

Aus der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie,
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Transkatheter Aortenklappenimplantation bei Patienten

mit hochgradiger Aortenklappenstenose

und starker Verkalkung des Annulus:

Einsatz der

Boston Scientific Lotus Klappe

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Medizin

der Universitätsmedizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Michael Siegfried Kästel

aus Palmbach

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Datum der Promotion:

08. Dezember 2020

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Abschlussarbeit selbstständig und nur unter Verwendung der von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst zu haben. Sowohl inhaltlich als auch wörtlich entnommene Inhalte wurden als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit hat in dieser oder vergleichbarer Form noch keinem anderem Prüfungsgremium vorgelegen.

Datum: _____ Unterschrift: _____

Danksagungen

Herrn, Direktor der Klinik für Herzchirurgie in Karlsruhe, möchte ich recht herzlich danken für die Möglichkeit, diese Dissertations- schrift in seinem Hause zu erstellen. Er machte es mir, unter seiner Leitung möglich, auch als berufstätiger Allgemeinmediziner und Familienvater, die Promotion erfolg- reich zu beenden

Herrn danke ich herzlich für die Überlassung des hochaktuellen Themas und für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Trotz seiner umfangreichen, klinischen Tätigkeit, stand er bei Fragen und Problemen mit Rat und konstruktiver Kritik zur Seite.

Ein großer Dank geht an das gesamte ärztliche Personal und Pflegepersonal der Abteilung, die stets aufgeschlossen für meine Fragen waren.

Meinen Kindern und meiner Ehefrau gilt auch ein besonderer Dank für ihre Unterstützung und Geduld

Wissenschaftliche Beiträge - Literaturverzeichnis:

M. Volm, M. Kästel, J. Mattern, and T. Efferth. Expression of resistance factors (p-glycoprotein, glutathione s-transferase- π , and topoisomerase II) and their interrelationship to proto-oncogene products in renal cell carcinomas. Cancer.

Ein Teil dieser Studie wurde in einer internationalen, wissenschaftlich renommierten Fachzeitschrift publiziert (Conzelmann LO et al. Increased Incidence of Fatal Major Vascular Complications in Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Lotus Valve System. Catheter Cardiovasc Interv. 2020; 95: E21-29.).

Ein Teil dieser Studie wurde auf der 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am 17.02- 20.02.2018, in Leipzig vorgestellt.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	I
Danksagungen	II
Wissenschaftliche Beiträge - Literaturverzeichnis:	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XI
Abbildungsverzeichnis.....	XIII
1 Einleitung.....	1
1.1 <i>Aortenklappenstenose : Der aktuelle Fall in der Praxis.....</i>	<i>1</i>
2 Literaturdiskussion.....	4
2.1 <i>Allgemeine Literaturdiskussion</i>	<i>4</i>
2.1.1 Aortenstenosen	4
2.1.2 Aortenklappenstenosen	6
2.1.3 Definition	7
2.1.4 Anatomie	8
2.1.5 Epidemiologie	9
2.1.6 Stenosearten nach zunehmender Häufigkeit	9
2.1.6.1 Post-Endokarditische Aortenklappenstenose.....	10
2.1.6.2 Kongenitale Aortenklappenstenose	11
2.1.6.3 Rheumatische Aortenklappenstenose.....	12
2.1.6.4 Idiopathische kalzifizierende Aortenklappenstenose	12
2.1.7 Ätiologie und Pathogenese der Aortenklappenstenose.....	13
2.2 <i>Spezielle Literaturdiskussion.....</i>	<i>18</i>

