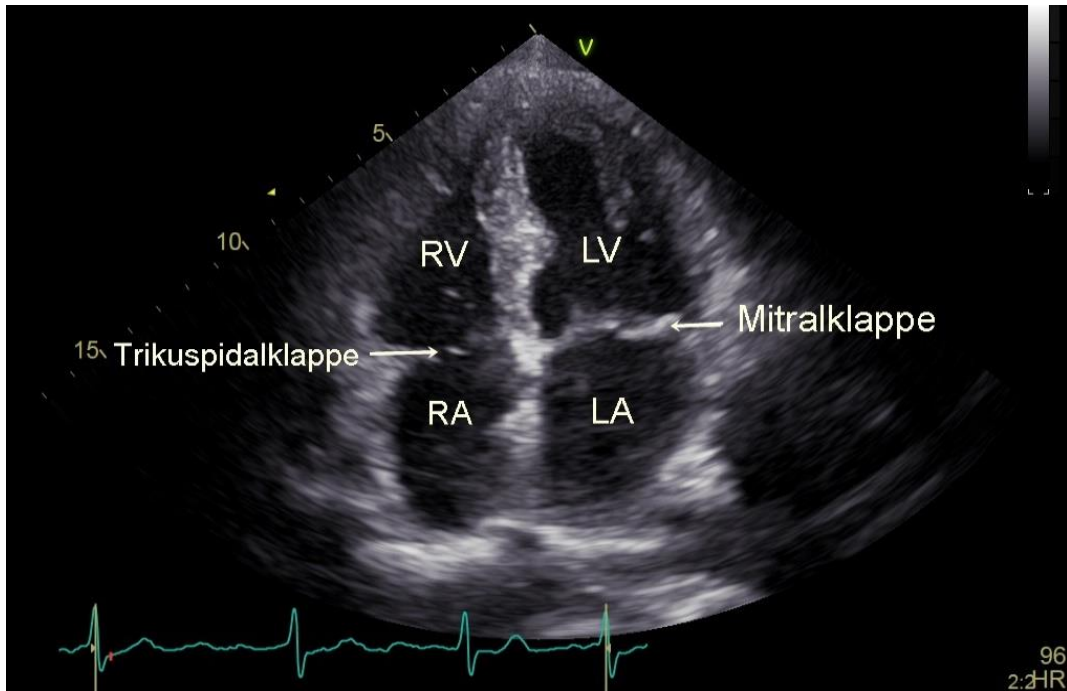


Abbildung 7, Apikaler 4-Kammerblick. LA (linkes Atrium), LV (linker Ventrikel), RA (rechtes Atrium), RV (rechter Ventrikel). Kardiologie, Universitätsklinikum Würzburg

1.3.2 Aortenklappenstenose

Zur Diagnose einer AS wird zunächst mit dem CW-Doppler die maximale transaortale Geschwindigkeit (AV V_{max} in m/s) gemessen. Daraus wird dann mittels Bernoulli-Gleichung der maximale Druckgradient (AV PG_{max} in mmHg) berechnet. Der mittlere Druckgradient (AV P_{mean} in mmHg) wird aus dem Mittelwert aller systolischen Geschwindigkeiten ermittelt. Indem man die Fläche des Jets im Dopplerbild ausmisst, erhält man das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (AV VTI in cm), s. Abbildung 8. Mit dem PW-Doppler kann man die maximale Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT V_{max} in m/s), daraus die maximalen und mittleren Druckgradienten (LVOT P_{max} und P_{mean} in mmHg) sowie das LVOT VTI errechnen (s. Abbildung 9). Die Öffnungsfläche der Aortenklappe (AVA in cm²) kann nun anhand der Kontinuitätsgleichung ermittelt werden:

$$AVA = \frac{A(LVOT) \cdot VTI(LVOT)}{VTI(AV)}$$

Für eine bessere Objektivität kann die Öffnungsfläche ins Verhältnis zur Körperoberfläche gesetzt werden, sodass man den indexierten Wert erhält (AVA_i in cm²/m²) [74]. Die Graduierung der AS wurde bereits in Tabelle 1 beschrieben.

Die Multiplikation der LVOT-Fläche mit dem LVOT VTI ergibt das Schlagvolumen (LVOT SV in ml). Das Herzzeitvolumen (cardiac output, LVOT CO in l/min) erhält man durch weitere Multiplikation des LVOT SV mit der Herzfrequenz [75].

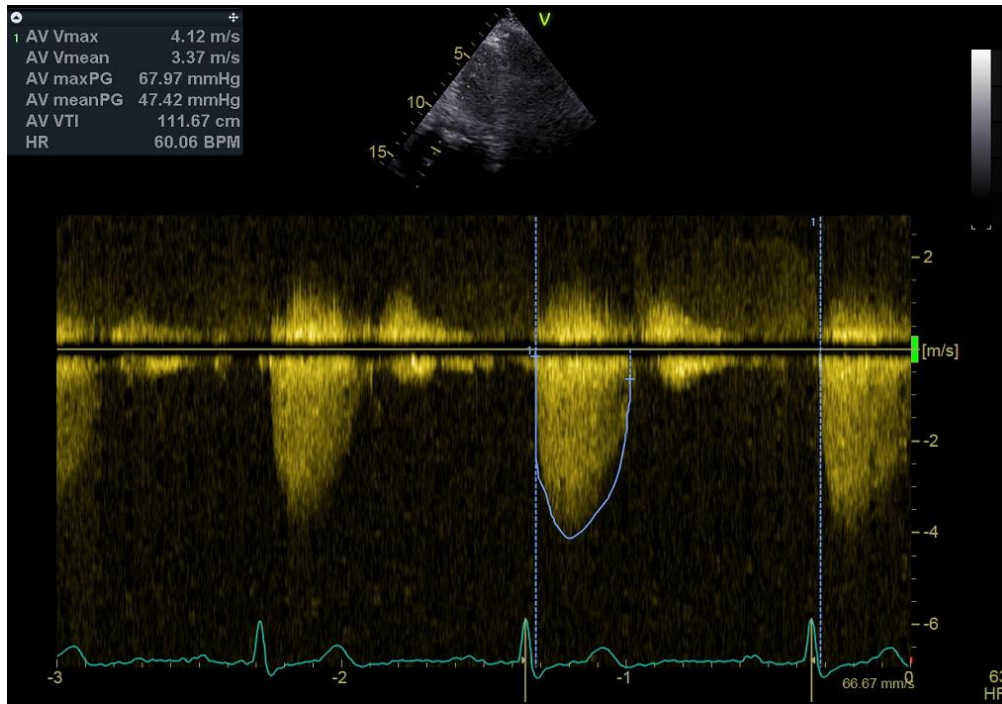


Abbildung 8, Messung der aortalen Parameter mittels CW-Doppler. Kardiologie, Universitätsklinikum Würzburg

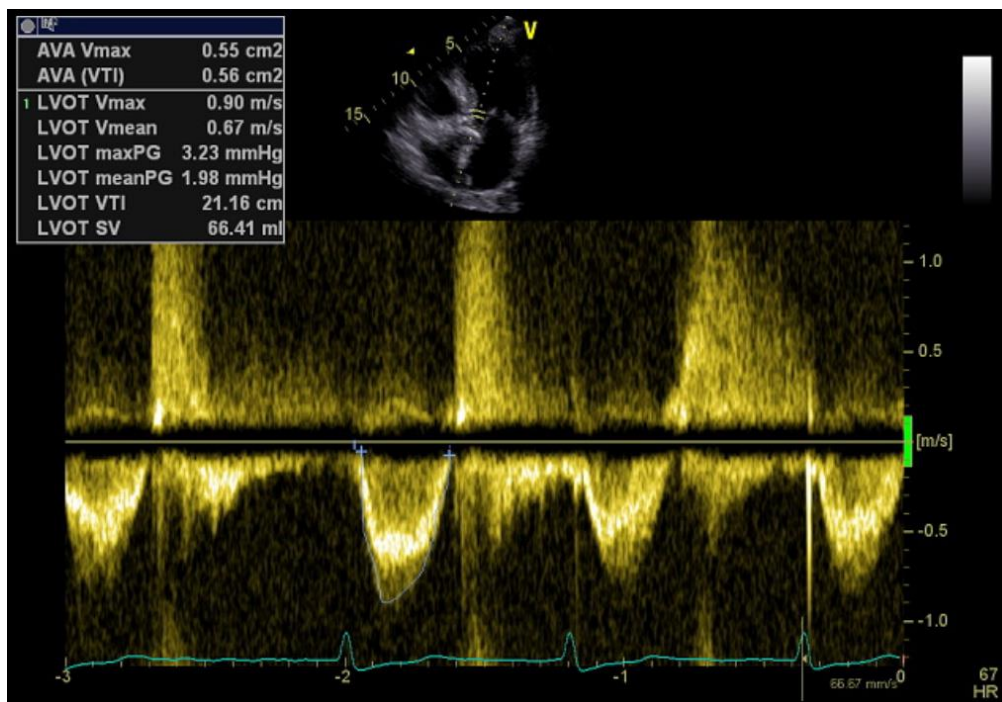


Abbildung 9, Messung der LVOT-Parameter mittels PW-Doppler. Kardiologie, Universitätsklinikum Würzburg

Mithilfe der Parameter SVi (indexiertes Schlagvolumen) und AV Pmean können PatientInnen mit schwerer AS weiter in vier Subgruppen unterteilt werden. Man unterscheidet low-flow/high-flow anhand des SVi und low-gradient/high-gradient anhand des AV Pmean [76]. Es ergeben sich folgende Gruppen in Tabelle 3:

Tabelle 3, Subgruppen der Aortenstenose, nach [76]. AV Pmean: mittlerer Druck über der Aortenklappe, SVi: indexiertes Schlagvolumen.

Gruppe	SVi (ml/m ²)	AV Pmean (mmHg)
high-flow/high-gradient	>35	>40
low-flow/high-gradient	<35	>40
high-flow/low-gradient	>35	<40
low-flow/low-gradient	<35	<40

Die low-gradient AS stellt eine besondere Herausforderung dar. Bei einer schweren AS mit einer berechneten Öffnungsfläche <1cm², erscheinen Druckgradientwerte <40mmHg als widersprechend. Bei der klassischen low-gradient AS kann man sich dieses Phänomen durch eine eingeschränkte Ventrikelfunktion mit verminderter Ejektionsfraktion sowie Schlagvolumen (low-flow low-gradient) erklären. Eine paradoxe low-gradient AS liegt vor, wenn das Schlagvolumen (und somit der transaortale Blutfluss) bei normaler EF verringert ist. Dies führt häufig zu einer Unterdiagnose und -behandlung der Aortenstenose [77].

1.4 Fragestellung der Arbeit

Wenn man alles Erwähnte in Betracht zieht, wird klar, dass die Aortenklappenstenose eine große Bedeutung für unsere Gesellschaft hat – sowohl klinisch als auch ökonomisch. Aufgrund des demografischen Wandels der westlichen Welt werden auch in Zukunft immer mehr Menschen eine kalzifizierend-degenerative AS entwickeln. Durch die Einführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation hat sich eine neue Möglichkeit aufgetan, chirurgisch inoperable PatientInnen zu behandeln und bei ihnen genauso gute Ergebnisse zu erzielen wie beim konventionellen Eingriff. Das TAVI-Verfahren ist mittlerweile eine etablierte Alternative des chirurgischen Aortenklappenersatzes. Mithilfe der Echokardiografie, insbesondere der transthorakalen, lässt sich nicht-invasiv eine AS diagnostizieren sowie präinterventionell graduieren. Die verschiedensten Parameter liefern Aussagen über die Morphologie des Herzens und der Klappen, aber auch über ihre Funktionalität. Trotz des großen Erfolgs des TAVI-Verfahrens versterben immer noch einzelne PatientInnen nach diesem

Eingriff. Es stellt sich nun die Frage, welche Unterschiede zwischen den Überlebenden und Verstorbenen herrschen. Kann man signifikante Unterschiede bezüglich klinischer Parameter, Laborwerte, Medikamenteneinnahme oder echokardiografischer Daten feststellen? Wie ändern sich diese Ergebnisse, wenn man neben der Gesamtmortalität auch die Kurz- sowie Langzeitsterblichkeit betrachtet? Kann man anhand der klinischen Werte schon präinterventionell abschätzen, welche/r Patient/in ein höheres Mortalitätsrisiko mit sich bringt und dementsprechend intensiver nachkontrolliert werden sollte? In den vorliegenden kontrollierten randomisierten Studien unterscheiden sich die StudienteilnehmerInnen u.a. hinsichtlich der Komorbiditäten unter Umständen recht deutlich vom täglichen klinischen Gesamtkollektiv.

Ziel dieser Arbeit ist es, durch die Analyse umfassender klinischer und echokardiografischer Daten signifikante Unterschiede zwischen den überlebenden und verstorbenen PatientInnen, die im Universitätsklinikum Würzburg eine TAVI erhielten, zu ermitteln. Ein Fokus dieser Analyse liegt auf der Differenzierung zwischen Kurzzeitüberleben (30 Tage nach TAVI) und Langzeitüberleben (ein Jahr nach TAVI). Als abschließender Teil wird ermittelt, ob es präinterventionelle Risikofaktoren gibt, die einen Einfluss auf das postinterventionelle Überleben haben.

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Untersuchungen wurden als retrospektive Analyse klinischer Daten durchgeführt. Eine Unbedenklichkeitsbescheinigung der Ethikkommission Würzburg wurde eingeholt (#20210630 01).

2.2 Publikation

Ein Teil der hier vorliegenden Daten wurden im Paper „Echocardiographic predictors of outcome in severe aortic stenosis patients with preserved or reduced ejection fraction“ im Journal Clinical Research in Cardiology zur Veröffentlichung angenommen und befindet sich aktuell im Druck.

2.3 Patientenkollektiv

Diese Studie umfasste 691 PatientInnen, die sich im Zeitraum vom Juli 2009 bis Oktober 2018 im Universitätsklinikum Würzburg einem TAVI-Verfahren mittels Ballon-expandierbarem Klappensystem unterzogen haben. Ausgeschlossen wurden dabei PatientInnen mit einer Follow-up-Dauer unter sechs Monaten (n=46), mit einer bereits im Vorfeld statt gehabten Klappen-OP (n=22) und die im Rahmen des Follow-ups nicht mehr erreichbar waren (n=5). Insgesamt verblieben somit 618 StudienteilnehmerInnen zur Analyse (s. Abbildung 10). Alle PatientInnen erhielten eine Edwards Sapien Klappe (transfemorale 62,3% (n=385) und transapikal 37,7% (n=233)).

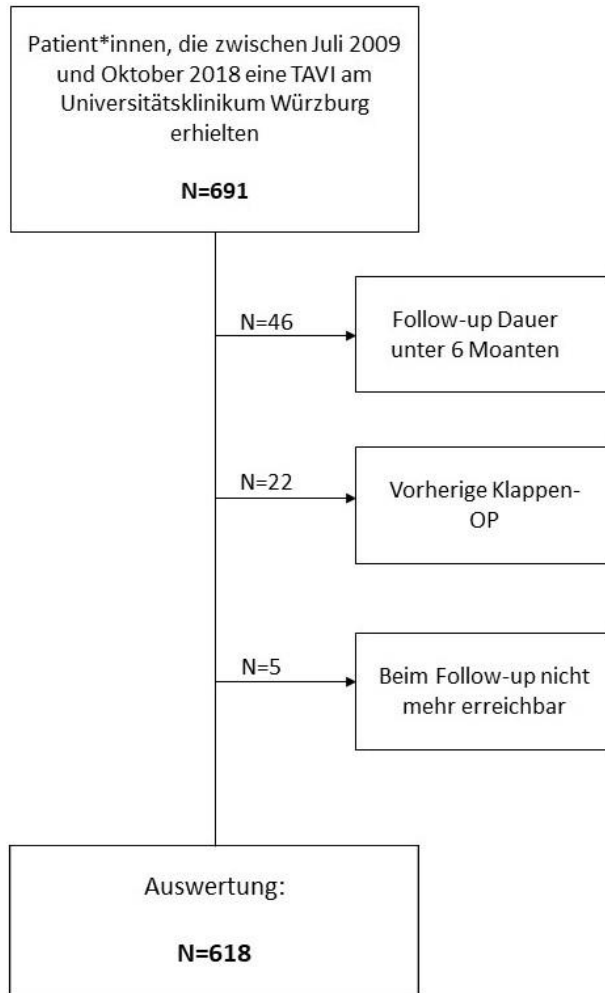


Abbildung 10, Der Weg zum Patientenkollektiv

2.4 Datenerfassung

2.4.1 Klinische Daten

Bei der retrospektiven Ermittlung der klinischen Parameter wurden vorrangig die elektronisch archivierten Arztbriefe herangezogen. Besonderes Augenmerk lag dabei auf den möglichen Komorbiditäten und kardialen Risikofaktoren wie beispielsweise arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus etc. Weiterhin wurden die Medikamentenverordnungen und Laborergebnisse berücksichtigt. Eine Auflistung der einzelnen Parameter findet sich im Anhang.

2.4.2 Echokardiografie

In dieser Arbeit erfolgte eine umfangreiche Erhebung von echokardiografischen Parametern mithilfe des Computerprogramms ECHO-Pac Software (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Die Berechnungen erfolgten alle nach den aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE). Eine Auflistung der einzelnen Parameter findet sich im Anhang.

In der parasternalen Längsachsensicht wurde zunächst der linke Ventrikel mittels diastolischer Dicke des Septums (IVSd in mm) und der posterioren Wand (LVPWd in mm), der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT in mm), der Durchmesser des linken Atriums (LAD in mm), die linksventrikuläre Masse (LVM in g) sowie der im Bezug zur Körperoberfläche indexierte Wert (LVMi in g/m^2) vermessen; das Volumen des linken Atriums (LAV in ml) mit dem indexierten Parameter (LAVi in ml/m^2) im apikalen 4-Kammer-Blick. Zur Berechnung der Ejektionsfraktion (EF in %) wurde die biplane Summationsmethode nach Simpson verwendet. Hierbei wurde jeweils das enddiastolische und -systolische Volumen des linken Ventrikels (LVEDV und LVESV in ml) sowohl im apikalen 4-Kammer- als auch 2-Kammerblick ermittelt. Die linearen Messungen des rechten Ventrikels wurden im fokussierten rechtsventrikulären 4-Kammerblick vorgenommen. In der Enddiastole wurden der transversale Durchmesser einmal im basalen Drittel und einmal mittig gemessen (RVD basal und RVD mid in mm). Auch die Fläche des rechten Atriums (RAA in cm^2) wurde hier ermittelt.

Weitere Parameter stellten die MAPSE (Mitral Annular Plane Systolic Excursion in mm) und TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion in mm) dar, bei welchen im apikalen 4-Kammerblick mittels M-Mode die basoapikale Auslenkung des lateralen und septalen Mitralanulus bzw. des Trikuspidalanulus vom tiefsten diastolischen zum höchsten systolischen Punkt gemessen wurde.

Zur Berechnung des sPAP (systolic pulmonary artery pressure in mmHg) wurde die maximale Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe (TR Vmax in m/s) im apikalen 4-Kammerblick mit dem CW-Doppler gemessen. Mithilfe der Bernoulli-Gleichung konnte man daraus den maximalen Druckgradienten (TR PGmax in mmHg) errechnen. Indem man den Kollaps der Vena cava inferior bei Inspiration beurteilte, konnte der zentralvenöse Druck (ZVD in mmHg) abgeschätzt werden. Summierte man die beiden Parameter (TR PGmax + ZVD), erhielt man den sPAP.

Zusätzlich wurde die diastolische Dysfunktion evaluiert: mithilfe des PW-Dopplers an der Mitralklappe wurde in der frühen Diastole der Blutfluss E (in cm/s), in der späten Diastole die Geschwindigkeit A (in cm/s) gemessen. Die Dezelerationszeit der E-Welle (DT in ms) sowie das Verhältnis E/A wurde zur Differenzierung der Füllungsmuster herangezogen: normal, gestörte Relaxation, pseudonormal und restriktiv. Mit dem gepulsten Gewebedoppler wurde die frühdiastolische Elongationsgeschwindigkeit des septalen und lateralen Mitralanulus gemessen (e' in cm/s). Um die Füllungsdrücke im linken Ventrikel abzuschätzen, setzte man e' ins Verhältnis zu E und erhielt septales E/e' und laterales E/e' . Eine weitere Klassifizierung erfolgte dann mithilfe der Parameter E/A, DT und mittlerem E/e' [70]. Siehe hierfür Tabelle 4.

Tabelle 4, Einteilung der diastolischen Dysfunktion, nach [69]. DD: diastolische Dysfunktion, DT: Dezelerationszeit, E/A: Blutfluss in früher Diastole über Mitralklappe/Blutfluss in später Diastole über Mitralklappe, E/e' : Füllungsdruck im linken Ventrikel

Grad der DD	E/A	DT (in ms)	E/e'
mild	<0,8	>200	<9
moderat	0,8-1,5	160-200	9-12
schwer	>2	<160	>12

2.4.3 Follow-up

Das Follow-up erfolgte im November/Dezember 2018. Dabei wurde zunächst der letzte bekannte Klinikbesuch notiert. Lag dieser weiter als drei Monate zurück, wurden die PatientInnen in einem persönlichen Telefoninterview nach ihrem Befinden befragt bzw. teilten die Angehörigen das Todesdatum mit. Von den insgesamt 117 nötigen Telefongesprächen blieben 25 erfolglos, sodass daraufhin Kontakt zu den HausärztInnen aufgenommen wurde. Bei fünf PatientInnen fehlten auch diesen aktuelle Informationen, sodass sie für das Follow-up nicht mehr zugänglich waren. Ihre Daten werden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Im Rahmen des Follow-ups war der primäre Endpunkt als Tod jeglicher Ursache definiert.

2.5 Statistische Datenauswertung

Die Daten der vorliegenden Studie wurden mithilfe des Computerprogramms SPSS Statistics® Version 25 (IBM, Somers, New York, USA) analysiert. Die Durchführung der Analyse wurde dankenswerterweise von der Arbeitsgruppe unterstützt, namentlich Dr. Dan Liu und Dr. Kai Hu.

Stetige Merkmale werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) und nominale Daten als absolute Häufigkeit (n) mit relativer Häufigkeit (%) angegeben. Bei ungleichen Werteverteilungen werden Mediane mit der Interquartilrange (IQR) aufgeführt.

Zunächst werden die Parameter mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Wenn eine Normalverteilung angenommen werden kann, werden die Parameter weiter einem t-Test bei unabhängigen Stichproben unterzogen. Wenn keine Normalverteilung vorliegt, wird der Mann-Whitney U-Test als nicht-parametrischer Test zum Vergleich der Rangdaten/Mediane angewendet. Häufigkeiten von kategorialen Variablen werden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson verglichen.