2.2. 1	Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	19
2.2. 2	Symptomatik der Aortenklappenstenose.....	21
2.2.2.1	Die NYHA-Klassifikation	22
2.2.2.2	Die CCS-Klassifikation	23
2.2. 3	Diagnostik der Aortenklappenstenose	24
2.2.3.1	Ambulant Hausarzt: Auskultation, EKG, Röntgen- Thorax	25
2.2.3.2	Ambulant Kardiologe: Farbdoppler-Echokardiographie	25
2.2.3.3	Spezialuntersuchung: Transoesophageale Echokardiographie(TEE).	28
2.2.3.4	Spezialuntersuchung: Links/Rechts-Herzkatheter,.....	29
2.2.3.5	Spezialuntersuchung: Kardio-CT.....	30
2.4	<i>Einteilung der Aortenklappenstenose.....</i>	32
2.5	<i>Prognose der Aortenklappenstenose.....</i>	32
2.6	<i>Therapie der Aortenklappenstenose.....</i>	34
2.6.1	Medikation zur Behandlung der Aortenklappenstenose	34
2.6.2	Konventioneller Aortenklappenersatz (AKE)	36
2.6.3	Ballonaortoavalvuloplastie (BAV).....	38
2.6.4	Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI).....	39
2.7	<i>Ziel der Studie.....</i>	44
2.7.1	Leitfrage: Wie sicher (gefährlich) ist TAVI mit der BSLV	45
3	Material und Methoden.....	46
3.1	<i>Studiendesign und Statistik</i>	46
3.2	<i>Methoden.....</i>	47
3.2.1	Transfemoraler Zugang (Kathetereinsatz über die Leistenarterie).....	47
3.2.2	Transapikaler Zugang (Kathetereinsatz über die Herzspitze)	48
3.2.3	Alternative Zugänge	49
3.2.3.1	Transsubclaviculärer Zugang	49
3.2.3.2	Transaortaler Zugang.....	49

3.2.3.3	Transaxilärer Zugang.....	49
3.2.3.4	Transkarotaler (Transcarotidaler) Zugang.....	50
3.2.3.5	Zugang durch den Cava-Aortalen Tunnel	50
3.3	<i>Risikostratifizierung, Indikationsstellung und Patientenauswahl bei TAVI</i>	52
3.3.1	Risikoscores zur Einschätzung der perioperativen Mortalität	53
3.3.1.1	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE). 53	
3.3.1.2	Society of Thoracic Surgeons Score (STS-Score).....	57
3.3.1.3	Weitere Risikoscores (seltener verwendet)	58
3.4	<i>Allgemeine Indikationsstellung für die Behandlung mit TAVI</i>	59
3.4.1	Allgemeine Patientenselektion Entscheidung im Herzteam.....	60
3.4.2	Indikationen speziell für TAVI	61
3.5	<i>Komplikationen bei der Behandlung mittels TAVI.....</i>	62
3.5.1	Die VARC–Kriterien.....	63
3.5.1.1	Device-Erfolg: Die Erfolgreiche Klappenimplantation.....	64
3.5.1.2	Die kombinierten Sicherheitsendpunkte (30 Tage)	65
3.5.1.3	Die kombinierten Endpunkte des therapeutischen Ansprechens(1 Jahr) 65	
3.5.2	Die VARC 2–Kriterien	65
3.5.2.1	VARC 2 Komplikation: Mortalität.....	68
3.5.2.2	VARC 2 Komplikation: Myokardinfarkt	68
3.5.2.3	VARC 2 Komplikation: Schlaganfall.....	68
3.5.2.4	VARC 2 Komplikation: Blutung.....	70
3.5.2.5	VARC 2 Komplikation: Akutes Nierenversagen 2. und 3. Grades	70
3.5.2.6	VARC 2 Komplikation: Gefäßkomplikationen und Exkurs AADA	72
3.5.2.7	VARC 2 Komplikation: Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien 74	
3.5.2.8	VARC 2 Komplikation: Sonstige TAVI-assoziierten Ereignisse.....	75
3.5.2.9	VARC 2 Komplikation: Prothesendysfunktion.....	76
3.5.2.10	VARC 2 Kriterium: Lebensqualität.....	80
3.6	<i>Patienten</i>	83

3.6.1	Beurteilung des Gesundheitszustandes	85
3.6.1.1	Body-Mass-Index (BMI, NYHA-Stadien, CCS-Einteilung	85
3.6.1.2	Karnofsky Index	86
3.6.1.3	Fragebogen zur Lebensqualität, 6-Min.Geh-Test.....	87
3.6.1.4	Basis-Untersuchungen	87
3.6.2	Beurteilung des Operationsrisikos.....	87
3.6.3	Bewertung von Begleiterkrankungen für TAVI.....	89
3.6.4	Bewertung von Kontraindikationen für TAVI.....	90
3.6.5	Patientenvorbereitung für TAVI.....	91
3.7	<i>TAVI-Prothesen und Applikationssysteme.....</i>	93
3.7.1	TAVI-Prothesen allgemein.....	93
3.7.2	TAVI-Prothesen speziell die Boston Scientific Lotus valve (BSLV)	94
3.7.2.1	Aufbau und Funktion der BSLV	94
3.7.2.2	Implantationsempfehlungen für die BSLV.....	96
3.7.2.3	Besondere Eigenschaften der BSLV	100
3.7.3	TAVI- Applikationssystem für die BSLV.....	101
3.8	<i>Operationsaal + Katheterlabor = Hybrid-OP.....</i>	103
3.9	<i>Ablauf der TAVI- Prozedur.....</i>	104
4	Ergebnisse.....	113
4.1	<i>Präoperative Parameter.....</i>	113
4.1.1	Konstitutionelle präoperative Parameter	113
4.1.1.1	Altersverteilung	113
4.1.1.2	Geschlechtsverteilung.....	115
4.1.1.3	Body-Mass-Index (BMI) bei Frauen und Männer.....	115
4.1.1.4	Körperoberfläche bei Frauen und Männer.....	116
4.1.1.5	Aortenklappenöffnungsfläche bei Frauen und Männern	117
4.2	<i>Intraoperative Parameter</i>	123

4.2.1	Beschreibung der verfahrenstechnischen Parameter	123
4.2.2	Intraoperative konsekutive Ereignisse	124
4.2.3	Perioperative Ergebnisse	126
4.2.3.1	Perioperative Ergebnisse Device-Bezogen.....	126
4.2.3.2	VARC 2 Komplikation: Perioperative Blutung.....	128
4.2.3.3	VARC 2 Komplikation: Gefäßkomplikationen peri-interventionell	128
4.3	<i>Postoperative Parameter.....</i>	129
4.3.1	Die VARC 2–Kriterien	130
4.3.1.1	Device-Erfolg: Die erfolgreiche Klappenimplantation	130
4.3.1.2	VARC 2 Komplikation: Mortalität.....	131
4.3.1.3	VARC 2 Komplikation: Myokardinfarkt	131
4.3.1.4	VARC 2 Komplikation: Schlaganfall.....	131
4.3.1.5	VARC 2 Komplikation: Akutes Nierenversagen 2. und 3. Grades	132
4.3.1.6	VARC 2 Komplikation: Gefäßzugangskomplikationen, AADA.	132
4.3.1.7	VARC 2 Komplikation: Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien ...	134
4.3.1.8	VARC 2 Komplikation: Sonstige TAVI-assoziierten Ereignisse.....	137
4.3.1.9	VARC 2 Komplikation: Prothesendysfunktion.....	137
4.3.1.10	VARC 2 Kriterium: Lebensqualität.....	139
4.3.2	Die kombinierten Sicherheitsendpunkte (30 Tage)	139
4.3.3	Die kombinierten Endpunkte des therapeutischen Ansprechens (1 Jahr).	141
4.3.4	Falldarstellungen.....	144
5	Diskussion	151
5.1.1	Sicherheitsendpunkte (30 Tage) bei Patienten mit fatalen Verkalkungen	152
5.1.1.1	VARC 2 Komplikation: Mortalität, peri-interventionell, bis 30 Tage .	153
5.1.1.2	Device-Erfolg: Die erfolgreiche Klappenimplantation	154
5.2.1	VARC 2 Komplikation: Myokardinfarkt.....	156
5.2.2	VARC 2 Komplikation: Schlaganfall	156

5.2.3	VARC 2 Komplikation: Akutes Nierenversagen 2. und 3. Grades	158
5.2.4	VARC 2: Gefäßzugangskomplikationen (AADA, Aortenbogenruptur) ...	159
5.2.5	VARC 2 Komplikation: Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien	164
5.2.6	VARC 2 Komplikation: Sonstige TAVI-assoziierten Ereignisse	166
5.2.7	VARC 2 Komplikation: Prothesendysfunktion	166
5.2.8	VARC 2 Kriterium: Lebensqualität	168
5.3	Die kombinierten Sicherheitsendpunkte nach 30 Tagen und nach 1 Jahr.....	168
5.4	Kritik an VARC 2–Kriterien.....	169
5.4.1	Kritische Anmerkungen zu VARC 2	170
6	Zusammenfassung.....	170
6.1	Zusammenfassende Einleitung.....	171
6.2	Zusammenfassender Hauptteil	171
6.3	Zusammenfassende Ergebnisübersicht	172
6.4	Zusammenfassender Schluß	174
	Literaturverzeichnis	175
	Lebenslauf/Vita	199