Zur Analyse möglicher Prädiktoren werden Cox Regressionsmodelle (syn. proportional hazards survival model) angewendet. Parameter, die in der univariablen Cox Regression signifikant bleiben, werden in ein multivariablen Modell integriert. Zuvor wird auf das Vorliegen einer möglichen Kollinearität mittels Spearman-Korrelation getestet. Bei $r > 0,6$ geht man von einer Kollinearität aus, sodass diese Parameter nicht zusammen in ein Regressionsmodell eingefügt werden. Signifikante echokardiografische Parameter in der multivariablen Cox Regressionsanalyse werden letztlich mithilfe einer ROC-Kurvenanalyse und dem Youden's index gemäß dem besten cut-off Wert dichotomiert und ins finale Regressionsmodell (adjustiert bezüglich aller echokardiografischer und klinischer Prädiktoren) integriert. Um den Effekt eines Parameters auf das Überleben abzuschätzen, wird jeweils das hazard ratio (HR) mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Das Signifikanzniveau liegt innerhalb der gesamten Studie bei $\alpha < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs

3.1.1 Klinische Daten

Das mittlere Alter der PatientInnen betrug 82±6 Jahre (Spannweite 50-95 Jahre), wobei 291 (47,1%) männlich waren. Der mediane EuroScore II belief sich auf 5.0% (IQR 3.2-9.0%), 75,5% (n=467) der StudienteilnehmerInnen gehörten den NYHA Klassen III oder IV an und 96,3% (n=595) wiesen eine hochgradige AS auf. Die Verteilung auf andere Vitien wird in Tabelle 5 veranschaulicht.

Die Anamnese und körperliche Untersuchung zum Baselinezeitpunkt verdeutlichten, dass 93% der PatientInnen (n=574) an Belastungsdyspnoe, 82,4% (n=509) an einer arteriellen Hypertonie, 29,9% (n=185) an Angina-pectoris-Beschwerden und 54% (n=334) an Ödemen litten. Auch präsentierten sich etwa zwei Drittel mit einer Dyslipidämie (62,6%) und mehr als ein Drittel mit einem Diabetes mellitus (35,0%). Die allgemeinen Charakteristika des Patientenkollektivs werden in der folgenden Tabelle 6 detaillierter wiedergegeben. Für die genaue Verteilung des Kollektivs auf die CKD Stadien (chronic kidney disease) siehe Abbildung 11.

Tabelle 5, Verteilung des Patientenkollektivs auf verschiedene Vitien

Vitium	Anzahl n mit relativer Häufigkeit (%)
Aortenklappenstenose	
Keine/minimal	0 (0)
leichtgradig	0 (0)
mittelgradig	23 (3.7)
hochgradig	595 (96.3)
Aortenklappeninsuffizienz	
Keine/minimal	230 (37.2)
leichtgradig	304 (49.2)
mittelgradig	82 (13.3)
hochgradig	2 (0.3)
Mitralklappenstenose	
Keine/minimal	616 (99.7)
leichtgradig	1 (0.2)
mittelgradig	1 (0.2)
hochgradig	0 (0)
Mitralklappeninsuffizienz	
Keine/minimal	148 (23.9)
leichtgradig	333 (53.9)
mittelgradig	114 (18.4)
hochgradig	23 (3.7)

Trikuspidalklappeninsuffizienz	
Keine/minimal	253 (40.9)
leichtgradig	243 (39.3)
mittelgradig	85 (13.8)
hochgradig	37 (6)

Tabelle 6, Mittelwerte und Häufigkeiten verschiedener klinischer Befunde sowie Medikamenteneinnahme. AA Klasse I: Antiarrhythmika Klasse I, ACE-Hemmer: Angiotensin converting enzyme-Hemmer, AP: Angina pectoris, ASS: Acetylsalicylsäure, AT1-Antagonisten: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten, BMI: Body-Mass-Index, Ca²⁺: Calciumion, CABG: coronary artery bypass graft, ICD: implantierbarer Kardioverter/Defibrillator, KHK: koronare Herzerkrankung, LSB: Linksschenkelblock, NOAK: neue orale Antikoagulanzen, NYHA: New York Heart Association, Parox. Nächt. Dyspnoe: paroxysmale nächtliche Dyspnoe, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI: perkutane koronare Intervention, PLT-Hemmer: Thrombozytenaggregationshemmer, RR: Blutdruckwerte nach Riva-Rocci, TIA: transitorische ischämische Attacke

Demografische Daten	Mittelwert ± SD
Alter (Jahre)	82±6 Jahre (Spannweite 50-95 Jahre)
Größe (cm)	165.5±8.8
Gewicht (kg)	74.5±14.24
BMI (kg/m ²)	27.2±4.8
systolischer RR (mmHg)	135.6±24
diastolischer RR (mmHg)	70.4±13.3
Klinische Befunde (n=618)	Anzahl n mit relativer Häufigkeit (%)
NYHA Klassen	
I	4 (0.6)
II	109 (17.6)
III	415 (67.2)
IV	52 (8.4)
Anamnese und Untersuchung	
Belastungsdyspnoe	574 (92.9)
Ruhedyspnoe	85 (13.8)
Parox. nächtliche Dyspnoe	54 (8.7)
Orthopnoe	9 (1.5)
AP-Beschwerden	185 (29.9)
Ödeme	334 (54.0)
Synkope	122 (19.7)
Halsvenenstauung	18 (2.9)
Pulmonale Rasselgeräusche	145 (23.5)
Röntgen	
Lungenstauung	72 (11.7)
Lungenödem	8 (1.3)
Pleuraerguß	111 (18)
Kardiomegalie	255 (41.3)
Komorbiditäten	
Raucher/Ex-Raucher	110 (17.8)
Fettleibigkeit	145 (23.5)
Hypertension	509 (82.4)
Diabetes mellitus	216 (35.0)
Dyslipidämie	387 (62.6)

pAVK	74 (12.0)
Chronische respiratorische Erkrankung	142 (23.0)
Renale Dysfunktion	365 (59.1)
Apoplex/TIA	104 (16.8)
KHK	326 (52.8)
Stattehabter Myokardinfarkt	75 (12.1)
Stattehabte PCI	185 (29.9)
Stattehabte CABG	71 (11.5)
Bekanntes Vorhofflimmern	261 (42.2)
Maligne Erkrankung	128 (20.7)
Kompletter/inkompletter LSB	49/105 (7.9/17.0)
ICD/Schrittmacherimplantation	82 (13.3)
Medikamenteneinnahme (n=617)	
AA Klasse I	0 (0)
ACE-Hemmer	298 (48.2)
Aldosteronantagonisten	98 (15.9)
Allopurinol	103 (16.7)
Amiodaron	17 (2.8)
Andere Antikoagulantien (z.B. NOAK)	222 (35.9)
Andere Diuretika	4 (0.6)
Andere Lipidsenker (z.B. Fibrate)	19 (3.1)
Andere PLT-Hemmer (z.B. Clopidogrel)	69 (11.2)
Antidepressiva	87 (14.1)
ASS	323 (52.3)
AT1-Antagonisten	146 (23.6)
Betablocker	453 (73.3)
Ca ²⁺ -Antagonisten	148 (23.9)
Herzglykoside	99 (16)
Insulin	74 (12)
Orale Antidiabetika	104 (16.8)
Schleifendiuretika	495 (80.1)
Statine	338 (54.7)
Thiazididiuretika	86 (13.9)
Thyroxin	130 (21)
Vitamin K-Antagonisten	130 (21)

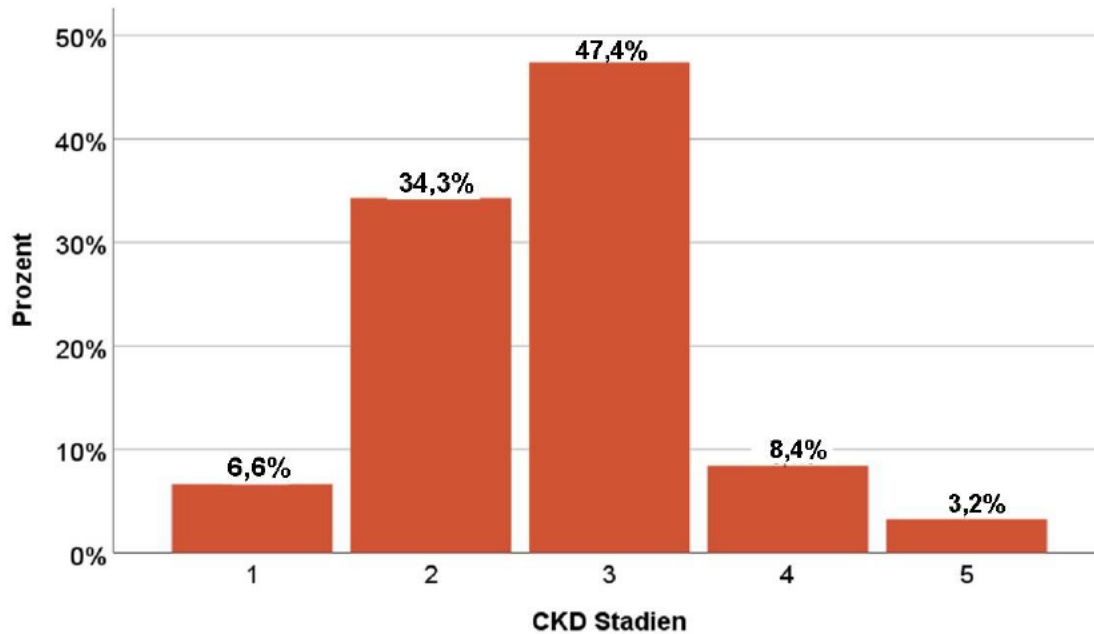


Abbildung 11, Verteilung auf die CKD Stadien. Etwa die Hälfte des Patientenkollektiv gehört dem CKD-Stadium 3 an. Die Einteilung erfolgt nach der eGFR CKD-EPI (ml/min/1.73m²): >90: Stadium 1, 60-89: Stadium 2, 30-59: Stadium 3, 15-29: Stadium 4, <15: Stadium 5

Bei der Auswertung der Labordaten des gesamten Patientenkollektivs war auffällig, dass das high-sensitive Troponin (36,2 pg/ml bei einem Normbereich von 0-14 pg/ml) und der Kreatininwert erhöht war (1,19 mg/dl bei einem Normbereich von 0 bis 1,17 mg/dl). Die eGFR mit 55 ml/min/1,73m² (Normbereich > 90 ml/min/1,73m²), der Hämatokrit mit 37% (Normbereich 42-50%) und das Hämoglobin mit 12,3 g/dl (Normbereich 14-18 g/dl) waren erniedrigt. Weitere Parameter sowie ihre Normbereiche finden sich in Tabelle 7.

Tabelle 7, Labormediane der PatientInnen mit Normwerten. CK: Creatinkinase, cTroponin: kardiales Troponin, eGFR: geschätzte glomäre Filtrationsleistung, GGT: Gamma-Glutamyltransferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, HDL: High-Density-Lipoprotein, hs Troponin: high-sensitive Troponin, LDL: Low-Density-Lipoprotein, NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide, PTT: partielle Thromboplastinzeit

Laborparameter	Normbereich	Median (IQR)
Albumin (g/dl)	3.5-5.5	4.2 (4.0-4.4)
Alkalische Phosphatase (U/l)	40-130	75 (61-94)
Cholesterin (mg/dl)	130-220	182 (152-214)
CK gesamt (U/l)	0-190	64.5 (45-103)
C-reaktives Protein (mg/dl)	0-0.5	0.40 (0.17-1.09)
cTroponin (ug/l)	0-0.03	1.85 (1.85-1.85)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	>90	55 (41-71)
Eisen (µg/dl)	59-158	70 (54-93)
Erythrozyten (n*10 ⁶ /µl)	4-6	4.14 (3.77-4.48)

GGT (U/l)	≤60	34.6 (19.7-69.9)
GOT (U/l)	≤50	24.9 (21-30)
GPT (U/l)	≤50	18.25 (14-24.9)
Hämatokrit (%)	42-50	37.1 (33.9-39.7)
Hämoglobin (g/dl)	14-18	12.3 (11.1-13.2)
Harnsäure (mg/dl)	10-50	47.7 (36.8-66.0)
Harnstoff (mg/dl)	10-50	47.8 (36.7-66)
HbA1c (%)	4.3-6.1	6 (5.6-6.7)
HbA1c (mmol/mol)	23.5-43.2	42.1 (37.7-48.6)
HDL-Cholesterin (mg/dl)	≥35	53 (43-63)
hs Troponin (µg/ml)	0-14	36.2 (26.3-59.8)
Kreatinin (mg/dl)	0-1.17	1.19 (0.94-1.50)
Lactatdehydrogenase (U/l)	≤250	223 (194-261)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	0-150	98.5 (77-125)
Leukozyten (n*1000/µl)	5-10	7 (5.97-8.22)
NT-proBNP (µg/ml)		2075 (862-6635)
PTT (s)	23-36	31 (28-35)
Thrombozyten (n*1000/µl)	150-450	220 (179-262)
Triglyceride (mg/dl)	74-172	119 (91-171)

3.1.2 Echokardiografische Daten

Die PatientInnen wiesen insgesamt höhere Werte in Bezug auf die Vermessung des linken Atriums, des Septums und der posterioren Wand auf. Weiterhin fiel auf, dass die systolische Funktion des rechten und linken Herzens vermindert waren: TAPSE (18,4±4,9mm) und MAPSE (septal 7,9±2,1mm, lateral 9,3±2,3mm). Auch die Parameter zur Beurteilung des pulmonal-arteriellen Druckes sowie einer diastolischen Dysfunktion zeigten Erhöhungen im Vergleich zu Normwerten (s. Tabelle 8). Zur Veranschaulichung der Häufigkeiten diastolischer Füllungsmuster siehe Abbildung 12.

Tabelle 8, Echowerte des Patientenkollektivs mit Normbereich. A: Spät-diastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe, AV maxPG: Maximaler Druckgradient über Aortenklappe, AV meanPG: Mittlerer Druckgradient über Aortenklappe, AV Vmax: Maximale Geschwindigkeit über Aortenklappe, AV VTI: Geschwindigkeits-Zeit-Integral über Aortenklappe, AVA: Öffnungsfläche der Aortenklappe, DT: Dezelerationszeit der E-Welle, E: Frühdiastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe, e': Frühdiastolische Elongationsgeschwindigkeit, IVSd: Diastolische interventrikuläre Septumdicke, LAA: Linksatriale Fläche, LAD: Linksatrialer Durchmesser, LAV: Linksatriales Volumen, LAVi: Linksatrialer Volumenindex, LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD: Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, LVESV: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVFS: Linksventrikuläres fractional shortening, LVMI: Linksventrikulärer Masseindex, LVOT: Linksventrikulärer Ausflusstrakt, LVOT CO: Herzzeitvolumen, LVOT max PG: Maximaler Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt, LVOT meanPG: Mittlerer Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt, LVOT SV: Schlagvolumen, LVOT Vmax: Maximale Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt, LVOT VTI: Geschwindigkeit-Zeit-Integral im linksventrikulären Ausflusstrakt, LVPWd: Diastolische Dicke der linksventrikulären posterioren Wand,

MAPSE: Mitral annular plane systolic excursion, RAA: rechtsatriale Fläche, RVD: rechtsventrikulärer Durchmesser, sPAP: Systolischer pulmonalarterieller Druck, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, TR PGmax: Maximaler Druckgradient über Trikuspidalklappe, TR Vmax: Maximale Geschwindigkeit über Trikuspidalklappe

Echoparameter	Normbereich	MW±SD, Median (IQR)
A (cm/s)	38-41	96 (71-119)
AV maxPG (mmHg)	<35	70.2 (56.1-86.8)
AV meanPG (mmHg)	<20	46.04 (36.1-57.2)
AV Vmax (m/s)	<2,6	4.2±0.7
AV VTI (cm)	18-22	102.5±22.6
AVA (cm ²)	3-4	0.99±4.06
DT (ms)	163-186	211 (159-305)
E (cm/s)	52-56	96 (74-122)
E/A	1,4-1,5	0.84 (0.65-1.5)
E/e' lateral	<13	14.8 (11.1-20.4)
E/e' septal	<15	22.8 (15.9-28.3)
e' lateral (cm/s)	>10	6.5±2.6
e' septal (cm/s)	>7	4.75±1.8
IVSd (mm)	6-11	11.8±2
LAA (cm ²)	<20	24.5±6.8
LAD (mm)	27-38	42.3±6.5
LAV (ml)	22-52	76 (59-99)
LAVi (ml/m ²)	16-28	41.9 (32.5-53.3)
LVEDD (mm)	38-58	47.5±7.6
LVEDV (ml)	46-150	77 (59-101)
LVEF (%)	52-74	57.4±12.6
LVESD (mm)	22-40	33.9±8.5
LVESV (ml)	14-61	31 (21-48)
LVFS (%)	25-45	29.4±10.5
LVMi (g/m ²)	44-102	111 (90-135)
LVOT (mm)	16-24	21.9±1.4
LVOT CO (l/min)	4-8	5.6±1.8
LVOT maxPG (mmHg)		2.8 (2.1-3.7)
LVOT meanPG (mmHg)		1.86±0.78
LVOT SV (ml)	60-120	77 (65-91)
LVOT Vmax (m/s)		0.84±0.17
LVOT VTI (cm)	18-22	20.9±5.1
LVPWd (mm)	6-11	11.4±1.9
MAPSE lateral (mm)	>10	9.3±2.3
MAPSE septal (mm)	>10	7.9±2.1
RAA (cm ²)	16-19	16.8 (13.1-21.4)
RVD_basal (mm)	25-41	36.8±7
RVD_mid (mm)	19-35	27.7±6.6
sPAP (mmHg)	15-28	39.5 (32.2-48.7)
TAPSE (mm)	20,5-27,5	18.4±4.9
TR PGmax (mmHg)		34.2 (26.7-42.5)
TR Vmax (m/s)	≤ 2,8	2.9±0.57

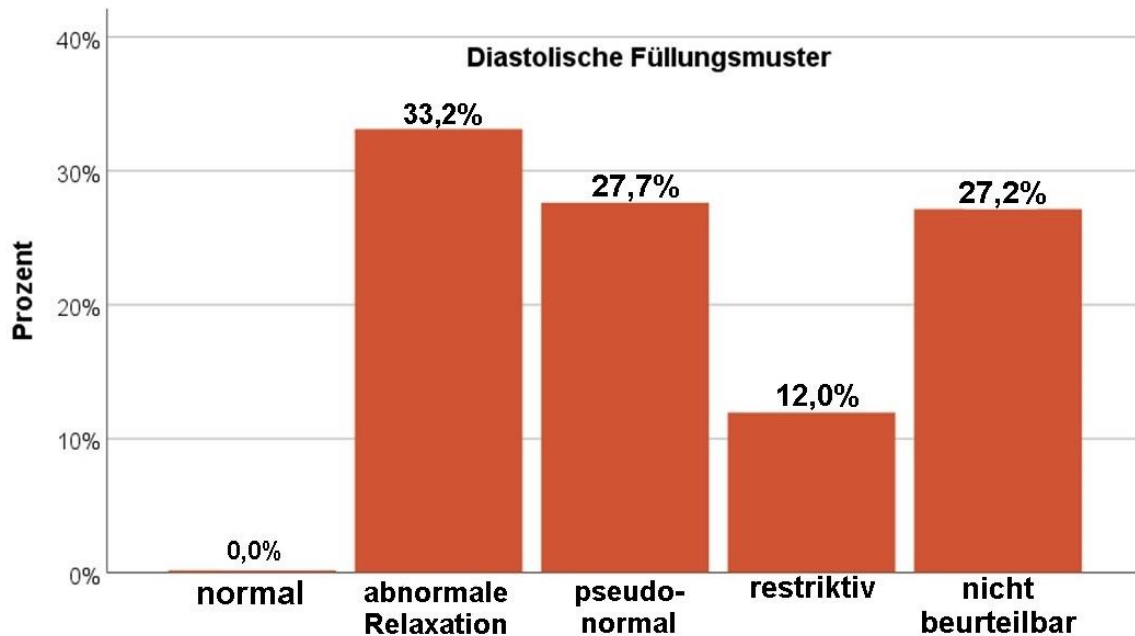


Abbildung 12, Häufigkeiten diastolischer Füllungsmuster. Bei der Mehrheit konnte eine abnormale Relaxation festgestellt werden.

3.2 Auswertung der Gesamtmortalität

Die mediane Follow-up-Dauer betrug 24 Monate (IQR 12-42 Monate). Die Gesamtmortalität lag bei 45,1% (n=279) bei einem mittleren Überleben von 51 Monaten (95% KI [48;55]) post TAVI.

Für die folgenden Datenanalysen wurde das Patientenkollektiv jeweils in zwei Gruppen (Überlebende und Verstorbene) eingeteilt und die Parameter bezüglich eines signifikanten Unterschiedes zwischen ihnen verglichen. Es wurden die Baselinedaten herangezogen.

3.2.1 Klinische Daten

Bezüglich der allgemeinen Charakteristika der beiden Gruppen fiel auf, dass signifikante Unterschiede in Bezug auf den BMI, das Gewicht, den systolischen Blutdruck, den EuroScore II und den Zugangsweg des TAVI-Verfahrens bestehen. Während bei den Verstorbenen der BMI ($26,7 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ vs. $27,6 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$, $p=0,013$), das Gewicht ($73,0 \pm 14,6 \text{ kg}$ vs. $75,8 \pm 13,8$, $p=0,016$) und der systolische Blutdruck ($132 \pm 21,3 \text{ mmHg}$ vs. $138 \pm 25,4$, $p=0,004$) erniedrigt waren, fand sich beim EuroScore II mit 5,4% eine Erhöhung (vs. 4,8%, $p=0,005$). Bezüglich des Zugangsweges konnte bei den lebenden PatientInnen signifikant häufiger ein transfemoraler Zugang verzeichnet werden

($p < 0,001$). Von den 385 transfemorale Zugängen verstarben 114 (40,9%), von den 233 transapikale Zugängen verstarben 165 (59,1%). Die verstorbenen PatientInnen beklagten häufiger subjektiv Ruhedyspnoe ($p = 0,001$) und Orthopnoe ($p = 0,008$); in den klinischen Untersuchungen wurden häufiger pulmonale Rasselgeräusche ($p = 0,001$), Pleuraergüsse ($p < 0,001$), Kardiomegalien ($p = 0,003$) und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ($p = 0,032$) diagnostiziert (s. Tabelle 9).

Tabelle 9, Vergleich der Überlebenden und Verstorbenen bezüglich Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme. Angabe Mittelwert \pm SD oder Anzahl (n) mit Prozentwert (%). AA Klasse I: Antiarrhythmika Klasse I, ACE-Hemmer: Angiotensin converting enzyme-Hemmer, AP: Angina pectoris, ASS: Acetylsalicylsäure, AT1-Antagonisten: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten, BMI: Body-Mass-Index, Ca²⁺: Calciumion, CABG: coronary artery bypass graft, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, ICD: implantierbarer Kardioverter/Defibrillator, KHK: koronare Herzerkrankung, LSB: Linksschenkelblock, NOAK: neue orale Antikoagulanzen, NYHA: New York Heart Association, Parox. Nächt. Dyspnoe: paroxysmale nächtliche Dyspnoe, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI: perkutane koronare Intervention, PLT-Hemmer: Thrombozytenaggregationshemmer, RR: Blutdruckwerte nach Riva-Rocci, TIA: transitorische ischämische Attacke

Parameter	Überlebende (n=339)	Verstorbene (n=279)	p-Wert
Allgemeines			
Alter (Jahre)	82 \pm 5	82 \pm 6	0.832
Männlich [n (%)]	166 (49.0)	125 (44.8)	0.302
BMI (kg/m ²)	27.6 \pm 4.8	26.7 \pm 4.7	0.013
Größe (cm)	165.6 \pm 8.7	165.3 \pm 8.9	0.675
Gewicht (kg)	75.8 \pm 13.8	73.0 \pm 14.6	0.016
RR syst. (mmHg)	138 \pm 25.4	132 \pm 21.3	0.004
RR diast. (mmHg)	70.2 \pm 13.4	70.8 \pm 13.2	0.648
NYHA Klassen III-IV	231 (68.1)	197 (70.6)	0.508
EuroSCORE II (%)	4.8 (3.0-7.8)	5.4 (3.5-10.4)	0.005
TAVI Zugang [n (%)]			<0.001
transfemoral	271 (79.9)	114 (40.9)	
transapikal	68 (20.1)	165 (59.1)	
Anamnese [n (%)]			
Belastungsdyspnoe	321 (94.7)	253 (90.7)	0.054
Ruhedyspnoe	33 (9.7)	52 (18.6)	0.001
Parox. Nächt. Dyspnoe	28 (8.3)	26 (9.3)	0.643
Orthopnoe	1 (0.3)	8 (2.9)	0.008
AP-Beschwerden	102 (30.1)	83 (29.7)	0.927
Ödeme	178 (52.5)	156 (55.9)	0.398
Synkope	60 (17.7)	62 (22.2)	0.160
Halsvenenstauung	6 (1.8)	12 (4.3)	0.063
Pulmo. Rasselgeräusche	62 (18.3)	83 (29.7)	0.001
Röntgen [n (%)]			
Lungenstauung	35 (10.3)	37 (13.3)	0.257
Lungenödem	2 (0.6)	6 (2.2)	0.088
Pleuraerguss	43 (12.7)	68 (24.4)	<0.001

Kardiomegalie	122 (36.0)	133 (47.7)	0.003
Komorbiditäten [n (%)]			
Raucher/Ex-Raucher	54 (15.9)	56 (20.1)	0.339
Fettleibigkeit	87 (25.7)	58 (20.8)	0.155
Hypertension	277 (81.7)	232 (83.2)	0.639
Diabetes mellitus	116 (34.2)	100 (35.8)	0.673
Dyslipidämie	224 (66.1)	163 (58.4)	0.050
pAVK	32 (9.4)	42 (15.1)	0.032
Chron. respiratorische Erkrankung	72 (21.2)	70 (25.1)	0.257
Renale Dysfunction	192 (56.6)	173 (62.0)	0.177
Apoplex, TIA	56 (16.5)	48 (17.2)	0.346
KHK	168 (49.6)	158 (56.6)	0.080
Stattgehabter Myokardinfarkt	35 (10.3)	40 (14.3)	0.128
Stattgehabte PCI	105 (31.0)	80 (28.7)	0.534
Stattgehabte CABG	35 (10.3)	36 (12.9)	0.317
Bekanntes Vorhofflimmern	134 (39.5)	127 (45.5)	0.133
Maligne Erkrankung	71 (20.9)	57 (20.4)	0.875
Komplettes/inkomplettes LSB	27(8)/50(14.7)	22(8)/55(20)	0.9/0.1
ICD oder Schrittmacherimplantation	50 (14.7)	32 (11.5)	0.232
Medikamente [n (%)]			
ACE-Hemmer	170 (50.3)	128 (45.9)	0.274
Aldosteronantagonisten	55 (16.3)	43 (15.4)	0.771
Allopurinol	40 (11.8)	63 (22.6)	<0.001
Amiodaron	6 (1.8)	11 (3.9)	0.100
Andere Diuretika	4 (1.2)	0	0.068
Andere Lipidsenker (z.B. Fibrate)	10 (3)	9 (3.2)	0.848
Antidepressiva	48 (14.2)	39 (14)	0.937
Antikoagulantien	156 (46.2)	128 (45.9)	0.945
AT1-Antagonisten	88 (26)	58 (20.8)	0.127
Betablocker	252 (74.6)	201 (72)	0.482
Ca ²⁺ -Antagonisten	83 (24.6)	65 (23.3)	0.716
Herzglykoside	45 (13.3)	54 (19.4)	0.042
Insulin	37 (10.9)	37 (13.3)	0.378
Orale Antidiabetika	60 (17.8)	44 (15.8)	0.513
Schleifendiuretika	259 (76.6)	236 (84.6)	0.013
Statine	197 (58.3)	141 (50.5)	0.054
Thiaziddiuretika	49 (14.5)	37(13.3)	0.659
Thrombozytenaggregationshemmer	196 (58.0)	152 (54.5)	0.382
Thyroxin	76 (22.5)	54 (19.4)	0.343

Die verstorbenen PatientInnen nahmen häufiger Herzglykoside ($p=0,042$), Allopurinol ($p<0,001$) und Schleifendiuretika ($p=0,013$) ein. Die Auswertung der Labordaten ergab eine signifikante Erhöhung bei den Verstorbenen bezüglich Harnsäure ($p=0,009$), Harnstoff ($p=0,009$), C-reaktives Protein ($p<0,001$), PTT ($p=0,018$), alkalische

Phosphatase (p=0,005) und NT-proBNP (p=0,005). Hingegen fand sich bei ihnen eine Erniedrigung der eGFR (p=0,048), des Hämoglobins (p=0,007), des Albumins (p<0,001) und der CK gesamt (p<0,001), siehe hierfür Tabelle 10.

Tabelle 10, Vergleich der Labormediane zwischen den Überlebenden und Verstorbenen. Alkal. Phosphatase: alkalische Phosphatase, CK: Creatinkinase, eGFR: geschätzte glomäre Filtrationsleistung, GGT: Gamma-Glutamyltransferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, HDL: High-Density-Lipoprotein, hs Troponin: high-sensitive Troponin, LDL: Low-Density-Lipoprotein, NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide, PTT: partielle Thromboplastinzeit

Laborparameter	Überlebende (n=339)	Verstorbene (n=279)	p-Wert
Albumin (g/dl)	4.3 (4.1-4.5)	4.1 (3.9-4.3)	<0.001
Alkal. Phosphatase (U/l)	72 (59-89)	79 (63-100)	0.005
Cholesterin (mg/dl)	183 (148-216)	181.5(157-212)	0.924
CK gesamt (U/l)	72.5 (51-118)	57(40.8-82)	<0.001
C-reaktives Protein (mg/dl)	0.32 (0.14-0.82)	0.53 (0.22-1.32)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	57 (42-72)	52 (38-69)	0.048
Eisen (µg/dl)	72 (56-95)	68 (50-90)	0.018
Erythrozyten (n*10 ⁶ /µl)	4.16 (3.8-8.2)	4.1 (3.8-4.4)	0.293
GGT (U/l)	32.9 (19-65)	37.2 (20.9-75)	0.105
GOT (U/l)	25 (21-30)	24.6 (21-30.3)	0.820
GPT (U/l)	18 (14-25)	18.5 (13.8-24.8)	0.770
Hämatokrit (%)	37.4 (34-40)	36.8 (33.6-39.2)	0.167
Hämoglobin (g/dl)	12.5 (11.2-13.4)	12.0 (10.8-13.1)	0.007
Harnsäure (mg/dl)	46.6 (35.4-62.6)	50.2 (38.0-73.3)	0.009
Harnstoff (mg/dl)	46.6 (35.4-62.6)	50.2 (38-73.3)	0.009
HbA1c (%)	6 (5.5-6.5)	6.1 (5.7-6.8)	0.092
HbA1c (mmol/mol)	41 (36.6-47.8)	43.2(37.7-50.8)	0.102
HDL-Cholesterin (mg/dl)	53 (43-62)	51 (42-63)	0.388
hs Troponin(µg/ml)	34.7 (19-57.6)	39.2(26.5-83)	0.452
Kreatinin (mg/dl)	1.17 (0.96-1.42)	1.20 (0.90-1.60)	0.173
Lactatdehydrogenase (U/l)	222 (193-254)	228.5(195.8-268.3)	0.112
LDL-Cholesterin (mg/dl)	98.5 (74-127)	98.5 (81.75-121.3)	0.590
Leukozyten (n*1000/µl)	7 (6.1-8.2)	6.9 (5.9-8.5)	0.616
NT-proBNP (µg/ml)	1605 (569.7-4668)	3644 (1220-11928)	0.005
PTT (s)	31 (28-35)	32 (29-36)	0.018
Thrombozyten (n*1000/µl)	221 (179-264)	217 (178-257)	0.466
Triglyceride (mg/dl)	123.5(94-172.)	110 (87-169.5)	0.050

3.2.2 Echokardiografische Daten

Bei den Vermessungen des linken Ventrikels zeigten die Herzmuskelwände der verstorbenen PatientInnen eine signifikante Verdickung (IVSd 12,1±2,1mm vs. 11,6±2,0mm, p=0.001; LVPWd 11,6±2,0mm vs. 11,1±1,8mm, p<0,001); der Masseindex

war erhöht (LVMI 118 ± 36 g/m² vs. 112 ± 33 g/m², $p=0,035$). Auch der linksatriale Durchmesser, Fläche und Volumen waren bei ihnen vergrößert (s. Tabelle 11).

Beim Vergleich der linksventrikulären und rechtsventrikulären longitudinalen Funktion fiel jeweils bei den Verstorbenen eine signifikante Verminderung auf: laterale MAPSE $9,0 \pm 2,2$ mm vs. $9,5 \pm 2,3$, $p=0,025$; septale MAPSE $7,4 \pm 2,0$ mm vs. $8,3 \pm 2,0$ mm, $p < 0,001$; TAPSE $17,5 \pm 4,4$ mm vs. $19,1 \pm 5,1$ mm, $p < 0,001$.

Die Variablen zur Beurteilung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels ließen den Schluss zu, dass vor allem das Verhältnis E/e' septal von Bedeutung war. Hier zeigten die verstorbenen PatientInnen eine signifikante Erhöhung (E/e' septal 25 ± 11 vs. 21 ± 9 , $p < 0,001$). Signifikanz zeigte sich auch bei der Graduierung hinsichtlich einer diastolischen Dysfunktion ($p=0,015$). Genaue Angaben zum Vergleich des Kollektivs findet sich in Abbildung 13.

Bezüglich der Parameter des rechten Herzens fand sich in der Gruppe der Verstorbenen eine signifikante Vergrößerung der Fläche des rechten Atriums (RAA 18 ± 7 cm² vs. 17 ± 6 cm², $p=0,030$) sowie des systolischen Pulmonalarteriendruckes (sPAP 43 ± 14 mmHg vs. 40 ± 13 mmHg, $p=0,003$), siehe Tabelle 11.

Tabelle 11, Vergleich der Mittelwerte der Echodaten zwischen Lebenden und Verstorbenen. A: Spätdiastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe, AV Pmax: Maximaler Druckgradient über Aortenklappe, AV Pmean: Mittlerer Druckgradient über Aortenklappe, AV Vmax: Maximale Geschwindigkeit über Aortenklappe, AV VTI: Geschwindigkeits-Zeit-Integral über Aortenklappe, AVA: Öffnungsfläche der Aortenklappe, AVA Vmax: maximale Geschwindigkeit über Aortenklappe, AVA VTI: Geschwindigkeit-Zeit-Integral über Aortenklappe, AVAi: indexierte Aortenklappenöffnungsfläche, DT: Dezelerationszeit der E-Welle, E: Frühdiastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe, e': Frühdiastolische Elongationsgeschwindigkeit, IVSd: Diastolische interventrikuläre Septumstärke, LAA: Linksatriale Fläche, LAD: Linksatrialer Durchmesser, LAV: Linksatriales Volumen, LAVi: Linksatrialer Volumenindex, LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD: Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, LVESV: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVFS: Linksventrikuläres fractional shortening, LVMI: Linksventrikulärer Masseindex, LVOT: Linksventrikulärer Ausflusstrakt, LVOT CO: Herzzeitvolumen, LVOT maxPG: Maximaler Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt, LVOT meanPG: Mittlerer Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt, LVOT SV: Schlagvolumen, LVOT Vmax: Maximale Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt, LVOT VTI: Geschwindigkeit-Zeit-Integral im linksventrikulären Ausflusstrakt, LVPWd: Diastolische Dicke der linksventrikulären posterioren Wand, MAPSE: Mitral annular plane systolic excursion, RAA: rechtsatriale Fläche, RVD: rechtsventrikulärer Durchmesser, sPAP: Systolischer pulmonalarterieller Druck, SVi: indexiertes Schlagvolumen, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, TR PGmax: Maximaler Druckgradient über Trikuspidalklappe, TR Vmax: Maximale Geschwindigkeit über Trikuspidalklappe

Echoparameter	Überlebende (n=339)	Verstorbene (n=279)	p-Wert
A (cm/s)	96.6±33.5	94±37	0.454
AV Pmax (mmHg)	73±22.5	75.5±51	0.457
AV Pmean (mmHg)	48±15	47±17	0.501
AV Vmax (m/s)	4.2±0.6	4.2±0.7	0.616
AV VTI (cm)	103±22	102±24	0.405
AVA Vmax (cm ²)	0.97±3.7	1±4.5	0.895
AVA_VTI (cm ²)	0.79±0.18	0.76±0.20	0.094
AVAi (cm ² /m ²)	0.43±0.10	0.43±0.11	0.529
Diastolische Dysfunktion			0.015
mild	142 (41.9)	92 (33.0)	
moderat	166 (49.0)	144 (51.6)	
schwer	31 (9.1)	43 (15.4)	
DT (ms)	243±116	235±112	0.329
E (cm/s)	94±32	106±36	<0.001
e' lateral (cm/s)	6.4±2.5	6.8±2.8	0.134
e' septal (cm/s)	4.9±1.8	4.5±1.7	0.009
E/A	1.10±0.75	1.34±0.90	0.004
E/e' lateral	17±9	18±10	0.119
E/e' septal	21±9	25±11	<0.001
IVSd (mm)	11.6±2.0	12.1±2.1	0.001
LAA (cm ²)	23.8±6.6	25.5±6.9	0.002
LAD (mm)	41.3±6.4	43.5±6.5	<0,001
LAV Mod 4 cham (ml)	78±33	85±35	0.019
LAVi (ml/m ²)	43±17	47±19	0.003
LVEDD (mm)	48±8	47±8	0.133
LVEDV (ml)	86±35	80±35	0.047
LVEF (%)	57.7±13.3	56.9±11.7	0.454
LVEF ≥50%	258 (76.1)	215 (77.1)	0.664
LVEF 41-49%	41 (12.1)	37 (13.3)	
LVEF ≤40%	40 (11.8)	27 (9.7)	
LVESD (mm)	34±8	33±8	0.088
LVESV (ml)	39±27	36±23	0.157
LVFS(%)	29±11	30±10	0.316
LVMi (g/m ²)	112±33	118±36	0.035
LVOT (mm)	22.0±1.4	21.7±1.4	0.087
LVOT CO (l/min)	5.7±1.9	5.6±1.7	0.344
LVOT maxPG (mmHg)	3±1.14	2.9±1.2	0.108
LVOT meanPG(mmHg)	1.9±0.8	1.8±0.8	0.061
LVOT SV (ml)	80±19	76±21	0.008
LVOT Vmax (m/s)	0.85±0.17	0.83±0.17	0.077
LVOT VTI (cm)	21.3±5	20.5±5.2	0.045
LVPWd (mm)	11.1±1.8	11.6±2.0	<0.001
MAPSE lateral (mm)	9.5±2.3	9.0±2.2	0.025
MAPSE septal (mm)	8.3±2.0	7.4±2.0	<0.001
RAA (cm ²)	17±6	18±7	0.030
RVD basal (mm)	37±7	36±7	0.350
RVD mid (mm)	28±7	27±6	0.421
sPAP (mmHg)	40±13	43±14	0.003
SVi (ml/m ²)	44±10	43±11	0.089

TAPSE (mm)	19.1±5.1	17.5±4.4	<0.001
TR PGmax (mmHg)	34.3±12.8	37.5±14	0.004
TR Vmax (m/s)	2.87±0.56	3.01±0.58	0.005

3.3 Kurzzeitüberleben (30-Tage-Mortalität)

3.3.1 Klinische Daten

Die 30-Tage-Mortalität lag wie bereits beschrieben bei 5,2%, d.h. 586 PatientInnen lebten 30 Tage nach dem TAVI-Verfahren, während 32 bereits verstorben waren.

Im Vergleich der klinischen Daten fiel auf, dass der BMI und das Gewicht bei der Gruppe der Verstorbenen eine signifikante Erniedrigung zeigten: BMI 24,4±4,8kg/m² vs. 27,3±4,7 kg/m², p=0,001 und Gewicht 67±17 kg vs. 75±14 kg, p=0,003. Diese präsentierten in der körperlichen Untersuchung häufiger eine Halsvenenstauung (p=0,001) und Pleuraergüsse (p=0,013), siehe Tabelle 12.

Anders als bei der Analyse der Gesamtmortalität zeigte sich beim Vergleich der Verstorbenen und Überlebenden nach 30 Tagen, dass eine Amiodaroneinnahme bei den verstorbenen PatientInnen signifikant häufiger zu verzeichnen war (12,5% (n=4/32) vs. 2,2% (n=13/586), p=0,009), siehe Tabelle 12.

Tabelle 12, Vergleich der Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme zwischen Lebenden und Verstorbenen 30 Tage nach TAVI. Angabe Mittelwert±SD oder Anzahl (n) mit Prozentwert (%). AA Klasse I: Antiarrhythmika Klasse I, ACE-Hemmer: Angiotensin converting enzyme-Hemmer, AP: Angina pectoris, ASS: Acetylsalicylsäure, AT1-Antagonisten: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten, BMI: Body-Mass-Index, Ca²⁺: Calciumion, CABG: coronary artery bypass graft, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, ICD: implantierbarer Kardioverter/Defibrillator, KHK: koronare Herzerkrankung, LSB: Linksschenkelblock, NOAK: neue orale Antikoagulanzen, NYHA: New York Heart Association, Parox. Nächt. Dyspnoe: paroxysmale nächtliche Dyspnoe, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI: perkutane koronare Intervention, PLT-Hemmer: Thrombozytenaggregationshemmer, RR: Blutdruckwerte nach Riva-Rocci, TIA: transitorische ischämische Attacke

Parameter	30-Tage-Überlebende (n=586)	30-Tage-Verstorbene (n=32)	p-Wert
Allgemeines			
Alter (Jahre)	82±6	82±6	0.525
Männlich [n (%)]	279 (47.6)	12 (37.5)	0.265
BMI (kg/m ²)	27.3±4.7	24.4±4.8	0.001
Größe (cm)	165.5±8.7	165.3±10.4	0.923
Gewicht (kg)	75±14	67±17	0.003
RR syst. (mmHg)	135.8±24	132.6±28	0.568
RR diast. (mmHg)	70.5±13.3	68±13.4	0.386
NYHA class III-IV [n (%)]	408 (69.6)	20 (62.5)	0.395

EuroSCORE II (%)	5.0 (3.2-8.8)	5.5 (4.0-9.7)	0.119
TAVI Zugang [n (%)]			0.065
transfemoral	370 (63.1)	15 (46.9)	
transapical	216 (36.9)	17 (53.1)	
Anamnese [n (%)]			
Belastungsdyspnoe	546 (93.2)	28 (87.5)	0.224
Ruhedyspnoe	79 (13.5)	6 (18.8)	0.399
Parox. Nächt. Dyspnoe	51 (8.7)	3 (9.4)	0.896
Orthopnoe	8 (1.4)	1 (3.1)	0.418
AP-Beschwerden	179 (30.5)	6 (18.8)	0.156
Ödeme	320 (54.6)	14 (43.8)	0.230
Synkope	116 (19.8)	6 (18.8)	0.885
Halsvenenstauung	14 (2.4)	4 (12.5)	0.001
Pulmonale Rasselgeräusche	137 (23.4)	8 (25)	0.833
Röntgen [n (%)]			
Lungenstauung	67 (11.4)	5 (15.6)	0.472
Lungenödem	7 (1.2)	1 (3.1)	0.347
Pleuraerguss	100 (17.1)	11 (34.4)	0.013
Kardiomegalie	243 (41.5)	12 (37.5)	0.657
Komorbiditäten [n (%)]			
Raucher/Ex-Raucher	104 (17.7)	6 (18.8)	0.954
Fettleibigkeit	142 (24.2)	3 (9.4)	0.053
Hypertension	485 (82.8)	24 (75.0)	0.262
Diabetes mellitus	204 (34.8)	12 (37.5)	0.756
Dyslipidämie	368 (62.8)	19 (59.4)	0.697
pAVK	69 (11.8)	5 (15.6)	0.493
Chronische respiratorische Erkrankung	135 (23.0)	7 (21.9)	0.879
Renale Dysfunktion	344 (58.7)	21 (65.6)	0.438
Apoplex, TIA	98 (16.7)	6 (18.8)	0.882
KHK	306 (52.2)	20 (62.5)	0.257
Stattgehabter Myokardinfarkt	72 (12.3)	3 (9.4)	0.623
Stattgehabte PCI	173 (29.5)	12 (37.5)	0.337
Stattgehabte CABG	68 (11.6)	3 (9.4)	0.700
Bekanntes Vorhofflimmern	245 (41.8)	16 (50.0)	0.361
Maligne Erkrankung	122 (20.8)	6 (18.8)	0.779
Kompletter/ inkompletter LSB	48(8.2)/ 100(17.1)	1(3.1)/ 5(15.6)	0.302/ 0.830
ICD oder Schrittmacherimplantation	79 (13.5)	3 (9.4)	0.505
Medikamente [n (%)]			
ACE-Hemmer	282 (48.2)	16 (50)	0.843
Aldosteronantagonisten	96 (16.4)	2 (6.3)	0.126
Allopurinol	96 (16.4)	7 (21.9)	0.420
Amiodaron	13 (2.2)	4 (12.5)	0.009
Andere Diuretika	4 (0.7)	0 (0)	0.639
Andere Lipidsenker (z.B. Fibrate)	19 (3.2)	0 (0)	0.300

Antidepressiva	80 (13.7)	7 (21.9)	0.194
Antikoagulantien	267 (45.6)	17 (53.1)	0.408
AT1-Antagonisten	143 (24.4)	3 (9.4)	0.051
Betablocker	429 (73.3)	24 (75)	0.835
Ca ²⁺ -Antagonisten	138 (23.6)	10 (31.3)	0.323
Herzglykoside	94 (16.1)	5 (15.6)	0.947
Insulin	69 (11.8)	5 (15.6)	0.516
Orale Antidiabetika	96 (16.4)	8 (25)	0.206
Schleifendiuretika	468 (80)	27 (84.4)	0.545
Statine	324 (55.4)	14 (43.8)	0.198
Thiaziddiuretika	81 (13.8)	5 (15.6)	0.777
Thrombozytenaggregationshemmer	334 (57.1)	14 (43.8)	0.138
Thyroxin	125 (21.4)	5 (15.6)	0.438

Das Labor betreffend verblieben Albumin ($p < 0,001$), CK gesamt ($p = 0,018$) und Hämoglobin ($p = 0,042$) signifikant verringert bei den Verstorbenen; alkalische Phosphatase ($p = 0,005$), C-reaktives Protein ($p < 0,001$), Lactatdehydrogenase ($p = 0,022$) sowie die PTT ($p = 0,034$) erhöht, Tabelle 13.

Tabelle 13, Vergleich der Labormediane zwischen den Lebenden und Verstorbenen 30 Tage nach TAVI. CK: Creatinkinase, eGFR: geschätzte glomäre Filtrationsleistung, GGT: Gamma-Glutamyltransferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, HDL: High-Density-Lipoprotein, hs Troponin: high-sensitive Troponin, LDL: Low-Density-Lipoprotein, NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide, PTT: partielle Thromboplastinzeit

Laborparameter	30-Tage-Überlebende (n=586)	30-Tage-Verstorbene (n=32)	p-Wert
Albumin (g/dl)	4.2 (4.0-4.4)	3.8 (3.7-4.3)	<0.001
Alkalische Phosphatase (U/l)	74 (61-93)	89 (72-132)	0.005
Cholesterin (mg/dl)	182 (151-214)	186.5 (160-214)	0.624
CK gesamt (U/l)	66 (45-104)	53 (37-71)	0.018
C-reaktives Protein (mg/dl)	0.38 (0.15-1.02)	1.23 (0.52-1.53)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	56 (41-71)	49 (29-62)	0.125
Eisen (µg/dl)	70 (54-93)	56 (45.5-95)	0.293
Erythrozyten (n*10 ⁶ /µl)	4.15 (3.8-4.5)	3.9 (3.5-4.4)	0.052
GGT (U/l)	34 (19.6-69)	53.2 (21.2-142.3)	0.091
GOT (U/l)	24.9 (21-30)	24.7 (18-29)	0.622
GPT (U/l)	18.5 (14-25)	15.2 (11.3-21.8)	0.076
Hämatokrit (%)	37.2 (33.9-39.8)	35.4 (32.6-39.1)	0.108
Hämoglobin (g/dl)	12.3 (11.2-13.3)	11.5 (10.4-12.7)	0.042
Harnsäure (mg/dl)	47.7 (36.7-65.7)	49.9 (36.8-73.4)	0.679
Harnstoff (mg/dl)	47.7 (36.7-65.8)	50 (36.8-73.5)	0.679
HbA1c (%)	6 (5.6-6.7)	5.9 (5.7-6.6)	0.714

HbA1c (mmol/mol)	42.1 (37.4-48.6)	41 (38.8-49.7)	0.930
HDL-Cholesterin (mg/dl)	53 (43-62.75)	52 (36-68)	0.676
hs Troponin ($\mu\text{g/ml}$)	32.8 (25.8-55.6)	35.2 (26.1-59.6)	0.068
Kreatinin (mg/dl)	1.19 (0.94-1.50)	1.26 (0.96-1.83)	0.228
Lactatdehydrogenase (U/l)	222.5 (194-257)	249 (215-277)	0.022
LDL-Cholesterin (mg/dl)	98 (77-125)	101 (81.5-132)	0.766
Leukozyten ($n \cdot 1000/\mu\text{l}$)	7 (5.9-8.2)	7.1 (6.4-8.6)	0.455
NT-proBNP ($\mu\text{g/ml}$)	1870 (802-6626)	5511 (2576-6849)	0.098
PTT (s)	31 (28-35)	33 (30-36)	0.034
Thrombozyten ($n \cdot 1000/\mu\text{l}$)	218 (178-261)	248 (188-295)	0.067
Triglyceride (mg/dl)	119 (91-171)	120 (87-172)	0.792

3.3.2 Echokardiografische Daten

Analog zur Auswertung der Gesamtmortalität erbrachte die Vermessung der linken Atriumsfläche eine Vergrößerung bei den verstorbenen PatientInnen ($26,9 \pm 7,8 \text{ cm}^2$ vs. $24,4 \pm 6,7 \text{ cm}^2$, $p=0,046$). TAPSE und septale MAPSE waren bei dieser Gruppe signifikant geringer (TAPSE $16,2 \pm 4,1 \text{ mm}$ vs. $18,5 \pm 4,9 \text{ mm}$, $p=0,017$; septale MAPSE $7,1 \pm 1,8 \text{ mm}$ vs. $8,0 \pm 2,1 \text{ mm}$, $p=0,036$).

Der systolische Pulmonalartereindruck sPAP sowie der diastolische Parameter E/e' septal präsentierten sich ebenfalls mit der gleichen Tendenz im Vergleich zur Gesamtmortalität: beide waren bei den Verstorbenen signifikant erhöht ($p=0,005$ und $p<0,001$), siehe Tabelle 14.

Weiterhin konnten bei der diastolischen Dysfunktion deutliche Differenzen ermittelt werden ($p=0,037$). So wurden echokardiografisch 38,9% ($n=228$) der Überlebenden und 18,8% ($n=6$) der Verstorbenen mit einer milden diastolischen Dysfunktion, 11,4% ($n=67$) der Überlebenden und 21,9% ($n=7$) der Verstorbenen mit einer schweren diastolischen Dysfunktion beschrieben. Eine moderate Dysfunktion zeigte sich bei 49,7% ($n=291$) der lebenden und 59,4% ($n=19$) der verstorbenen PatientInnen (s. Abbildung 13).

Tabelle 14, Vergleich der Mittelwerte der Echodaten zwischen Lebenden und Verstorbenen 30 Tage nach TAVI. A: Spätdiastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe, DT: Dezelerationszeit der E-Welle, E: Frühdiastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe, e': Frühdiastolische Elongationsgeschwindigkeit, IVSd: Diastolische interventrikuläre Septumsdicke, LAA: Linksatriale Fläche, LAD: Linksatrialer Durchmesser, LAV: Linksatriales Volumen, LAVi: Linksatrialer Volumenindex, LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD: Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, LVESV: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVFS: Linksventrikuläres fractional shortening, LVMi: Linksventrikulärer Masseindex, LVPWd: Diastolische Dicke der linksventrikulären posterioren Wand, MAPSE: Mitral annular plane systolic excursion, RAA: rechtsatriale Fläche, RVD: rechtsventrikulärer Durchmesser, sPAP: Systolischer pulmonalarterieller Druck, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic

excursion, TR PGmax: Maximaler Druckgradient über Trikuspidalklappe, TR Vmax: Maximale Geschwindigkeit über Trikuspidalklappe

Echoparameter	30-Tage-Überlebende (n=586)	30-Tage-Verstorbene (n=32)	p-Wert
A (cm/s)	95.9±35	88.7±34.2	0.384
Diastolische Dysfunktion			0.037
mild	228 (38.9)	6 (18.8)	
moderat	291 (49.7)	19 (59.4)	
schwer	67 (11.4)	7 (21.9)	
DT (ms)	241±115	205±76	0.106
E (cm/s)	98±34	127±33	<0.001
e' lateral (cm/s)	6.5±2.5	7.1±3.9	0.457
e' septal (cm/s)	4.8±1.8	4.2±1.51	0.185
E/A	1.18±0.81	1.75±0.98	0.003
E/e' lateral	17±9	20±10	0.075
E/e' septal	22±10	31±11	<0.001
IVSd (mm)	11.8±2.0	12.4±2.7	0.131
LAA (cm ²)	24.4±6.7	26.9±7.8	0.046
LAD (mm)	42.2±6.5	44.3±7.8	0.094
LAV Mod 4 cham (ml)	80.7±34	88±7.8	0.284
LAVi (ml/m ²)	44±18	50±19	0.102
LVEDD (mm)	47±8	46±8	0.431
LVEDV (ml)	84±34.7	74.6±39.4	0.163
LVEF (%)	57.5±12.5	54.7±14.0	0.225
LVESD (mm)	34±8	31±8	0.071
LVESV (ml)	37.6±24.7	37.6±30.8	0.996
LVFS(%)	29.3±10.4	32.6±12.6	0.110
LVMi (g/m ²)	114±34	117±39	0.645
LVPWd (mm)	11.3±1.8	11.8±2.4	0.189
MAPSE lateral (mm)	9.3±2.3	8.7±2.3	0.181
MAPSE septal (mm)	8.0±2.1	7.1±1.8	0.036
RAA (cm ²)	18±6	20±7	0.134
RVD basal (mm)	37±7	36±8	0.686
RVD mid (mm)	28±7	27±7	0.487
sPAP (mmHg)	41±13	48±16	0.005
TAPSE (mm)	18.5±4.9	16.2±4.1	0.017
TR PGmax (mmHg)	35.4±13.3	42.3±15.4	0.006
TR Vmax (m/s)	2.92±0.57	3.22±0.58	0.006

3.4 Langzeitüberleben (12-Monats-Mortalität)

3.4.1 Klinische Daten

Die 12-Monats-Mortalität innerhalb des gesamten Studienkollektivs lag bei 15,4% (n=95).

Überblickend lässt sich sagen, dass auch hier nahezu dieselben Parameter signifikante Unterschiede zeigten wie bei der Auswertung des Gesamtkollektivs und des

Kurzzeitüberlebens. BMI ($p=0,022$), Gewicht ($p=0,035$) und systolischer Blutdruck ($p=0,015$) waren bei den bereits verstorbenen PatientInnen erniedrigt. Auch scheint die Art des operativen Zugangs ein Einflussfaktor zu sein ($p=0,005$). Einen transfemorale Eingriff erhielten 64,4% ($n=338$) der Überlebenden und 49,5% ($n=47$) der Verstorbenen. Transapikal wurden 35,4% ($n=185$) der Überlebenden und 50,5% ($n=48$) der Verstorbenen operiert. Erstmals zeigte sich in dieser Auswertung ein Unterschied bezüglich Lungenstauung ($p=0,006$) und bekanntem Vorhofflimmern ($p=0,014$). Diese konnten häufiger bei den gestorbenen PatientInnen festgestellt werden, während bei ihnen AP-Beschwerden (20% vs. 31,7%, $p=0,022$) seltener auftraten. Für Details siehe untenstehende Tabelle 15.

Neben einer prozentuell häufigeren Allopurinol- ($p=0,033$) sowie Amiodaroneinnahme ($p=0,003$) präsentierten sich die verstorbenen PatientInnen mit einem signifikant erhöhten Gebrauch an Antikoagulantien ($p=0,022$) sowie verringerten Gebrauch von Thrombozytenaggregationshemmern ($p=0,009$) (s. Tabelle 15).

Tabelle 15, Vergleich der Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme zwischen Lebenden und Verstorbenen 12 Monate nach TAVI. Angabe Mittelwert \pm SD oder Anzahl (n) mit Prozentwert (%). AA Klasse I: Antiarrhythmika Klasse I, ACE-Hemmer: Angiotensin converting enzyme-Hemmer, AP: Angina pectoris, ASS: Acetylsalicylsäure, AT1-Antagonisten: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten, BMI: Body-Mass-Index, Ca²⁺: Calciumion, CABG: coronary artery bypass graft, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, ICD: implantierbarer Kardioverter/Defibrillator, KHK: koronare Herzerkrankung, LSB: Linksschenkelblock, NOAK: neue orale Antikoagulantien, NYHA: New York Heart Association, Parox. Nächt. Dyspnoe: paroxysmale nächtliche Dyspnoe, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI: perkutane koronare Intervention, PLT-Hemmer: Thrombozytenaggregationshemmer, RR: Blutdruckwerte nach Riva-Rocci, TIA: transitorische ischämische Attacke

Parameter	12-Monats-Überlebende (n=523)	12-Monats-Verstorbene (n=95)	p-Wert
Allgemeines			
Alter (Jahre)	82 \pm 5	81 \pm 7	0.517
Männlich [n (%)]	256 (47.2)	35 (46.1)	0.847
BMI (kg/m ²)	27.4 \pm 4.7	26.2 \pm 4.7	0.022
Größe (cm)	165.5 \pm 8.7	165.5 \pm 9.3	0.976
Gewicht (kg)	75 \pm 14.2	72 \pm 14.2	0.035
RR systolisch (mmHg)	136.8 \pm 24.4	129.3 \pm 22.3	0.015
RR diastolisch (mmHg)	70.4 \pm 13.3	70.3 \pm 13.4	0.982
NYHA class III-IV	360 (68.8)	68 (71.6)	0.594
EuroSCORE II (%)	4.9 (3.1-8.4)	6.0 (3.6-9.8)	0.051
TAVI Zugang [n (%)]			0.005
transfemoral	338 (64.6)	47 (49.5)	
transapikal	185 (35.4)	48 (50.5)	
Anamnese [n (%)]			
Belastungsdyspnoe	487 (93.1)	87 (91.6)	0.592
Ruhedyspnoe	67 (12.8)	18 (18.9)	0.110

Parox. Nächt. Dyspnoe	44 (8.4)	10 (10.5)	0.502
Orthopnoe	6 (1.1)	3 (3.2)	0.132
AP-Beschwerden	166 (31.7)	19 (20.0)	0.022
Ödeme	287 (54.9)	47 (49.5)	0.331
Synkope	102 (19.5)	20 (21.1)	0.727
Halsvenenstauung	11 (2.1)	7 (7.4)	0.005
Pulmo. Rasselgeräusche	118 (22.6)	27 (28.4)	0.215
Röntgen [n (%)]			
Lungenstauung	53 (10.1)	19 (20.0)	0.006
Lungenödem	7 (1.3)	1 (1.1)	0.821
Pleuraerguß	77 (14.7)	34 (35.8)	0.001
Kardiomegalie	210 (40.2)	45 (47.4)	0.189
Komorbiditäten [n (%)]			
Raucher/Ex-Raucher	93 (17.8)	17 (17.9)	0.959
Fettleibigkeit	128 (24.5)	17 (17.9)	0.164
Hypertension	430 (82.2)	79 (83.2)	0.825
Diabetes mellitus	184 (35.2)	32 (33.7)	0.778
Dyslipidämie	334 (63.9)	53 (55.8)	0.135
pAVK	57 (10.9)	17 (17.9)	0.053
Chron. respiratorische Erkrankung	121 (23.1)	21 (22.1)	0.826
Renale Dysfunktion	307 (58.7)	58 (61.1)	0.668
Apoplex, TIA	89 (17)	15 (15.8)	0.614
KHK	268 (51.2)	58 (61.1)	0.078
Stattgehabter Myokardinfarkt	65 (12.4)	10 (10.5)	0.601
Stattgehabte PCI	154 (29.4)	31 (32.6)	0.547
Stattgehabte CABG	57 (10.9)	14 (14.7)	0.280
Bekanntes Vorhofflimmern	210 (40.2)	51 (53.7)	0.014
Maligne Erkrankung	107 (20.5)	21 (22.1)	0.710
Kompletter/inkompletter LSB	42(8)/87(16.6)	7(7.4)/18(18.9)	0.826/0.581
ICD oder Schrittmacherimplantation	67 (12.8)	15 (15.8)	0.431
Medikamente [n (%)]			
ACE-Hemmer	252 (48.3)	46 (48.4)	0.979
Aldosteronantagonisten	81 (15.5)	17 (17.9)	0.560
Allopurinol	80 (15.3)	23 (24.2)	0.033
Amiodaron	10 (1.9)	7 (7.4)	0.003
Andere Diuretika	4 (0.8)	0 (0)	0.392
Andere Lipidsenker (z.B. Fibrate)	18 (3.4)	1 (1.1)	0.214
Antidepressiva	71 (13.6)	16 (16.8)	0.404
Antikoagulantien	230 (44.1)	54 (56.8)	0.022
AT1-Antagonisten	130 (24.9)	16 (16.8)	0.089
Betablocker	381 (73.0)	72 (75.8)	0.570
Ca ²⁺ -Antagonisten	122 (23.4)	26 (27.4)	0.401
Herzglykoside	80 (15.3)	19 (20.0)	0.254
Insulin	62 (11.9)	12 (12.6)	0.835
Orale Antidiabetika	91 (17.4)	13 (13.7)	0.369

Schleifendiuretika	414 (79.3)	81 (85.3)	0.180
Statine	292 (55.9)	46 (48.4)	0.176
Thiaziddiuretika	76 (14.6)	10 (10.5)	0.297
Thrombozyten- aggregationshemmer	306 (58.6)	42 (44.2)	0.009
Thyroxin	114 (21.8)	16 (16.8)	0.272

Die Trends der Laborparameter blieben gegenüber der Gesamt- und 30-Tage-Mortalität weitestgehend unverändert (s. Tabelle 16). Erstmalig auffällig waren in der verstorbenen Patientengruppe ein signifikant erniedrigtes Hämatokrit ($p=0,002$) und Hämoglobin ($p<0,001$), erniedrigte Erythrozytenzahlen ($p=0,001$), ein erniedrigtes GPT ($p=0,001$) sowie erhöhtes γ GT ($p=0,009$).

Tabelle 16, Vergleich der Labormediane zwischen den Lebenden und Verstorbenen 12 Monate nach TAVI. Alkal. Phosphatase: alkalische Phosphatase, CK: Creatinkinase, eGFR: geschätzte glomäre Filtrationsleistung, GGT: Gamma-Glutamyltransferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, HDL: High-Density-Lipoprotein, hs Troponin: high-sensitive Troponin, LDL: Low-Density-Lipoprotein, NT-proBNP: N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide, PTT: partielle Thromboplastinzeit

Laborparameter	12-Monats- Überlebende (n=523)	12-Monats- Verstorbene (n=95)	p-Wert
Albumin (g/dl)	4.3 (4.1-4.5)	4.1 (3.7-4.3)	<0.001
Alkal. Phosphatase (U/l)	74 (60-91)	83 (66-107)	0.001
Cholesterin (mg/dl)	183 (151-215)	172 (152-211)	0.321
CK gesamt (U/l)	68 (47-106)	53 (36.5-73)	<0.001
C-reaktives Protein (mg/dl)	0.36 (0.15-0.94)	0.96 (0.33-1.77)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	56 (41-71)	48 (34-70)	0.125
Eisen (μ g/dl)	71 (56-94)	61 (41-90)	0.010
Erythrozyten ($n \cdot 10^6/\mu$ l)	4.18(3.81-4.51)	3.96 (3.6-4.3)	0.001
GGT (U/l)	33.4 (19.4-65.3)	43 (24.9-109.2)	0.009
GOT (U/l)	25 (21-30)	24 (20.6-29)	0.352
GPT (U/l)	19 (14.1-25)	15.1 (12.1-20)	0.001
Hämatokrit (%)	37.4 (34.1-39.9)	35.6 (32.9-38.2)	0.002
Hämoglobin (g/dl)	12.4 (11.2-13.4)	11.5 (10.4-12.5)	<0.001
Harnsäure (mg/dl)	47.6 (36.6-65.5)	50.2 (38.3-70.8)	0.461
Harnstoff (mg/dl)	47.6 (36.6-65.5)	50.2 (38.3-70.8)	0.461
HbA1c (%)	6 (5.6-6.6)	5.9 (5.6-6.8)	0.804
HbA1c (mmol/mol)	42.1 (36.9-48.6)	41 (38-50)	0.905
HDL-Cholesterin (mg/dl)	53 (43-63)	51.5 (39.5-63)	0.779
hs Troponin (μ g/ml)	32.7 (23.9-57.6)	52.8 (32.9-129.2)	0.173
Kreatinin (mg/dl)	1.18 (0.95-1.47)	1.28 (0.92-1.69)	0.094
Lactatdehydrogenase (U/l)	222 (194-254)	246 (196-277)	0.007
LDL-Cholesterin (mg/dl)	99.5 (77-126)	93.5 (75.5-117)	0.223
Leukozyten ($n \cdot 1000/\mu$ l)	7 (5.9-8.2)	7.1 (6.1-8.6)	0.760

NT-proBNP (µg/ml)	1659 (690-5311)	5733 (1876-8731)	0.016
PTT (s)	31 (28-35)	32 (29-36)	0.031
Thrombozyten (n*1000/µl)	218 (178-261)	226 (184-267)	0.294
Triglyceride (mg/dl)	120 (92-171)	106 (85-171)	0.276

3.4.2 Echokardiografische Daten

Auch hier zeigten die Parameter grundsätzlich dieselben Entwicklungen wie bei der Analyse des Gesamtkollektivs und der 30-Tage-Mortalität: Rechtes und linkes Atrium waren bei den Verstorbenen vergrößert ($p=0,014$ und $p=0,021$), sPAP und E/e' septal signifikant erhöht ($p=0,006$ und $p=0,016$), TAPSE und septale MAPSE signifikant erniedrigt (beide $p=0,005$). Mehr Details finden sich in Tabelle 17. Auch die Aufteilung in die diastolischen Dysfunktionen blieb tendenziell ähnlich, siehe Abbildung 13.

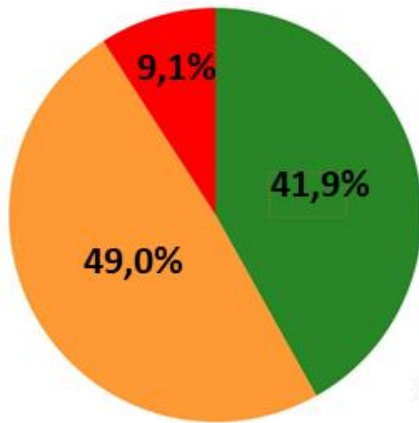
Tabelle 17, Vergleich der Mittelwerte der Echodaten zwischen Lebenden und Verstorbenen 12 Monate nach TAVI. A: Spätdiastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe, DT: Dezelerationszeit der E-Welle, E: Frühdiastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe, e': Frühdiastolische Elongationsgeschwindigkeit, IVSd: Diastolische interventrikuläre Septumdicke, LAA: Linksatriale Fläche, LAD: Linksatrialer Durchmesser, LAV: Linksatriales Volumen, LAVi: Linksatrialer Volumenindex, LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD: Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, LVESV: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVFS: Linksventrikuläres fractional shortening, LVMI: Linksventrikulärer Masseindex, LVPWd: Diastolische Dicke der linksventrikulären posterioren Wand, MAPSE: Mitral annular plane systolic excursion, RAA: rechtsatriale Fläche, RVD: rechtsventrikulärer Durchmesser, sPAP: Systolischer pulmonalarterieller Druck, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, TR PGmax: Maximaler Druckgradient über Trikuspidalklappe, TR Vmax: Maximale Geschwindigkeit über Trikuspidalklappe

Echoparameter	12-Monats-Überlebende (n=523)	12-Monats-Verstorbene (n=95)	p-Wert
A (cm/s)	96.8±35	86.5±33	0.040
Diastolische Dysfunktion			0.045
mild	208 (39.8)	26 (27.4)	
moderat	257 (49.1)	53 (55.8)	
schwer	58 (11.1)	16 (16.8)	
DT (ms)	244±116	214±100	0.021
E (cm/s)	97±34	112±33	<0.001
e' lateral (cm/s)	6.4±2.5	7.5±2.9	0.001
e' septal (cm/s)	4.7±1.8	4.8±1.9	0.827
E/A	1.16±0.80	1.53±0.95	0.002
E/e' lateral	17±9	17±8	0.711
E/e' septal	22±10	25±11	0.016
IVSd (mm)	11.8±2.0	12.0±2.3	0.507
LAA (cm ²)	24.3±6.7	26±7.3	0.021
LAD (mm)	41.9±6.3	44.3±7.4	0.002

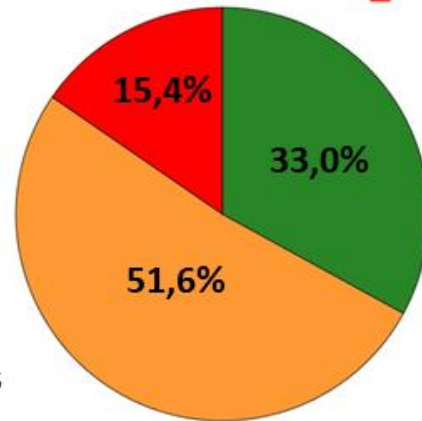
LAV Mod 4 cham (ml)	80±34	86.6±36	0.097
LAVi (ml/m ²)	44±18	48±19	0.048
LVEDD (mm)	48±8	47±7	0.288
LVEDV (ml)	84.4±34	79±42	0.184
LVEF (%)	57.5±12.9	56.5±11.1	0.453
LVESD (mm)	34±8	32±8	0.082
LVESV (ml)	37.9±25	36±26	0.554
LVFS(%)	29±10	31±11	0.114
LVMi (g/m ²)	114±34	115±37	0.954
LVPWd (mm)	11.3±1.8	11.5±2.2	0.278
MAPSE lateral (mm)	9.3±2.3	9.0±2.0	0.272
MAPSE septal (mm)	8.0±2.1	7.3±1.7	0.005
RAA (cm ²)	18±6	19±7	0.014
RVD basal (mm)	37±7	36±8	0.734
RVD mid (mm)	28±6	27±7	0.500
sPAP (mmHg)	41±13	45±15	0.006
TAPSE (mm)	18.7±4.9	17.1±4.6	0.005
TR PGmax (mmHg)	35.2±13	39±14.5	0.014
TR Vmax(m/s)	2.91±0.56	3.08±0.60	0.012

Verteilung der diastolischen Dysfunktion

■ mild
 ■ moderat
 ■ schwer

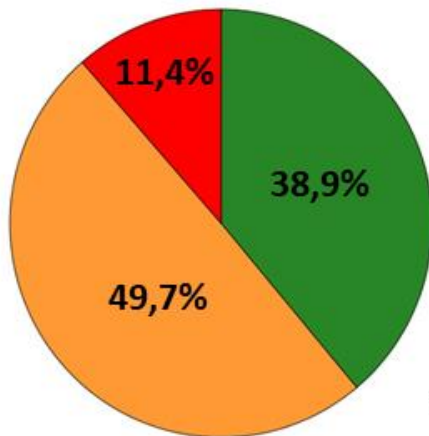


a) Gesamt mortalität- lebend

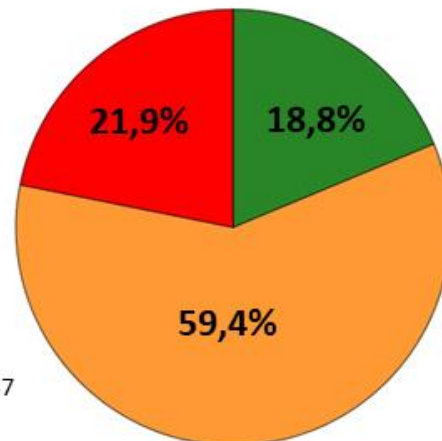


b) Gesamt mortalität-verstorben

p=0,015

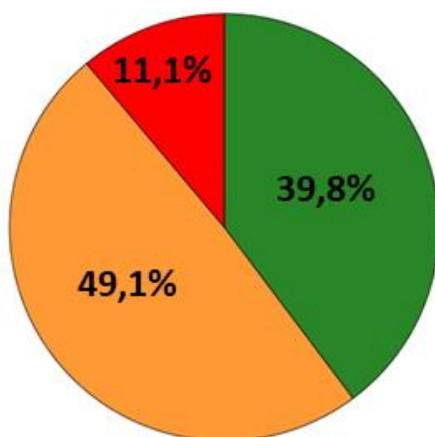


c) 30-Tagemortalität- lebend

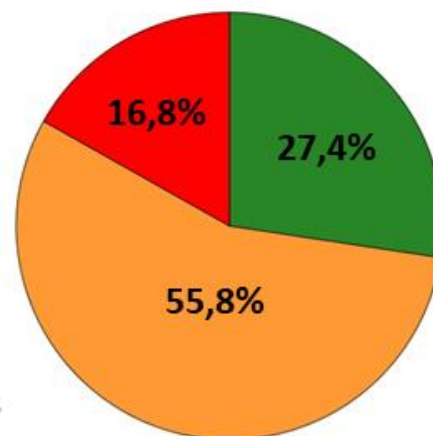


d) 30-Tagemortalität-verstorben

p=0,037



e) 12-Monatsmortalität- lebend



f) 12-Monatsmortalität-verstorben

p=0,045

Abbildung 13, Vergleich der diastolischen Dysfunktionen zwischen den Gruppen. Bei den verstorbenen PatientInnen konnten mehr schwere Funktionsstörungen detektiert werden.

3.5 Auswertung des Cox Regressionsmodells

Mittels der Anwendung der Cox Regression wurden mögliche prädiktive Parameter ermittelt, die einen Einfluss auf die Mortalität post TAVI haben.

3.5.1 Prädiktive klinische Faktoren

Signifikante Parameter der obigen Analysen wurden in ein multivariablen Regressionsmodell integriert und das hazard ratio hinsichtlich Alter, Geschlecht und BMI adjustiert. Die Gesamtmortalität betreffend ist hier zum einen der TAVI-Zugangsweg hervorzuheben: so birgt ein transapikales Verfahren ein etwa 1,7-fach erhöhtes Risiko zu versterben (HR 1,695, 95% KI 1,328-2,163, $p < 0,001$). PatientInnen, die vor der Operation bereits an einer pAVK (HR 1,437, 95% KI 1,034-1,997, $p = 0,031$) oder einem Vorhofflimmern (HR 1,282, 95% KI 1,012-1,624, $p = 0,040$) litten, Amiodaron einnahmen (HR 1,87, 95% KI 1,020-3,429, $p = 0,043$) oder laborchemisch erhöhte CRP-Spiegel (HR 1,286, 95% KI 1,167-1,416, $p < 0,001$) aufwiesen, zeigten ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

Die Verwendung von Amiodaron prädiziert mit einem rund 5-fach erhöhten Risiko die 30-Tage-Sterblichkeit (HR 5,329, 95% KI 1,864-15,230, $p = 0,002$), und mit einem etwa 3-fach erhöhtem Risiko die 12-Monats-Sterblichkeit (HR 3,423, 95% KI 1,584-7,396, $p = 0,002$). Auch hier präsentierten sich die PatientInnen mit einer pAVK (HR 1,764, 95% KI 1,041-2,988, $p = 0,035$), einem Vorhofflimmern (HR 1,624, 95% KI 1,084-2,432, $p = 0,019$), einem erhöhten Serum-CRP (HR 1,583, 95% KI 1,354-1,851, $p < 0,001$) und einer transapikaler OP (HR 1,754, 95% KI 1,173-2,622, $p = 0,006$) mit einer größeren Wahrscheinlichkeit innerhalb zwölf Monate nach TAVI zu versterben (s. Tabelle 18).

3.5.2 Prädiktive echokardiografische Faktoren

Bei der multivariablen Regressionsanalyse der Echodaten wurde das hazard ratio hinsichtlich des Alters, Geschlechts, BMI und der oben erwähnten klinischen Prädiktoren adjustiert (s. Tabelle 19). Die Gesamtmortalität wurde von einer erniedrigten TAPSE ≤ 14 mm (HR 1,347, 95% KI 1,012-1,739, $p = 0,041$), einer erniedrigten septalen MAPSE ≤ 6 mm (HR 1,369, 95% KI 1,055-1,776, $p = 0,018$) sowie einem erhöhten ventrikulären Füllungsdruck $E/e' \text{ septal} \geq 28$ (HR 1,44, 95% KI 1,080-1,920, $p = 0,013$) prädiziert.

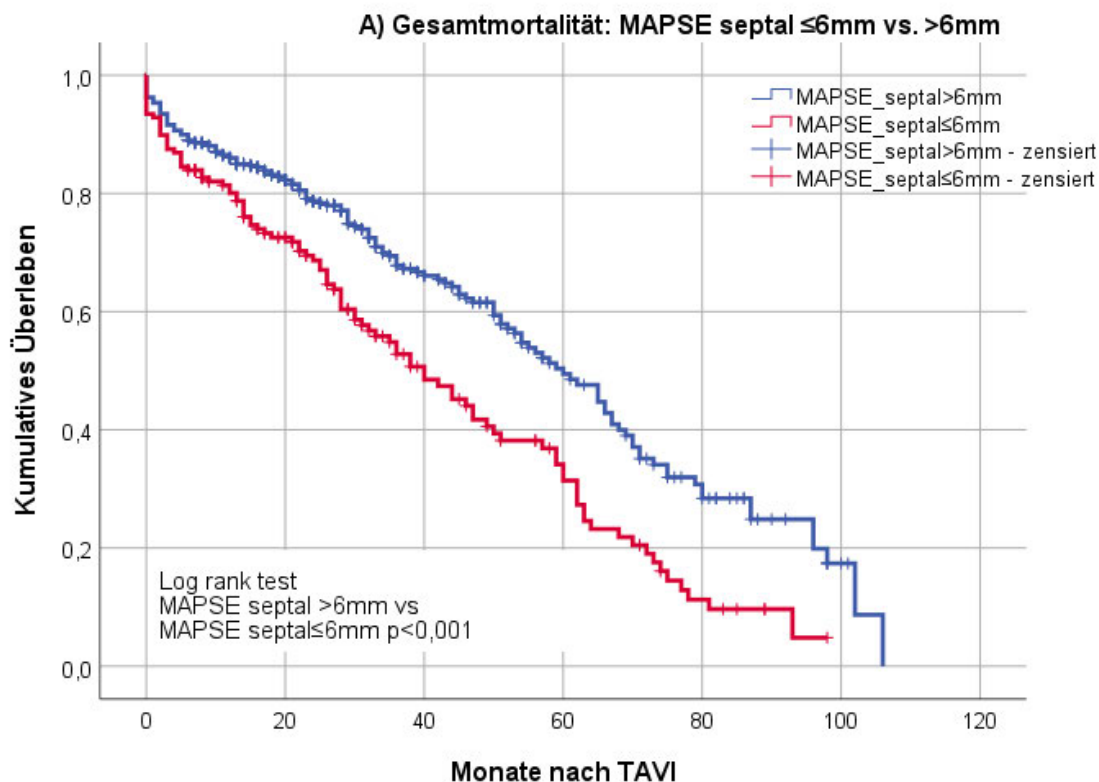
PatientInnen mit einem erhöhten septalen E/e' zeigten ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko innerhalb 30 Tage nach TAVI (HR 2,933, 95% KI 1,229-7,000, $p = 0,015$) und ein etwa 1,7-fach erhöhtes Risiko innerhalb 12 Monate nach dem Eingriff (HR 1,695, 95% KI

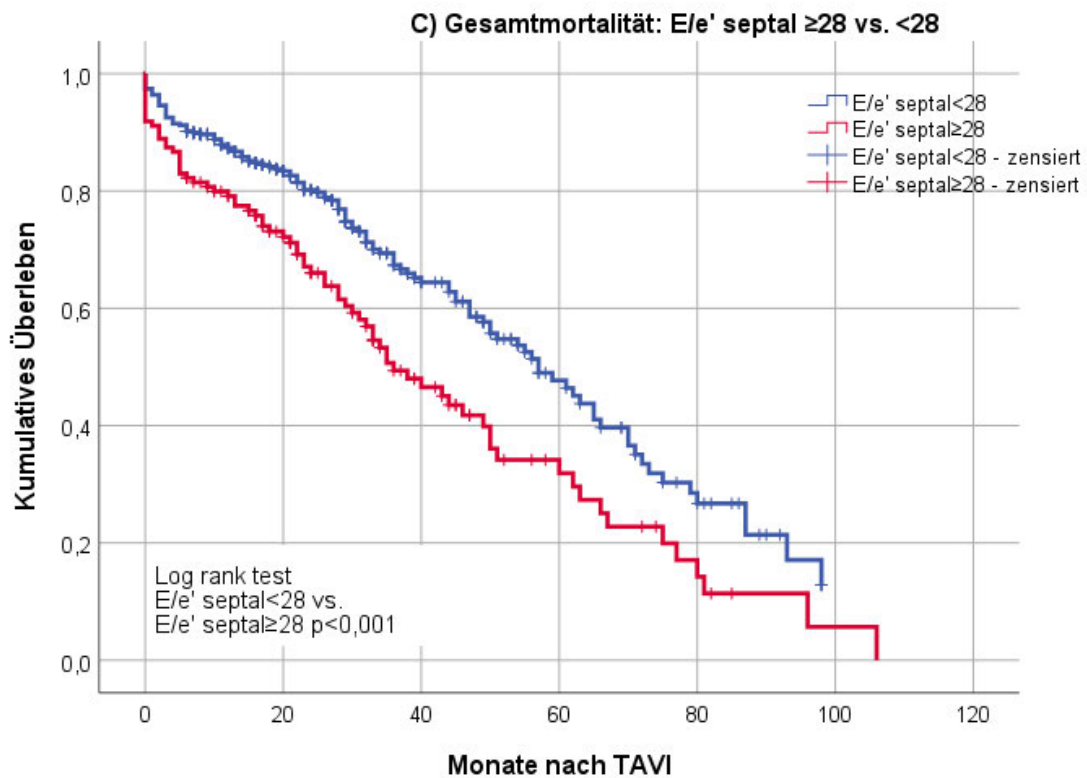
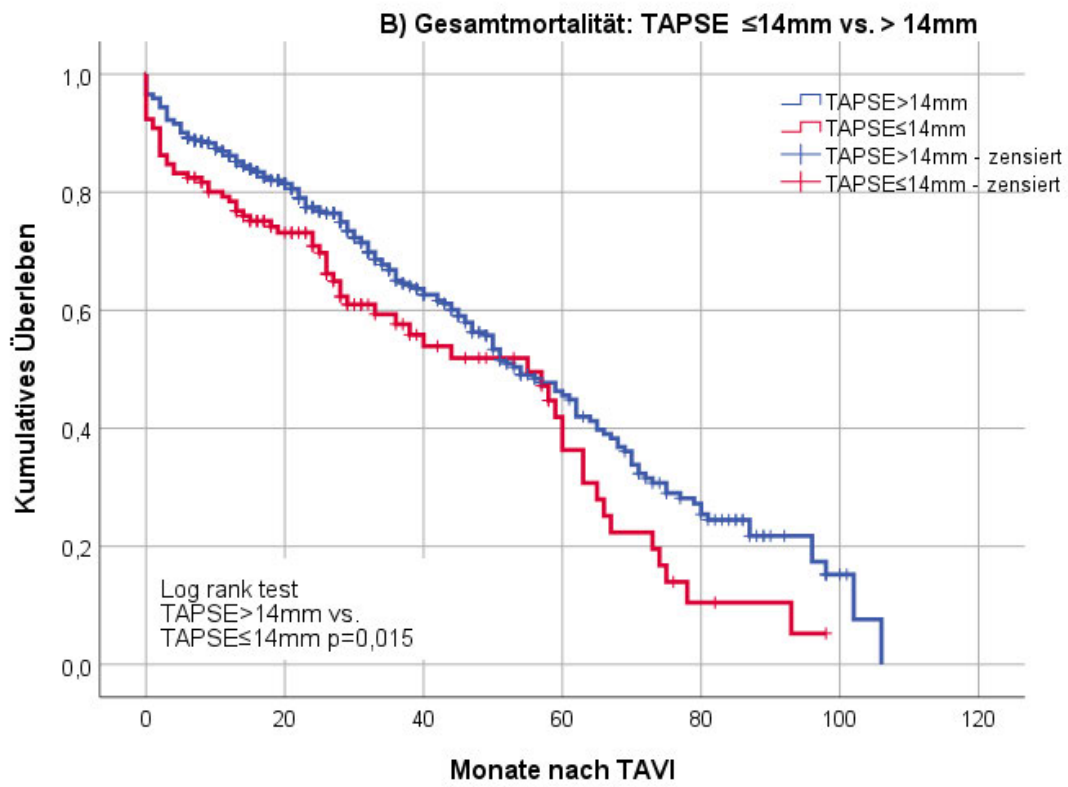
1,050-2,737, $p=0,031$) zu versterben. Ein weiterer prädiktiver Faktor der 30-Tage-Mortalität stellte ein erhöhter sPAP dar (pro 5mmHg Anstieg, HR 1,134, 95% KI 1,009-1,274, $p=0,036$).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) war kein prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben (HR 0,995, 95% KI 0.985-1.005, $p=0,329$), Kurzzeitüberleben (HR 0.985, 95% KI 0.959-1.011, $p=0,259$) oder Langzeitüberleben (HR 0,995, 95% KI 0.979-1.010, $p=0,495$),

Entsprechende Überlebenskurven für die oben genannten Risikofaktoren sind in Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 14 dargestellt.

Einen Überblick über alle identifizierten Prädiktoren bietet Tabelle 20.





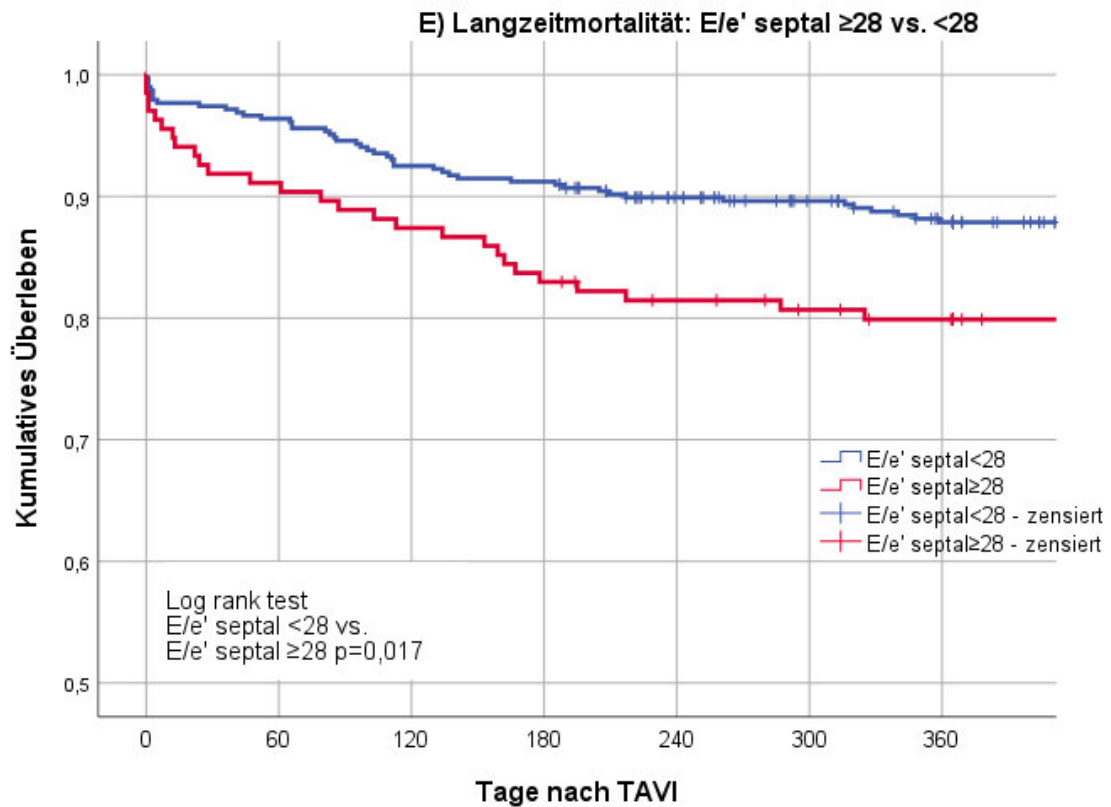
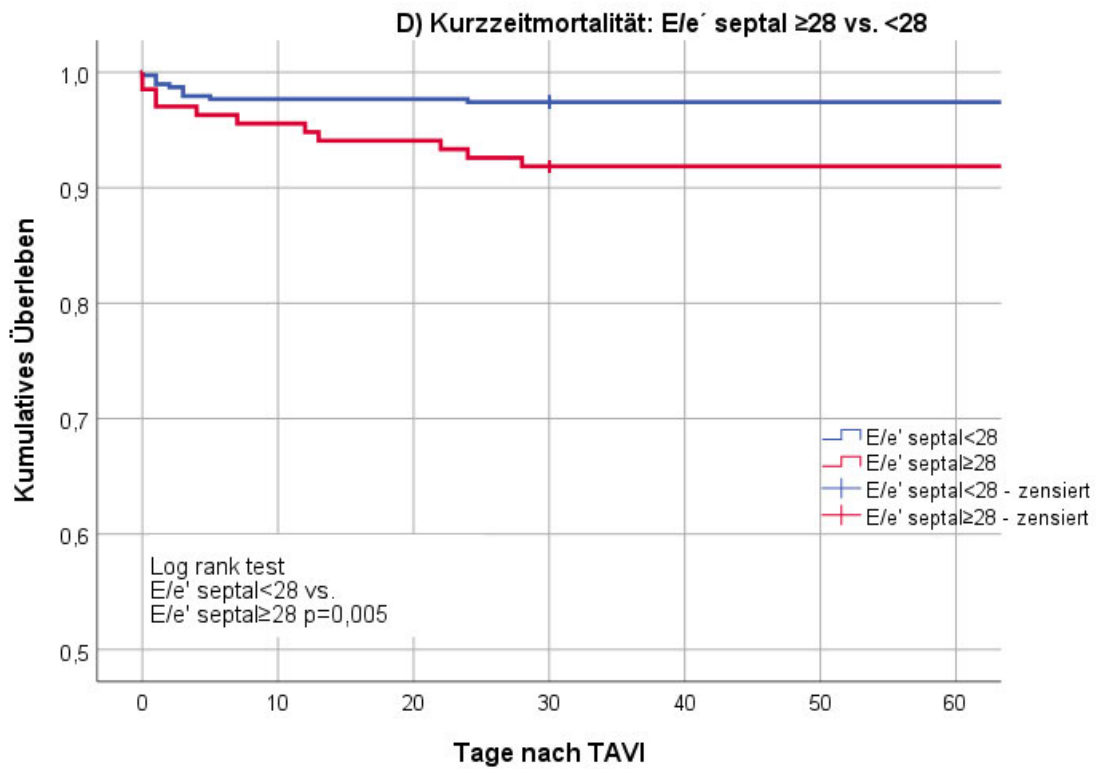


Abbildung 14, Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach TAVI. Das Vorliegen eines echokardiografischen Prädiktors führt zu einem schlechteren Überleben. E: Frühdiastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe, e': Frühdiastolische Elongationsgeschwindigkeit, MAPSE: Mitral annular plane systolic excursion, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion

Tabelle 18, Multivariable Cox-Regressionsanalyse für klinische Variablen. HR adjustiert für Alter, Geschlecht und BMI. HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall

	Gesamtüberleben			30-Tage-Mortalität			12-Monats-Mortalität		
	Adjustiertes HR*	95% KI	P-Wert	Adjustiertes HR*	95% KI	P-Wert	Adjustiertes HR*	95% KI	P-Wert
TAVI Zugang transapikal vs. transfemoral	1.695	1.328-2.163	<0.001	1.796	0.896-3.602	0.099	1.754	1.173-2.622	0.006
Dyslipidämie	0.823	0.648-1.044	0.109	0.994	0.488-2.024	0.986	0.772	0.514-1.159	0.212
Periphere vaskuläre Erkrankung	1.437	1.034-1.997	0.031	1.616	0.618-4.227	0.328	1.764	1.041-2.988	0.035
Vorhofflimmern	1.282	1.012-1.624	0.040	1.288	0.643-2.578	0.475	1.624	1.084-2.432	0.019
Harnstoff (mg/dl)	1.009	1.006-1.013	<0.001	1.006	0.997-1.015	0.211	1.005	0.999-1.011	0.096
C-reaktives Protein (mg/dl)	1.286	1.167-1.416	<0.001	1.083	0.998-1.176	0.056	1.583	1.354-1.851	<0.001
Einnahme von Amiodaron	1.870	1.020-3.429	0.043	5.329	1.864-15.23	0.002	3.423	1.584-7.396	0.002
Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern	0.867	0.684-1.099	0.237	0.557	0.276-1.121	0.101	0.578	0.385-0.867	0.008

Tabelle 19, Multivariable Cox-Regressionsanalyse für echokardiografische Variablen. DD: diastolische Dysfunktion; E: Frühdiastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe, e': Frühdiastolische Elongationsgeschwindigkeit, MAPSE: Mitral annular plane systolic excursion; sPAP: Systolischer pulmonalerarterieller Druck, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion. *Klinische Kovariablen der Gesamtsterblichkeit umfassten Alter, Geschlecht, BMI, TAVI-Zugang, periphere Gefäßerkrankung, Vorhofflimmern, Einnahme von Amiodaron, Serumharnstoff und C-reaktives Protein;**Klinische Kovariablen der 30-Tage-Sterblichkeit umfassten Alter, Geschlecht, BMI, TAVI-Zugang, Einnahme von Amiodaron und C-reaktives Protein;***Klinische Kovariablen der 12-Monats-Sterblichkeit umfassten Alter, Geschlecht, BMI, TAVI-Zugang, periphere Gefäßerkrankung, Vorhofflimmern, Einnahme von Amiodaron und Thrombozytenaggregationshemmern und C-reaktives Protein. HR: hazard ratio, KI: Konfidenzintervall

	Gesamtüberleben			30-Tage-Mortalität			12-Monats-Mortalität		
	Adjustiertes HR*	95% KI	P-Wert	Adjustiertes HR**	95% KI	P-Wert	Adjustiertes HR***	95% KI	P-Wert
LVEF (%)	0.995	0.985-1.005	0.329	0.985	0.959-1.011	0.259	0.995	0.979-1.010	0.495
TAPSE≤14mm	1.347	1.012-1.739	0.041	1.411	0.616-3.233	0.416	1.264	0.793-2.016	0.325
Septale MAPSE ≤6mm	1.369	1.055-1.776	0.018	1.249	0.571-2.734	0.577	1.071	0.678-1.691	0.769
Moderat zu schwerer DD	1.186	0.919-1.529	0.190	2.172	0.889-5.310	0.089	1.380	0.872-2.183	0.169
Septales E/e' ≥28	1.440	1.080-1.920	0.013	2.933	1.229-7.000	0.015	1.695	1.050-2.737	0.031
sPAP≥48mmHg	1.135	0.858-1.501	0.377	1.926	0.933-3.979	0.076	1.213	0.771-1.907	0.404
sPAP pro 5 mmHg Anstieg	1.042	0.995-1.090	0.078	1.134	1.009-1.274	0.036	1.063	0.983-1.148	0.124

Tabelle 20, Überblick der klinischen und echokardiografischen Prädiktoren für die Gesamt-, Kurz- und Langzeitmortalität post TAVI. E: Frühdiastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe, e': Frühdiastolische Elongationsgeschwindigkeit, MAPSE: Mitral annular plane systolic excursion; sPAP: Systolischer pulmonalerarterieller Druck, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion

	Prädiktor für		
	Gesamtmortalität	30-Tagemortalität	12-Monatsmortalität
Klinische Variablen			
TAVI Zugang transapikal vs. transfemoral	x		x
Periphere vaskuläre Erkrankung	x		x
Vorhofflimmern	x		x
Harnstoff (mg/dl)	x		
C-reaktives Protein (mg/dl)	x		x
Amiodaron	x	x	x
Echokardiografische Variablen			
TAPSE ≤ 14mm	x		
Septale MAPSE ≤ 6mm	x		
Septales E/e' ≥ 28	x	x	x
sPAP pro 5 mmHg Anstieg		x	

4. Diskussion

Die oben dargelegten Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass es signifikante Unterschiede zwischen lebenden und verstorbenen PatientInnen mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose gibt, die eine Intervention mittels TAVI erhalten haben. Zusätzlich konnten klinische und echokardiografische präinterventionelle Risikofaktoren ermittelt werden, welche das postinterventionelle Überleben beeinflussen.

4.1 Gesamtkollektiv

Die allgemeinen Charakteristika der PatientInnen entsprechen einem „typischen“ TAVI-Kollektiv: hoher Altersgipfel mit durchschnittlich 82 Jahren und ausgeglichenem Geschlechterverhältnis. Die PatientInnen präsentierten sich mit den zu erwartenden Kardinalsymptomen: mehrheitlich Belastungsdyspnoe, AP-Beschwerden sowie Synkopen. Zusätzlich beklagten mehr als die Hälfte (prätibiale) Ödeme und bei etwa einem Viertel wurden in der körperlichen Untersuchung pulmonale Rasselgeräusche festgestellt - alles Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit Rückwärtsstauung. Auch die radiologischen Befunde (wie Lungenstauung und Pleuraergüsse) und die Verteilung des Kollektivs auf die NYHA-Stadien bekräftigen die Annahme, dass sich die PatientInnen mehrheitlich mit Symptomen einer (beginnenden) Herzinsuffizienz vorstellten. Dies korreliert mit der seit Jahrzehnten bestehenden Erkenntnis, dass PatientInnen mit einer schweren AS erst Symptome bei fortschreitender Dekompensation entwickeln und sich daraus ein Interventionsbedarf ergibt [5].

Medikamentös spiegelt sich die Therapie der symptomatischen Herzinsuffizienz in einer Einnahme von Aldosteronantagonisten und Herzglykosiden wider [78]. Die auffällig hohe Einnahme von ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten, Beta-Blockern und vor allem Schleifendiuretika korreliert neben der möglichen Therapie einer Herzinsuffizienz auch gemäß aktuellen Leitlinien mit einer Kombinationstherapie bei arterieller Hypertonie [79]. Eine arterielle Hypertonie zeigte die große Mehrheit der PatientInnen. Diese ist einer der bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren [80] und stellt daneben auch einen Teilaspekt des metabolischen Syndroms dar. Dazu zählen weiterhin eine Dyslipidämie, Adipositas und Diabetes mellitus. Man kann also davon ausgehen, dass die Mehrheit des Patientenkollektivs eine Vielzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren und Zeichen

des metabolischen Syndroms mit sich bringt, was - wie bereits erwähnt - zur Entstehung einer AS beiträgt [81]. Aus diesem Grund kann man dem Großteil der PatientInnen mit AS neben der regelmäßigen Medikamenteneinnahme auch eine Lebensstilmodifikation (z.B. ausgewogene Ernährung, Nikotin- und Alkoholkarenz, moderate körperliche Bewegung etc.) empfehlen, um ihr kardiovaskuläres Risikoprofil zu mindern. Dies würde auch der Entstehung und Progression einer koronaren Herzerkrankung entgegenwirken, mit welcher sich ebenfalls mehr als die Hälfte der PatientInnen präsentierte. Gefährlich wird eine KHK, wenn sie zu Stenosen der Koronararterien führt und einen Myokardinfarkt verursacht. Mehr als ein Drittel der PatientInnen wurde zum Baselinezeitpunkt bereits koronaren Interventionen (wie einer Bypass-OP oder Stentimplantation) unterzogen oder erlitten einen Myokardinfarkt. Insgesamt lässt sich sagen, dass das Studienkollektiv neben der AS „klassische“ kardiovaskuläre Komorbiditäten mit sich bringt, welche sich teils gegenseitig bedingen und beeinflussen. Klinisch auffällig ist weiterhin, dass fast 2/3 der PatientInnen eine renale Dysfunktion mit einer eGFR $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ haben. Sie gehören somit zum CKD Stadium 3 bis 5. Fast die Hälfte befindet sich in Stadium 3 (eGFR $30\text{-}59\text{ ml/min/1,73m}^2$), was einer moderaten Funktionseinschränkung entspricht [82]. Ursachen hierfür sind vielfältig. Am häufigsten ist von einer diabetischen oder hypertensiven Nephropathie auszugehen [83]. Aber auch die natürliche Abnahme mit zunehmendem Alter muss hier berücksichtigt werden.

Die echokardiografischen Parameter deuten insgesamt auf eine systolische sowie diastolische Dysfunktion hin. Die Werte zur Beurteilung der systolischen longitudinalen Funktion sind sowohl im linken Herzen als MAPSE als auch im rechten Herzen als TAPSE erniedrigt. Das heißt, dass die Längskontraktion des Myokards eingeschränkt ist. Obwohl man somit theoretisch eine Beeinträchtigung der Pumpfunktion erwarten könnte, bleibt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Normbereich. Erklären lässt sich dieser scheinbare Widerspruch durch die Kompensationsmechanismen des Herzens, das versucht die Auswurfraction und somit die Versorgung der Organe weiterhin zu gewährleisten. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang z.B. die Entstehung einer Hypertrophie, erkennbar am verdickten Septum, der verdickten posterioren Wand und dem erhöhten linksventrikulären Masseindex.

Das erhöhte Verhältnis E/e' zeigt erhöhte Füllungsdrücke an, die typisch in der Entstehung der diastolischen Dysfunktion sind. Man kann deshalb von einer verlangsamten Relaxation des Myokards ausgehen, eventuell als Folge einer Fibrosierung und Complianceminde rung. Die erhöhten Füllungsdrücke manifestieren

sich folglich auch in einer Vergrößerung des linken Atriums mit Volumenzunahme. Laut Genger et al. zeigen PatientInnen mit erhöhtem E/e´ auch Zeichen einer arteriell pulmonalen Hypertonie [84], was sich auch auf dieses Studienkollektiv beziehen lässt.

4.2 Gesamtmortalität

Die Mehrheit der PatientInnen wurde generell einem transfemoralem Verfahren unterzogen. Dies entspricht dem Standardvorgehen, da zunächst bei jedem Patienten/jeder Patientin präinterventionell die Gefäßverläufe und -durchmesser untersucht werden, um den unkomplizierteren femoralen Zugang zu erwägen. Darüber hinaus zeigten Lange et al. in ihrer Studie, dass eine transfemorale TAVI zu einer besseren Rehabilitation führt und daher grundsätzlich zu präferieren ist [68]. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen dieser Analyse: Von den transapikalen TAVI-Zugängen sind etwa 60% verstorben, bei den transfemoralem etwa 40%. Bezüglich der Komorbiditäten ist hier zu erwähnen, dass ein größerer Prozentanteil der Gestorbenen eine pAVK aufwies sowie vor dem Eingriff häufiger Symptome beklagten, die auf einen schwereren Krankheitszustand mit pulmonaler Beteiligung bei kardialer Dekompensation schließen lassen (z.B. Ruhedyspnoe, Kardiomegalie, Pleuraergüsse etc.). Sie zeigten somit schon vor der TAVI schwerere kardiovaskuläre Schädigungen und lassen auf eine eventuell fortgeschrittenere Arteriosklerose schließen.

Auffällig ist vor allem, dass sich die Überlebenden mit einem höheren Gewicht sowie BMI präsentierten. Das scheint auf den ersten Blick irritierend, da eine Adipositas primär einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, zur Progression der AS beiträgt und sich negativ auf den gesamten Organismus auswirkt. Dieses Phänomen des „obesity survival paradox“ wird auch in vielen anderen Studien diskutiert und untersucht. Generell lässt sich sagen, dass ein leichtes Übergewicht das Überleben verbessert; welche Mechanismen dazu führen sind aber immer noch ungeklärt [85], [86].

Bei den Laborwerten zeigten die verstorbenen PatientInnen signifikant erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins. Das CRP spiegelt die inflammatorischen Vorgänge der AS wider, die in dieser Gruppe ausgeprägter bzw. aktiver zu sein scheinen. Die erhöhten NT-proBNP Werte deuten zusätzlich auf eine größere Druck-/Volumenbelastung des Herzens hin; die erniedrigte eGFR auf einen schlechteren renalen Gesundheitszustand.

Bezüglich der echokardiografischen Parameter wiesen die gestorbenen PatientInnen deutlichere linksventrikuläre Hypertrophiezeichen (dickeres Septum und posteriore

Wand) auf. Bei dieser Patientengruppe fällt auch eine größere Dilatation des linken Atriums mit entsprechend höheren Parametern (LAD, LAA, LAV) auf. Beides sind Folgen des Druckgradienten über der Aortenklappe, gegen welchen das Herz versucht „anzupumpen“. Weiterhin finden sich eingeschränktere systolische und diastolische Funktionen. So sind die gemessene MAPSE und TAPSE bei den Verstorbenen im Vergleich niedriger, der septale Füllungsdruck höher. Dementsprechend sind auch größere Prozentanteile dem moderaten und schweren Grad der diastolischen Dysfunktion zuzuteilen. Die Unterschiede des sPAP weisen auf einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck im Sinne einer pulmonalen Hypertonie hin. Hier hat sich die WHO-Einteilung bzw. Nizza-Klassifikation [87] etabliert, welche die pulmonale Hypertonie nach fünf möglichen Ätiologien einteilt: 1) Pulmonalarterielle Hypertonie, 2) Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens, 3) Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie, 4) Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH) und 5) Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen. Bei PatientInnen mit AS ist die Klasse 2 (Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens) am nahe liegendsten, da es durch die veränderten Druckverhältnisse im Ventrikel letztlich zu einem Rückstau des Blutes in den Lungenkreislauf kommen kann. Die anderen Ursachen sind aber dennoch nicht sicher auszuschließen, sodass hier eine weitere Abklärung erwogen werden sollte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gruppe der verstorbenen PatientInnen bereits vor dem Eingriff einen schlechteren Gesundheitszustand aufwies. Dies betrifft neben dem Herzen selbst auch die Lunge sowie die Nieren. Eine AS wirkt sich negativ auf den Gesamtorganismus aus und kann als systemische (vaskuläre) Erkrankung gewertet werden bzw. stellt einen Teilaspekt dieser dar. Eine weiter fortgeschrittenere Progression sowie der schlechtere Allgemeinzustand aufgrund der sekundären Pathologien der AS vor der TAVI können die frühere Mortalität erklären.

4.3 Kurz- und Langzeitüberleben

Die Berechnung des EuroSCORES hat für das Kurzzeitoutcome eine Mortalität von 5,5% vorhergesagt, was sich mit der tatsächlichen Sterblichkeit dieses Patientenkollektivs von 5,2% nahezu deckt. Interessanterweise wurde der EuroSCORE für konventionelle herzchirurgische Eingriffe konzipiert [88] und besitzt somit hierbei prinzipiell keine Gültigkeit. Die Ergebnisse legen aber eine gute Aussagekraft für das Risikostratifizierungsmodell auch vor kathetergestützten Verfahren nahe. Dies lässt

vermuten, dass prinzipiell die gleichen Risikoprofile und patientenbezogenen Faktoren die Mortalität nach kardialen Eingriffen ungeachtet der Operationstechnik (konventionell offen-chirurgisch oder minimalinvasiv-kathetergestützt) beeinflussen. Um diese Vermutung weiter zu evaluieren sind noch zahlreiche klinische Studien nötig.

Neben Pleuraergüssen präsentierten die Verstorbenen in der körperlichen Untersuchung signifikant häufiger eine Halsvenenstauung (30-Tage und 12-Monatsmortalität) sowie eine radiologische Lungenstauung (12-Monatsmortalität). Für das Kurz- und Langzeitüberleben scheinen somit sowohl ein bereits vor dem TAVI-Eingriff beginnendes Linksherz- (Lungenstauung) als auch ein Rechtsherzveragen (Halsvenenstauung) von Bedeutung zu sein. Ob es sich hier letztlich um den Rückstau des Blutes vom linken Herzen über die Lunge zum rechten Herzen handelt oder die Funktion des rechten Herzens an sich beeinträchtigt ist, ist schwer zu differenzieren. Welche Rolle der rechte Ventrikel in der Genese und Progression der AS spielt, ist noch nicht geklärt und Gegenstand zahlreicher aktueller Forschung [89]. Auch in dieser Studie fanden sich Hinweise auf die Bedeutung des rechten Herzens für das Überleben nach TAVI, nämlich als Prädiktor einer verminderten TAPSE und erhöhtem sPAP. Bei Betrachtung der oben genannten Symptomatik, die bereits vor dem TAVI Eingriff detektiert werden konnte, stellt sich die Frage, ob eine präinterventionelle Rekompensation der PatientInnen forcierter angestrebt werden sollte.

Das Langzeitüberleben wird zusätzlich vom Faktor Vorhofflimmern (VHF) bestimmt. Laut der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) gibt es ein Wechselspiel zwischen möglichen Ursachen und sekundären Pathologien, welche das VHF selbst begünstigt. Zu nennen sind hier beispielhaft arterielle Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz, chronische Lungen- und Nierenerkrankungen, Vitien etc. Dies sind alles Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren, die auch dieses Patientenkollektiv aufzeigt. Feststeht, dass VHF eine erhöhte Mortalität (v.a. kardiovaskulär durch Herzinsuffizienzen, zerebrovaskulär durch Apoplexe) und verminderte Lebensqualität bedingt und somit durchaus die erhöhte Sterblichkeit der PatientInnen erklären kann [90]. Das Kurzzeitüberleben bietet dabei nur indirekt Hinweise auf den Aspekt des VHF, nämlich in einer signifikant erhöhten Einnahme von Amiodaron. Dieses Medikament gehört zur Klasse III der Antiarrhythmika und findet Verwendung in der Therapie tachykarder Rhythmusstörungen. Neben dem Einsatz bei der kardiopulmonalen Reanimation ist eine Amiodarongabe bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF_rEF) oder relevanter AS indiziert, die ein neu

aufgetretenes Vorhofflimmern zeigen. Man versucht den Patienten/die Patientin dadurch wieder in einen Sinusrhythmus zu bringen („pharmakologische Kardioversion“) [90]. Indirekt lässt die Medikamenteneinnahme den Schluss zu, dass auch für das Kurzzeitüberleben nach dem Eingriff vorherige Rhythmusstörungen ein Einflussfaktor sein können.

Zunächst widersinnig scheint das Ergebnis, dass mehr Langzeitüberlebende von Angina-pectoris-Beschwerden berichteten. Wie bereits in der Einleitung hervorgehoben (s. Kapitel „1.1.3 Klinik“) gehört die Angina pectoris zu den Kardinalsymptomen, nach deren Auftreten die Sterblichkeit stark ansteigt. Denkbar wäre hier, dass die PatientInnen durch die Angina-pectoris-Beschwerden schon weit vor dem TAVI-Eingriff präventiv gehandelt haben und sich ärztlich vorstellten, da dies auch Symptome einer KHK sind. Gemäß den aktuellen Leitlinien der ESC bezüglich des Managements koronarer arterieller Erkrankungen stellt eine Lebensstilmodifikation einen wichtigen Pfeiler der Therapie dar: diätetische Maßnahmen, Gewichtsabnahme, Diabeteskontrolle, körperliches Training etc. Diese Faktoren könnten sich nach dem Eingriff positiv auf die Rehabilitation ausgewirkt haben, beispielsweise durch eine verbesserte kardiovaskuläre Compliance [91]. Ein zweiter Erklärungsversuch liefern Mandal et al. Sie postulierten bereits 1976, dass bei PatientInnen mit Angina pectoris leichtere Grade an AS diagnostiziert wurden [92]. Wenn man diese Annahme auf das Kollektiv überträgt, könnte man sagen, dass die überlebenden PatientInnen mit häufigeren AP-Beschwerden ggf. leichtere Aortenstenosierungen und deshalb letztlich ein besseres Outcome zeigten. Limitierend stellt sich hier aber dar, dass keine genaue Klassifikation der AP-Beschwerden nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) [93] unternommen wurde und somit differenziertere Analysen nicht möglich sind.

Laborchemisch fällt auf, dass analog zur Gesamtmortalität auch beim Kurzzeit- und Langzeitüberleben das CRP bei den verstorbenen PatientInnen signifikant erhöht ist. Wie bereits oben erwähnt scheinen aktive inflammatorische Prozesse somit einen großen Einfluss aufs Überleben post TAVI zu haben, unabhängig vom Zeitverlauf. Im Gegensatz dazu präsentiert das NT-proBNP eine signifikante Erhöhung bei den verstorbenen PatientInnen in der Auswertung der Gesamtmortalität sowie Langzeitmortalität. Es lässt sich annehmen, dass erhöhte Druckverhältnisse im Herzen erst im postinterventionellen Verlauf über Monate bzw. Jahre negativen Einfluss auf das Überleben nehmen und somit eine Art chronische kardiale Schädigung anzeigt (letztlich ungeachtet der Ätiologie). Erwähnen muss man aber noch, dass es für diesen Parameter

bislang keinen pathologischen Cut-off-Wert gibt, weshalb eine Unterteilung zwischen „gesund“ und „krank“ generell schwierig ist. Man kann lediglich sagen: Je höher das NT-proBNP desto stärker die Dehnung der Myozyten und somit die Füllung des Herzens.

Echokardiografisch zeigen sich dieselben Tendenzen wie bei der Analyse der Gesamtmortalität. Einflussfaktoren auf die Sterblichkeit nach 30 Tagen und zwölf Monaten sind eine eingeschränkte systolische Funktion, höhergradigere diastolische Dysfunktion, vergrößerte Atrien und erhöhter pulmonalarterieller Druck. Anders verhält es sich mit den Hypertrophiezeichen des linken Ventrikels wie IVSd, LVPWd etc. Diese liegen zwar jeweils außerhalb der Norm, zeigen aber weder beim Kurzzeitoutcome noch beim Langzeitoutcome signifikante Unterschiede, d.h. dass die Schwere der Wandverdickungen retrospektiv für das Überleben zunächst keine Bedeutung hat. Um den genauen Zeitpunkt zu ermitteln, ab wann die Ausprägung der konzentrischen Hypertrophie Einfluss auf das Überleben nimmt, bedarf es einer weiteren Beobachtung des Kollektivs, beispielsweise nach zwei und fünf Jahren.

Insgesamt kann man eine Differenzierung zwischen den Parametern des Gesamt-, Kurzzeit- und Langzeitüberlebens feststellen. Während vor allem schwere chronische Erkrankungen (renale, pulmonale und kardiale Funktionseinschränkungen) die Gesamtmortalität sowie das Outcome nach zwölf Monaten zu bestimmen scheinen, sind bei der 30-Tagemortalität diskrete Anzeichen von Bedeutung (Pleuraergüsse, Halsvenenstauung, Amiodaroneinnahme), die nicht primär mit einer Aortenklappenstenose in Verbindung gebracht werden. Lediglich die Baseline-Echoparameter der systolischen und diastolischen Funktion wie auch die Druckverhältnisse im Herzen haben auf alle Mortalitätsgruppen einen Einfluss.

4.4 Cox Regressionsanalyse

Die folgenden Analysen ergeben sich aus den vorhergehenden Ergebnissen und sollen die Frage beantworten, ob es Risikofaktoren gibt, die die Mortalität nach TAVI vorhersagen können und somit im klinischen Alltag Verwendung finden sollten.

4.4.1 Prädiktive klinische Faktoren

Klinische Variablen, die einen Prädiktor für das Überleben post TAVI darstellen, zeigten sich schon in den Vergleichen zwischen Verstorbenen und Lebenden. Generell erkennt

man gleiche Tendenzen bei der Gesamt- sowie Langzeitmortalität (zwölf Monate nach TAVI), während sich die Kurzzeitmortalität davon differenziert.

Ein transapikaler Zugangsweg birgt ein höheres Sterberisiko für den Patienten/die Patientin. Dieser Umstand wurde in dieser Arbeit schon mehrmals thematisiert und stimmt auch mit der aktuellen Studienlage überein. Schymik et al. führten 2015 eine große prospektive Studie zum Langzeitüberleben nach transapikaler und transfemorale TAVI durch und kamen zu dem Ergebnis, dass der Zugangsweg einen signifikanten Unterschied macht. Die höhere Mortalität der transapikal behandelten PatientInnen ist am ehesten auf ihr schwereres Risikoprofil mit schlechtem kardiovaskulärem Zustand zurückzuführen [94], was sich auch in den folgenden Daten widerspiegelt. PatientInnen, die vor dem Eingriff eine pAVK oder Vorhofflimmern aufwiesen, zeigten ebenfalls ein höheres Mortalitätsrisiko. Mögliche Pathogenesen dieser Komorbiditäten wurden schon erwähnt. Kurz zusammengefasst kann man sagen, dass PatientInnen mit einer pAVK auch andere durch Arteriosklerose verursachte kardiovaskuläre Schäden aufweisen. VHF kann sowohl durch Klappenfehler bedingt sein, aber auch von sich aus zu Sekundärerkrankungen führen, z.B. chronische Herzinsuffizienz, was zu einer höheren Mortalität beiträgt [90]. Denkbar wären hier weitere Studien, die den Effekt einer präinterventionellen Kardioversion auf das Überleben nach Klappeneingriffen näher untersuchen. Erhöhte CRP-Level sind ebenfalls ein Prädiktor der Gesamt- sowie Langzeitsterblichkeit. Das erhöhte CRP spiegelt aktive inflammatorische bzw. schwerere Entzündungsprozesse der AS wider, was letztlich zu einem schlechteren Überleben beiträgt.

Als letzter klinischer Prädiktor ist eine Amiodaroneinnahme zu nennen. Sie erhöht das Mortalitätsrisiko beim Kurzzeitüberleben sogar um das Fünffache. Somit scheint vor allem das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen bei der 30-Tage-Mortalität einen starken negativen Einfluss auf das Überleben zu nehmen, da es hier als alleiniger Prädiktor auffällt. Eine Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern wirkt dagegen protektiv und senkt das Sterberisiko. Die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern ist nach koronarchirurgischen Eingriffen, Stentimplantationen oder auch stattgehabten thrombotisch-embolischen Ereignissen indiziert und soll postinterventionelle Komplikationen im Sinne (erneuter) arterieller thromboembolischer Ereignisse verhindern. Dieser protektive Effekt wirkt sich auch positiv auf die Mortalität nach dem TAVI Eingriff aus.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass PatientInnen mit einer transapikalen OP, pAVK, VHF, erhöhten CRP-Leveln und Amiodaroneinnahme ein höheres Risiko haben, nach dem TAVI-Eingriff zu versterben. Sie sollten deshalb engermaschiger nachkontrolliert bzw. die Komorbiditäten (medikamentös) intensiver präinterventionell behandelt werden, um dem erhöhten Mortalitätsrisiko entgegenzuwirken.

4.4.2 Prädiktive echokardiografische Faktoren

Da die Erhebung klinischer Parameter immer auch ein subjektives Empfinden des Patienten/der Patientin und der UntersucherInnen miteinschließt, stellt sich die Dringlichkeit nach messbaren objektivierbaren Prädiktoren. Hierfür werden die echokardiografischen Parameter herangezogen, die in jeder Untersuchung (vor und nach TAVI) standardmäßig erhoben werden.

Insgesamt finden sich bereits vor der TAVI Hinweise auf strukturelle Änderungen im Herzen, die sich negativ auf das postinterventionelle Überleben auswirken: eine eingeschränkte longitudinale systolische Funktion, Zeichen einer schwerwiegenderen diastolischen Dysfunktion sowie einer pulmonalarteriellen Hypertonie.

Wider Erwarten fällt auf, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion keinen prädiktiven Einfluss auf das Überleben nimmt, obwohl sie ein Maß für die Auswurfleistung und somit die allgemeine Kontraktionsfähigkeit des Myokards ist. Somit stellt auch der Grad einer Herzinsuffizienz, welche nach der EF eingeteilt wird, keinen Risikofaktor dar. PatientInnen mit erhaltener LVEF ($> 50\%$) und reduzierter LVEF ($\leq 50\%$) zeigen postinterventionell dasselbe Outcome bezüglich der Gesamt-, Kurzzeit- und Langzeitmortalität. Dies bestätigt die Ergebnisse großer randomisierter Studien, wie zum Beispiel PARTNER3 [95]. Interessanterweise fanden sich Prädiktoren der Gesamtmortalität, die u.a. auch das rechte Herz betreffen: TAPSE und sPAP. Vizzardi et al. heben auch in ihrer Publikation die besondere Bedeutung des rechten Ventrikels in Hinblick auf modelling/remodelling für das Überleben nach TAVI hervor [96]. Für das Kurzzeitüberleben scheint insbesondere die diastolische Funktion von Bedeutung zu sein. Erhöhtes septales E/e' deutet auf Störungen der Relaxation hin, welche eine negative Folge der Pathologie der AS selbst sein, aber auch auf andere Ätiologien hinweisen kann. Wie Nair et al. [97] vorschlagen, empfiehlt sich die genaue Evaluation dieser Parameter im engmaschigen Verlauf nach TAVI, um eine (sub-)klinische Verschlechterung frühzeitig zu detektieren.

Zusammenfassend kann man sagen, dass vor allem der Funktionsverlust des Myokards (systolisch: fehlende Kontraktilität, diastolisch: fehlende Relaxation) und erhöhte Druckverhältnisse für die Mortalität nach TAVI entscheidend sind.

4.5 Klinischer Ausblick

Wenn man einen Patienten/eine Patientin hat, der/die vor der TAVI oben genannte Parameter aufweist, kann man sagen, dass er/sie zum „Hochrisikokollektiv“ gehört. Sie haben ein erhöhtes Risiko nach dem Eingriff frühzeitig zu versterben, dem man entgegenwirken sollte. Denkbar wäre eine engmaschigere postinterventionelle Kontrolle, zunächst beispielsweise einmal monatlich, um schon minimale Veränderungen rechtzeitig zu erkennen. Zusätzlich sollten die PatientInnen umfassend aufgeklärt und dafür sensibilisiert werden, sich bei subjektiver Verschlechterung unterschwelliger ärztlich vorzustellen und regelmäßig die Kontrolluntersuchungen wahrzunehmen. Wünschenswert wäre hier die Etablierung strukturierter Nachsorgeprogramme, die eine intensivere Nachbehandlung des Patienten/der Patientin in enger Zusammenarbeit zwischen den HausärztInnen, niedergelassenen KardiologInnen sowie den Kliniken ermöglicht. Bedeutung gewinnt dieser Aspekt auch in Hinblick auf eine Risikostratifizierung sowie rationaler Ressourcennutzung. PatientInnen, die sich als HochrisikopatientInnen klassifizieren lassen, sollten vordringlicher und intensiver behandelt werden, um die limitierten Ressourcen des Gesundheitswesens optimal einzusetzen.

Eine weitere Säule stellt die präinterventionelle Einstellung kardiovaskulärer Komorbiditäten und Risikofaktoren dar. Dies kann sowohl medikamentös als auch durch Lebensstilmodifikationen erfolgen. Mithilfe oraler Antikoagulation können bei VHF Thrombosen und Embolien verhindert werden, Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems senken nicht nur den Blutdruck, sondern wirken sich auch positiv auf die Nieren und Gefäße aus, Diuretika können die Füllungsdrücke und somit Stauungssymptome des Herzens senken etc. Die aktuellen 2021 ESC Leitlinien „Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ [98] bieten auch konkrete Modelle zur Risikoeinschätzung und Vorgehensweise zur Behandlung von PatientInnen mit etablierter atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche auch bei PatientInnen mit einer AS Verwendung finden können.

Neben der kardiozentrischen Therapie könnten die PatientInnen auch von psychosozialer Unterstützung profitieren, da eine Herzklappenerkrankung sowohl für

den Betroffenen/die Betroffene als auch für die Familie belastend ist und man sich unwillkürlich mit dem Tod auseinandersetzt [78], [99]. Hier bieten sich ebenfalls vielfältige Möglichkeiten, um auf der einen Seite dem erhöhten Mortalitätsrisiko der TAVI PatientInnen entgegen zu wirken und auf der anderen Seite auch den Präferenzen und Bedürfnissen der PatientInnen gerecht zu werden.

4.6 Limitationen

Bei der Echokardiografie handelt es sich um ein Bildgebungsverfahren, dessen Qualität stark vom Untersucher/von der Untersucherin und seinen/ihren Fertigkeiten abhängt. Aber auch die patientenbezogenen Faktoren können die Bildqualität beeinflussen z.B. ist es schwieriger bei adipösen PatientInnen. Vor allem die Doppleruntersuchungen sind vom Winkel des Transducers abhängig und können so schon bei kleinen Ungenauigkeiten zu anderen – teils divergierenden - Ergebnissen führen. Die fehlenden Parameter der Aortenklappenstenose bei der Gruppe der 30-Tage- sowie 12-Monats-Mortalität stellt eine weitere Limitation dar, sodass der Einfluss dieser Werte nicht weiter analysiert werden kann.

Wichtig zu erwähnen ist hier auch, dass bei der Aufteilung der PatientInnen zwischen Verstorbenen und Lebenden in den Gruppen der Kurzzeit- und Langzeitmortalität unterschiedliche, nicht gleichwertige Gruppengrößen entstehen. Somit kann auch der prozentuale Anteil eines Parameters und seine Bedeutung jeweils über- bzw. unterschätzt werden.

Zuletzt zu nennen ist noch, dass keine Differenzierung der Todesursache möglich war. Aus datenschutzrechtlichen Gründen war es den Hausarztpraxen untersagt, diesbezüglich detailliert Auskunft zu geben. In den Telefoninterviews konnten die meisten Angehörigen die genaue Todesursache nicht mitteilen bzw. nicht zwischen kardial und nicht-kardial unterscheiden. Somit lässt sich nicht endgültig sagen, ob die Todesursachen kardiovaskulärer oder nicht-kardiovaskulärer Genese waren.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Aortenklappenstenose stellt eine der häufigsten Herzklappenerkrankungen der westlichen Welt mit steigender Inzidenz dar. Mithilfe der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) ist es heutzutage möglich, auch chirurgisch inoperable PatientInnen mit einer Klappenprothese zielgerichtet zu behandeln. Ziel dieser Arbeit war es, klinische und echokardiografische Prädiktoren der Gesamtmortalität sowie des Kurz- (30 Tage) und Langzeitüberlebens (12 Monate) nach TAVI zu ermitteln.

Methode: Es wurden zahlreiche klinische und echokardiografische Parameter bei 618 PatientInnen, die zwischen Juli 2009 und Oktober 2018 eine TAVI erhielten, untersucht. Anschließend erfolgte ein Follow-up mittels Telefoninterview oder hausärztlicher Auskunft. Es folgten statistische Analysen zur Ermittlung signifikanter Unterschiede zwischen verstorbenen und lebenden PatientInnen. Abschließend wurden mögliche Prädiktoren der Mortalität mithilfe multivariabler Cox Regressionmodelle identifiziert.

Ergebnisse: In den Analysen ergaben sich zahlreiche signifikante Unterschiede zwischen Lebenden und Verstorbenen. Klinische Prädiktoren, die ein höheres Risiko der Gesamt- sowie Langzeitmortalität anzeigen, sind der Zugangsweg (transapikal), pAVK, Vorhofflimmern, erhöhte CRP-Level sowie eine Amiodaroneinnahme. Letztere erwies sich als der einzige Prädiktor der Kurzzeitmortalität. Als echokardiografische Prädiktoren (nach Adjustierung bezüglich klinischer Parameter) der Gesamtmortalität präsentieren sich eine erniedrigte TAPSE (≤ 14 mm), erniedrigte septale MAPSE (≤ 6 mm) sowie erhöhtes septales E/e' (≥ 28). Dieses ist auch ein Prädiktor des Lang- und Kurzzeitüberlebens. Zusätzlich zeigt ein sPAP-Anstieg pro 5mmHg eine erhöhte Kurzzeitsterblichkeit an.

Schlussfolgerungen: Für die Mortalität nach einem TAVI-Eingriff sind neben kardiovaskulären Komorbiditäten auch echokardiografisch messbare kardiale Faktoren entscheidend, insbesondere eine systolische Dysfunktion (erniedrigte TAPSE und MAPSE), diastolische Dysfunktion (erhöhter Füllungsdruckindex E/e') sowie erhöhte pulmonalarterielle Drücke (sPAP). Wenn PatientInnen schon vor dem Eingriff diese pathologischen Werte zeigen, sind sie als einem „Hochrisikokollektiv“ zugehörig aufzufassen, was in der Aufklärung wie auch Vor- und in der Nachsorge solcher PatientInnen zukünftig Berücksichtigung finden sollte.

6. Literaturverzeichnis

1. Carabello, B.A., *Introduction to aortic stenosis*. Circ Res, 2013. **113**(2): p. 179-85.
2. Otto, C.M. and B. Prendergast, *Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction*. N Engl J Med, 2014. **371**(8): p. 744-56.
3. Rader, F., et al., *Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications*. Am J Med, 2015. **128**(4): p. 344-52.
4. Thaden, J.J., V.T. Nkomo, and M. Enriquez-Sarano, *The global burden of aortic stenosis*. Prog Cardiovasc Dis, 2014. **56**(6): p. 565-71.
5. Flachskampf, F.A. and W.G. Daniel, *[Aortic valve stenosis]*. Internist (Berl), 2004. **45**(11): p. 1281-90; quiz 1291-2.
6. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Prometheus. LernAtlas der Anatomie. Innere Organe*. Vol. 3. Auflage. 2012, Stuttgart: Thieme.
7. Gorlin, R. and S. Gorlin, *Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I*. American Heart Journal, 1951. **41**: p. 1-29.
8. New, S.E. and E. Aikawa, *Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification*. Circ Res, 2011. **108**(11): p. 1381-91.
9. Coffey, S., B. Cox, and M.J. Williams, *The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(25 Pt A): p. 2852-61.
10. Pawade, T.A., D.E. Newby, and M.R. Dweck, *Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(5): p. 561-77.
11. Carita, P., et al., *Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications*. J Geriatr Cardiol, 2016. **13**(6): p. 489-98.
12. Yan, A.T., et al., *Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(12): p. 1523-1532.
13. Joseph, J., et al., *Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy*. Am J Med, 2017. **130**(3): p. 253-263.
14. Capoulade, R., et al., *Impact of left ventricular remodelling patterns on outcomes in patients with aortic stenosis*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18**(12): p. 1378-1387.
15. Bakaeen, F.G., T.K. Rosengart, and B.A. Carabello, *Aortic Stenosis*. Ann Intern Med, 2017. **166**(1): p. ITC1-ITC16.
16. Lindman, B.R., et al., *Calcific aortic stenosis*. Nat Rev Dis Primers, 2016. **2**: p. 16006.
17. Kampaktsis, P.N., et al., *The role and clinical implications of diastolic dysfunction in aortic stenosis*. Heart, 2017. **103**(19): p. 1481-1487.
18. Erdmann, E., *Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Vol. 8. 2011, Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 5.
19. Hatani, T., et al., *Associations of residual left ventricular and left atrial remodeling with clinical outcomes in patients after aortic valve replacement for severe aortic stenosis*. J Cardiol, 2016. **68**(3): p. 241-7.
20. Ross, J.J. and E. Braunwald, *Aortic stenosis*. Circulation, 1968. **38**(61): p. 7.
21. Grimard, B., R. Safford, and E. Burns, *Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician, 2016. **93**: p. 371-378.
22. Chiang, S.J., et al., *When and how aortic stenosis is first diagnosed: A single-center observational study*. J Cardiol, 2016. **68**(4): p. 324-8.
23. Sathyamurthy, I. and K. Jayanthi, *Asymptomatic severe aortic stenosis with normal left ventricular function - A review*. Indian Heart J, 2016. **68**(4): p. 576-80.

24. Pandian, N.G., A. Ramamurthi, and S. Applebaum, *Role of echocardiography in aortic stenosis*. Prog Cardiovasc Dis, 2014. **57**(1): p. 47-54.
25. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2014. **129**(23): p. 2440-92.
26. Marquis-Gravel, G., et al., *Medical Treatment of Aortic Stenosis*. Circulation, 2016. **134**(22): p. 1766-1784.
27. Baumgartner, H., *Aortic stenosis: medical and surgical management*. Heart, 2005. **91**(11): p. 1483-8.
28. Nadir, M.A., et al., *Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(6): p. 570-6.
29. Sherwood, M.W. and T.L. Kiefer, *Challenges in Aortic Valve Stenosis: Low-Flow States Diagnosis, Management, and a Review of the Current Literature*. Curr Cardiol Rep, 2017. **19**(12): p. 130.
30. Lindman, B.R. and J.N. Patel, *Multimorbidity in Older Adults with Aortic Stenosis*. Clin Geriatr Med, 2016. **32**(2): p. 305-14.
31. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2022. **43**(7): p. 561-632.
32. Ledwoch, J. and H. Thiele, *Treatment of asymptomatic aortic valve stenosis : Watchful waiting or early intervention?* Herz, 2017. **42**(6): p. 528-535.
33. Akahori, H., et al., *Mechanisms of aortic stenosis*. J Cardiol, 2018. **71**(3): p. 215-220.
34. Universitätsklinikum Jena, K.f.H.-u.T. *Konventioneller Aortenklappenersatz*. 27.03.2019]; Available from: https://www.uniklinikum-jena.de/htchirurgie/AKE_konventionell-page--p-541.html.
35. Zakkar, M., A.J. Bryan, and G.D. Angelini, *Aortic stenosis: diagnosis and management*. BMJ, 2016. **355**: p. i5425.
36. Cribier, A., et al., *Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-3008.
37. Cribier, A., et al., *Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(4): p. 698-703.
38. Hanzel, G.S., et al., *Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis*. Catheter Cardiovasc Interv, 2005. **64**(3): p. 322-6.
39. Cribier, A., *Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey*. Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**(3): p. 146-52.
40. Vahanian, A., 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)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(4): p. S1-44.
41. Voigtlander, L. and M. Seiffert, *Expanding TAVI to Low and Intermediate Risk Patients*. Front Cardiovasc Med, 2018. **5**: p. 92.
42. Mack, M.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1695-1705.
43. Rosato, S., et al., *Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients*. Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(5): p. e003326.
44. Sintek, M. and A. Zajarias, *Patient evaluation and selection for transcatheter aortic valve replacement: the heart team approach*. Prog Cardiovasc Dis, 2014. **56**(6): p. 572-82.
45. Puri, R., et al., *TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation*. Eur Heart J, 2016. **37**(28): p. 2217-25.

46. Afilalo, J., et al., *Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(6): p. 689-700.
47. Ad, N., et al., *Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(2): p. 573-9.
48. Stahli, B.E., et al., *Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores*. Cardiology, 2013. **126**(1): p. 15-23.
49. O'Sullivan, C.J., et al., *Preinterventional screening of the TAVI patient: how to choose the suitable patient and the best procedure*. Clin Res Cardiol, 2014. **103**(4): p. 259-74.
50. Arai, T. and T. Lefevre, *Who is the right patient for TAVI?* J Cardiol, 2014. **63**(3): p. 178-81.
51. Kok, M., et al., *Low contrast media volume in pre-TAVI CT examinations*. Eur Radiol, 2016. **26**(8): p. 2426-35.
52. Ribeiro, H.B., et al., *Balloon-expandable prostheses for transcatheter aortic valve replacement*. Prog Cardiovasc Dis, 2014. **56**(6): p. 583-95.
53. Kumar, R., et al., *Self-expanding prostheses for transcatheter aortic valve replacement*. Prog Cardiovasc Dis, 2014. **56**(6): p. 596-609.
54. Arai, T., et al., *Comparison of Edwards SAPIEN 3 versus SAPIEN XT in transfemoral transcatheter aortic valve implantation: Difference of valve selection in the real world*. J Cardiol, 2017. **69**(3): p. 565-569.
55. Rogkakou, C., et al., *Transfemoral implantation of Edwards SAPIEN-XT((R)) transcatheter heart valve in a degenerated tricuspid bioprosthesis*. J Cardiol Cases, 2017. **16**(4): p. 131-133.
56. Webb, J.G. and R.K. Binder, *Transcatheter aortic valve implantation: the evolution of prostheses, delivery systems and approaches*. Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**(3): p. 153-9.
57. Cribier, A., et al., *Technique of transcatheter aortic valve implantation with the Edwards-Sapien heart valve using the transfemoral approach*. Herz, 2009. **34**(5): p. 347-56.
58. Lichtenstein, S.V., et al., *Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience*. Circulation, 2006. **114**(6): p. 591-6.
59. Doshi, S.N., et al., *A feasibility study of transaxillary TAVI with the lotus valve*. Catheter Cardiovasc Interv, 2018. **92**(3): p. 542-549.
60. Hamm, C.W., M. Arsalan, and M.J. Mack, *The future of transcatheter aortic valve implantation*. Eur Heart J, 2016. **37**(10): p. 803-10.
61. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention*. Heart, 2006. **92**(8): p. 1022-9.
62. Gaede, L., et al., *Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence*. Clin Res Cardiol, 2018. **107**(1): p. 60-69.
63. Terre, J.A., I. George, and C.R. Smith, *Pros and cons of transcatheter aortic valve implantation (TAVI)*. Ann Cardiothorac Surg, 2017. **6**(5): p. 444-452.
64. Mack, M.J., et al., *5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial*. The Lancet, 2015. **385**(9986): p. 2477-2484.
65. Forbes, T.L., *The PARTNER trial*. J Vasc Surg, 2011. **53**(1): p. 239-40.
66. Svensson, L.G., et al., *A comprehensive review of the PARTNER trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(3 Suppl): p. S11-6.
67. Lange, R., et al., *Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data From GARY (German Aortic Valve Registry)*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(24): p. 2541-2554.

68. Aldrich, J.E., *Basic physics of ultrasound imaging*. Crit Care Med, 2007. **35**(5 Suppl): p. S131-7.
69. Flachskampf, F.A., *Kursbuch Echokardiografie. Unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien*. Vol. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2017, Stuttgart: Thieme.
70. Le, H.T., et al., *Imaging Artifacts in Echocardiography*. Anesth Analg, 2016. **122**(3): p. 633-46.
71. Seeberger, M.D. and H.-R. Zerkowski, *Die Echokardiographie im perioperativen und intensivmedizinischen Bereich*. 2007, Darmstadt: Steinkopff Verlag.
72. Anavekar, N.S. and J.K. Oh, *Doppler echocardiography: a contemporary review*. J Cardiol, 2009. **54**(3): p. 347-58.
73. Malik, S., et al., *Transthoracic Echocardiography: Pitfalls and Limitations as Delineated at Cardiac CT and MR Imaging*. RadioGraphics, 2017. **37**: p. 383–406.
74. Baumgartner, H., et al., *Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2017. **30**(4): p. 372-392.
75. Mercado, P., et al., *Transthoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 136.
76. Lancellotti, P., et al., *Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(3): p. 235-43.
77. Tillwich, F., et al., *[Low-flow low-gradient aortic valve stenosis : Current evidence]*. Herz, 2017. **42**(6): p. 536-541.
78. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
79. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. Eur Heart J, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
80. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. Lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
81. Briand, M., et al., *Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(11): p. 2229-36.
82. KDIGO, *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Official Journal of the International Society of Nephrology, 2012. **3**(1).
83. Charles, C. and A.H. Ferris, *Chronic Kidney Disease*. Prim Care, 2020. **47**(4): p. 585-595.
84. Genger, M. and T. Binder, *Leitlinie zur Beurteilung der Füllungsdrücke und der diastolischen Funktion des linken Ventrikels*. Austrian Journal of Cardiology, 2014. **21**(14-9).
85. Lavie, C.J., et al., *Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(14): p. 1345-54.
86. Lavie, C.J. and H.O. Ventura, *The Obesity Paradox in Heart Failure: Is it All About Fitness, Fat, or Sex?* JACC Heart Fail, 2015. **3**(11): p. 927-30.
87. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D34-41.
88. Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.

89. Hernandez-Suarez, D.F. and A. Lopez-Candales, *Subclinical Right Ventricular Dysfunction in Patients with Severe Aortic Stenosis: A Retrospective Case Series*. *Cardiol Ther*, 2017. **6**(1): p. 151-155.
90. DGK, *ESC Pocket Guidelines: Management von Vorhofflimmern*. Vol. 2. 2016: Börm Bruckmeier Verlag GmbH.
91. Montalescot, G., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
92. Mandal, A.B. and I.R. Gray, *Significance of angina pectoris in aortic valve stenosis*. *British Heart Journal*, 1976. **38**: p. 811-815.
93. Campeau, L., *Grading of angina pectoris*. *Circulation*, 1976. **54**: p. 522-523.
94. Schymik, G., et al., *Long-term results of transapical versus transfemoral TAVI in a real world population of 1000 patients with severe symptomatic aortic stenosis*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015. **8**(1).
95. Elmariah, S., et al., *Outcomes of transcatheter and surgical aortic valve replacement in high-risk patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial (cohort A)*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013. **6**(6): p. 604-14.
96. Vizzardi, E., et al., *Right ventricular deformation and right ventricular-arterial coupling in patients with heart failure due to severe aortic stenosis undergoing TAVI: long-term results*. *Am J Cardiovasc Dis*, 2020. **10**(3): p. 150-163.
97. Nair, R.M., et al., *Impact of elevated left ventricular filling pressure on long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement*. *Open Heart*, 2022. **9**(1).
98. Visseren, F.L.J., et al., *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(34): p. 3227-3337.
99. Galie, N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(1): p. 67-119.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

A	Spätdiastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe
AA	Antiarrhythmikum
ACE	Angiotensin-converting-enzyme
AoA	Aorta ascendens
AP	Angina pectoris
AS	Aortenklappenstenose
ASE	American Society of Echocardiography
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Antagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
AV PGmax	Maximaler Druckgradient über Aortenklappe
AV PGmean	Mittlerer Druckgradient über Aortenklappe
AV Vmax	Maximale Geschwindigkeit über Aortenklappe
AV VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Integral über Aortenklappe
AVA	Öffnungsfläche der Aortenklappe
AVAi	Indexierte Öffnungsfläche der Aortenklappe
BMI	Body-Mass-Index
B-Mode	Zweidimensionaler Echomodus, „brightness“
BNP	Brain natriuretic peptid
CABG	koronararterielle Bypass-Operation
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CE	Conformité Européenne
CK	Creatinkinase
CKD	Chronic kidney disease
CRP	C-reaktives Protein
CW-Doppler	Continuous-wave-Doppler
DD	Diastolische Dysfunktion
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DT	Dezelerationszeit der E-Welle
E	Frühdiaastolische Geschwindigkeit über Mitralklappe
e'	Frühdiaastolische Elongationsgeschwindigkeit
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FS	Fractional Shortening
GARY	German Aortic Valve Registry
GGT/ γ GT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Glykohämoglobin, Blutzuckerlangzeitwert
HDL	High-density Lipoprotein
HR	Herzfrequenz
hsTroponin	High sensitive Troponin
Hz	Hertz

ICD	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
IQR	Interquartilrange
IVSd	Diastolische interventrikuläre Septumsdicke
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linkes Atrium
LAA	Linksatriale Fläche
LAD	Linksatrialer Durchmesser
LAV	Linksatriales Volumen
LAVi	Linksatrialer Volumenindex
LBBB	Linksschenkel Blockbild
LDL	Low Density Lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMi	Linksventrikulärer Masseindex
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVOT CO	Herzzeitvolumen
LVOT PGmax	Maximaler Druckgradient im linksventrik. Ausflusstrakt
LVOT PGmean	Mittlerer Druckgradient im linksventrik. Ausflusstrakt
LVOT SV	Schlagvolumen
LVOT Vmax	Maximale Geschwindigkeit im linksventrik. Ausflusstrakt
LVOT VTI	Geschwindigkeit-Zeit-Integral im linksventrik. Ausflusstrakt
LVPWd	Diastolische Dicke der linksventrikulären posterioren Wand
MAPSE	Mitral annular plane systolic excursion
M-Mode	Eindimensionaler Echomodus, „motion“
n	Anzahl
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NT pro-BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptid
NYHA	New York Heart Association
Parox.	Paroxysmal, anfallsartig
PARTNER	Placement of Aortic Transcatheter Valves
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
PLT-Hemmer	Thrombozytenaggregationshemmer
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PW-Doppler	Pulsed-wave-Doppler
RA	Rechtes Atrium
RAA	Rechtsatriale Fläche
RAS	Renin-Angiotensin-System
RR	Blutdruck
RV	Rechter Ventrikel
RVD	Rechtsventrikulärer Durchmesser
RVP	Rapid ventricular pacing
SAVR	Surgical aortic valve replacement
SD	Standardabweichung
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
STS	Society of Thoracic Surgeons
SVi	Indexiertes Schlagvolumen
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation

TIA	Transitorische ischämische Attacke
TR PGmax	Maximaler Druckgradient über Trikuspidalklappe
TR Vmax	Maximale Geschwindigkeit über Trikuspidalklappe
VHF	Vorhofflimmern
ZVD	Zentralvenöser Druck

II. Ermittelte Parameter

Klinische Parameter

Adipositas
AP-Beschwerden
Bakterielle kardiale Infektionen
Peripheral vascular disease
Belastungsdyspnoe
Chronische respiratorische Erkrankung
Schlafstörung
CKD Stadium
Diabetes mellitus
Geburtsdatum
Geschlecht
Gewicht (kg)
Größe (cm)
Halsvenenstauung
Herzfrequenz
Hypercholesterinämie
Hypertension
Hyperurikämie
Klappen-OP
Koronar arterielle Erkrankung
Linksschenkelblock
Maligne Erkrankung
Myokardinfarkt
Nicht ischämische Kardiomyopathie
Kardiomyopathie
NYHA Klasse
Ödeme
Orthopnoe
paroxysmale nächtliche Dyspnoe
Perkutane koronare Intervention
koronarer Bypass
Pulmonale Rasselgeräusche
Raucher
Röntgen: Kardiomegalie
kardiovaskuläre Komorbiditäten
Röntgen: Lungenödem
Röntgen: Lungenstauung
Röntgen: Pleuraerguß
RR diastolisch (mmHg)
RR systolisch (mmHg)
Ruhedyspnoe
Schlaganfall/TIA
Schrittmacherimplantation
Synkope

Vorhofflimmern

Medikamente

ACE-Hemmer
Aldosteron-Antagonisten
Allopurinol
Andere Antikoagulantien
Andere Diuretika
Andere Lipidsenker
Andere PLT-Hemmer
Antiarrhythmika Klasse I
Antiarrhythmika Klasse III
Antidepressiva
ASS
AT1-Antagonisten
Betablocker
Ca-Antagonisten
Herzglykoside
Insulin
Orale Antidiabetika
Schleifendiuretika
Statine
Thiaziddiuretika
Thyroxin
Vit.-K-Antagonisten

Labor

Albumin (g/dl)
Alkalische Phosphatase (U/l)
Cholesterin (mg/dl)
CK gesamt (U/l)
C-reactive protein (mg/dl)
cTroponin T (ug/l)
eGFR (ml/min/1,73 m²)
Eisen (µg/dl)
Erythrozyten (n*10E6/µl)
GGT (U/l)
GOT (ASAT) (U/l)
GPT (ALAT) (U/l)
Hämatokrit (%)
Hämoglobin (g/dl)
Harnsäure
Harnstoff (mg/dl)
HbA1c (IFCC) (mmol/mol)
HbA1c (NGSP) (%)

HDL - Cholesterin (mg/dl)
high sensitive Troponin (pg/ml)
Kreatinin (mg/dl)
Lactat Dehydrogenase (U/l)
LDL - Cholesterin (mg/dl)
Leukozyten (n*1000/ μ l)
NT-proBNP (pg/ml)
PTT (s)
Thrombozyten (n*1000/ μ l)
Triglyceride (mg/dl)

Echoparameter

A (cm/s)
Aortenklappeninsuffizienz
Aortenklappenstenose
AV maxPG (mmHg)
AV meanPG (mmHg)
AV Vmax (m/s)
AV VTI (cm)
AVA_Vmax (cm²)
AVA_VTI (cm²)
Diastolic dysfunction
Diastolic filling pattern
DT [ms]
E [cm/s]
E/A
E/E' lateral average
E/E' septal average
E'_lateral (cm/s)
E'_septal (cm/s)
EF [%] Simpson
HR
IVSd [mm]
LAA (cm²)
LAD [mm]
LAV MOD_4ch [ml]
LAVi (ml/m²)
LVEDD [mm]
LVEDV [ml]
LVESD [mm]
LVESV [ml]
LVFS [%]
LVMi (g/m²)
LVOT (mm)

LVOT CO (l/min)
LVOT maxPG (mmHg)
LVOT meanPG (mmHg)
LVOT SV (ml)
LVOT Vmax (m/s)
LVOT VTI (cm)
LVPWd [mm]
MAPSE_lateral (mm)
MAPSE_septal (mm)
Mitralklappeninsuffizienz
Mitralklappenstenose
Perikarderguss
RAA (cm²)
Rhythmus
RVD_basal (mm)
RVD_mid (mm)
sPAP (mmHg)
TAPSE (mm)
TR PGmax (mmHg)
TR Vmax (m/s)
Trikuspidalklappeninsuffizienz
ZVD

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Makroskopisches Präparat einer schweren degenerativ-kalzifizierenden Aortenklappenstenose	1
Abbildung 2, Transthorakales Echobild einer Aortenklappenstenose im parasternalen Längsachsenschnitt.....	5
Abbildung 3, Aortenklappenprothesen.....	11
Abbildung 4, Echokardiografische Aufnahmemodi.....	14
Abbildung 5, Verschiedene Doppler-Modi	15
Abbildung 6, Links parasternaler Langachsenschnitt.....	16
Abbildung 7, Apikaler 4-Kammerblick.....	17
Abbildung 8, Messung der aortalen Parameter mittels CW-Doppler	18
Abbildung 9, Messung der LVOT-Parameter mittels PW-Doppler.....	18
Abbildung 10, Der Weg zum Patientenkollektiv.....	22
Abbildung 11, Verteilung auf die CKD Stadien.....	29
Abbildung 12, Häufigkeiten diastolischer Füllungsmuster.....	32
Abbildung 13, Vergleich der diastolischen Dysfunktionen zwischen den Gruppen	48
Abbildung 14, Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach TAVI bei vorliegenden vs. fehlenden echokardiografischen Prädiktoren.....	52

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose anhand echokardiographischer Parameter	5
Tabelle 2, EuroSCORE-Rechner	9
Tabelle 3, Subgruppen der Aortenstenose	19
Tabelle 4, Einteilung der diastolischen Dysfunktion	24
Tabelle 5, Verteilung des Patientenkollektivs auf verschiedene Vitien	26
Tabelle 6, Mittelwerte und Häufigkeiten verschiedener klinischer Befunde sowie Medikamenteneinnahme	27
Tabelle 7, Labormediane der PatientInnen mit Normwerten	29
Tabelle 8, Echowerte des Patientenkollektivs mit Normbereich.....	30
Tabelle 9, Vergleich der Überlebenden und Verstorbenen bezüglich Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme	33
Tabelle 10, Vergleich der Labormediane zwischen den Überlebenden und Verstorbenen	35
Tabelle 11, Vergleich der Mittelwerte der Echodaten zwischen Lebenden und Verstorbenen	36
Tabelle 12, Vergleich der Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme zwischen Lebenden und Verstorbenen 30 Tage nach TAVI	38
Tabelle 13, Vergleich der Labormediane zwischen den Lebenden und Verstorbenen 30 Tage nach TAVI.....	40
Tabelle 14, Vergleich der Mittelwerte der Echodaten zwischen Lebenden und Verstorbenen 30 Tage nach TAVI.....	41
Tabelle 15, Vergleich der Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme zwischen Lebenden und Verstorbenen 12 Monate nach TAVI	43
Tabelle 16, Vergleich der Labormediane zwischen den Lebenden und Verstorbenen 12 Monate nach TAVI.....	45
Tabelle 17, Vergleich der Mittelwerte der Echodaten zwischen Lebenden und Verstorbenen 12 Monate nach TAVI.....	46
Tabelle 18, Multivariable Cox-Regressionsanalyse für klinische Variablen.....	53
Tabelle 19, Multivariable Cox-Regressionsanalyse für echokardiografische Variablen.....	53
Tabelle 20, Überblick der klinischen und echokardiografischen Prädiktoren für die Gesamt-, Kurz- und Langzeitmortalität post TAVI.	54

V. Druckgenehmigungen der Herzklappenhersteller

Edwards Lifesciences

Consent for Publication of Copyrighted Material from Edwards Lifesciences
Current date: March 20, 2023 Contact information of the requestor: <hr/>
Name: Victoria Sokalski Email: sokalski_V@ukw.de Tel.: +49 931 20139715
Specific description of copyrighted material requested (a copy of the material may be attached if feasible): Illustration of Edwards SAPIEN 3 Transkatheter-Herzklappe
Purpose (specific description of how the copyrighted materials will be used, e.g., name of proposed publication, in connection with educational materials, to demonstrate etc.): PLANNED PUBLICATION: Dissertation appearing follow-up editions (print and e-book) and follow-up products (licensed editions, offline and online products, internet) IMAGE FOR USE

The Edwards images are to be used solely for illustrative purposes on the publications as described herein, shall not be altered in any way and shall not contain any brand identifying information.

Edwards hereby grants Victoria Sokalski permission to use the Images solely in conjunction with the above use. Edwards reserves the right to revoke this Consent for Publication of the above described copyrighted material, with or without notice, for any reason and at any time. Edwards retains all ownership rights to the materials listed and grants only the limited right to use set forth above.

Text close to image:

Quelle: Edwards Lifesciences

Medtronic GmbH

Sokalski, Victoria

Von: Brechter, Katja <katja.brecht@medtronic.com>
Gesendet: Mittwoch, 22. März 2023 12:35
An: Sokalski, Victoria
Betreff: [EXT] Druckerlaubnis Dissertation
Anlagen: corevalve_23mm_e_1.jpg; CoreValveEvolut 23mm.jpg; Evolut PRO 26mm.jpg

Sehr geehrte Frau Sokalski,

vielen Dank für Ihre Anfrage.

Anbei erhalten Sie Bilddateien zu unseren Transkatheter-Aortenklappen zu unseren Transkatheter-Aortenklappen CoreValve™ und auch zu Evolut™ PRO+.

Die Bildfreigabe der Produktbilder erfolgt ausschließlich für den von Ihnen angegebenen Zweck. Medtronic erlaubt die Verwendung unter Angabe „Quelle Medtronic GmbH“.

Falls Sie noch weitere Informationen benötigen, können Sie sich gerne bei mir melden.

Viel Erfolg bei Ihrer Dissertation!

Mit freundlichen Grüßen

Katja Brechter
Marketing Specialist | Transcatheter Valves

Medtronic
Medtronic GmbH
Earl-Bakken-Platz 1 | 40670 Meerbusch | Germany
Phone: +49 2159 8149 0 | Mobile: +49 151 629 655 35
katja.brecht@medtronic.com
medtronic.com | [Facebook](#) | [LinkedIn](#) | [Twitter](#) | [YouTube](#)

Medtronic

Engineering the extraordinary

Geschäftsführung: David Carr (Vorsitzender), Irene Holler, Dorothee Stamm
Sitz der Gesellschaft: Meerbusch
Handelsregister: Amtsgericht Neuss HRB 14798

Die in dieser E-Mail übermittelten Informationen sind vertraulich und ggf. rechtlich geschützt. Sie sind nur für den Gebrauch durch die Person oder die Organisation bestimmt, an die diese E-Mail adressiert ist. Wenn Sie nicht der beabsichtigte Empfänger sind oder Ihnen diese E-Mail unbefugt zugeleitet wurde, ist jedwede Verbreitung oder sonstige Verwendung dieser Informationen streng untersagt. Bitte löschen Sie in diesem Fall diese E-Mail.

[CONFIDENTIALITY AND PRIVACY NOTICE] Information transmitted by this email is proprietary to Medtronic and is intended for use only by the individual or entity to which it is addressed, and may contain information that is private, privileged, confidential or exempt from disclosure under applicable law. If you are not the intended recipient or it appears that this mail has been forwarded to you without proper authority, you are notified that any use or dissemination of this information in any manner is strictly prohibited. In such cases, please delete this mail from your records. To view this notice in other languages you can either select the following link or manually copy and paste the link into the address bar of a web browser: <http://emaildisclaimer.medtronic.com>

VI. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Peter Nordbeck bedanken, welcher mir während der Zeit dieser Arbeit und ihrer Publikation als Doktorvater mit Ratschlägen stets zur Seite stand und allen Ideen noch den letzten Feinschliff verlieh.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. med. Stefan Frantz, dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg, für die Möglichkeit der Durchführung der Promotion an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt dem gesamten Team der Echokardiographie sowie des FAZiT; Herrn Dr. med. Kai Hu und Frau Dr. med. Dan Liu danke ich für die tolle Betreuung und Zusammenarbeit, v.a. bei wissenschaftlichen und statistischen Fragen; meiner „Sitznachbarin“ Frau Larissa Buravezky danke ich für alle echokardiographischen Ratschläge zu richtigen Messungen. Bei allen – insbesondere auch bei Frau Irina Schumacher – danke ich herzlich für das Mitfiebern, Daumendrücken und letztendlichen Mitfeiern bei der Publikation meiner Arbeit!

Der größte Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder Kajetan, meinem Partner Robin und meinen Freunden: Danke für die liebevolle und tatkräftige Unterstützung, nicht nur bei der Dissertation, sondern während meiner gesamten Studien- und Weiterbildungszeit!

VII. Lebenslauf

(In Onlineversion aus Datenschutzgründen nicht enthalten.)

VIII. Eigene Veröffentlichung und Kongressteilnahme

Eigene Veröffentlichungen:

Sokalski V, Liu D, Hu K, Frantz S, Nordbeck P. **Echocardiographic predictors of outcome in severe aortic stenosis patients with preserved or reduced ejection fraction**. Clin Res Cardiol. 2024 Mar;113(3):481-495. doi: 10.1007/s00392-023-02350-w. Epub 2024 Jan 22. PMID: 38252146; PMCID: PMC10881626.

Kongressteilnahme:

89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie April 2023

Vortrag 1258:

Echocardiographic and clinical predictors of short- and long-term outcomes in severe aortic stenosis patients with preserved or reduced left ventricular ejection fraction

V. Sokalski, D. Liu, K. Hu, S. Frantz, P. Nordbeck (Würzburg)