Abkürzungsverzeichnis

AADA	acute aortic dissection type A	S.73
AADB	acute aortic dissection type B	S.134
ACC	American College of Cardiology	S.32
ACVB	Aorto(C)koronarer Venenbypass	S.171
AHA	American Heart Association	S.32
AKÖF	Aortenklappenöffnungsfläche	S.7
AKS	Aortenklappenstenose	S.1
AKE	Aortenklappenersatz	S.10
AKI	Acute Kidney Injury (Akutes Nierenversagen)	S.71
AP	Angina pectoris	S. 6
AV	Atrioventrikulär	S.169
BAK	Bikuspide Aortenklappe	S. 11
BAV	Ballonaortoavuloplastie	S.38
BMI	Body Mass Index	S. 77
BSLV	Boston Scientific Lotus Valve.	S.44
CCS	Canadian Cardiovascular Society	S.21
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	S.37
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery	S.36
EK	Erythrozyten Konzentrat	S.70
EOA	effective orifice area	S.99
EuroSCORE	<u>European System</u> for <u>Cardiac Operative Risk Evaluation</u>	S.36
Fr	French=1/3 mm	S.47
GARY	The german aortic valve registry	S.80

HLM	Herz-Lungen-Maschine	S.37
ICU	Intensiv Care Unit	S.131
LA	Lokalanästhesie	S.47
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	S.20
LVOT	linksventrikulären Ausflusstrakt	S.4
MOF	Multi organ failure	S.128
MSCT	Mehrschicht Computer Tomographie	S.30
NYHA	New York Heart Association	S.21
PARTNER	Placement of AoRTic TraNscathetER	S.35
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	S.31
PPM	Patient Prosthesis Mismatch	S. 76
PVL	paravalvulären Leckagen	S.77
SD	Standardabweichung	S.46
STS	Society of Thoracic Surgeons	S.36
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation (Transkathetergestützte Aortenklappenimplantation)	S.4
TEE	Transoesophageale Echokardiographie	S. 28
TTE	Transthorakale Echokardiographie	S. 26
VARC	Valve Academic Research Consortium	S.62
ViV-TAVI	Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Implantation (Klappe-in-Klappen-Implantation)	S.123

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Ätiologie sekundärer valvulärer Aortenstenosen.....	14
Tabelle 2 : Stadieneinteilung nach New York Heart Association-Classification	22
Tabelle 3 : CCS-Klassifikation	23
Tabelle 4 : Einteilung der Aortenklappenstenose nach Schweregrad, gemäß den Leitlinien.....	32
Tabelle 5: I° Empfehlungen für AKE	36
Tabelle 6: Die Parameter des EuroScore I mit Umrechnungsfaktoren www.euroscore.org	56
Tabelle 7: Indikationsstellung zur TAVI oder AKE.....	60
Tabelle 8: VARC – Kriterien.....	64
Tabelle 9 : VARC2-Kriterien	67
Tabelle 10: Einteilung stattgehabter Hirninfarkt Rankin Scale (RANKIN 1957).....	69
Tabelle 11: Einteilung des Prothesen–Patient mismatch (PPM) nach VARC2	77
Tabelle 12.: Basisparameter bei der Patientenaufnahme ins TAVIK-Register	85
Tabelle 13: Karnofsky Index	87
Tabelle 14: Parameter der Lotus Aortenklappenprothese.....	96
Tabelle 15: Implantationsempfehlungen für den Annulus.....	96
Tabelle 16: Implantationsempfehlungen für den LVOT	96
Tabelle 17: Implantationsempfehlung für die Klappenebene.....	97
Tabelle 18: Entscheidungshilfe für Grenzfälle	97
Tabelle 19: Originalabschrift der Tabelle ISO 5840.....	99
Tabelle 20: Altersverteilung	113
Tabelle 21: Signifikante Abweichungen der Körperoberfläche	117
Tabelle 22: Signifikante Abweichung der AKÖF	118
Tabelle 23: Übersicht präoperative Parameter nach VARC 2	119
Tabelle 24: Parameter der TAV-Implantation nach VARC 2	126
Tabelle 25: Perioperative Parameter nach VARC 2	129
Tabelle 26: Patientendaten postoperativ	130
Tabelle 27: Kontingenztafel Chi-Quadrat.....	136
Tabelle 28: Berechnung Chi-Quadrat	136

Tabelle 29: Postinterventionelle Parameter nach TAVI	143
Tabelle 30: Übersicht der 7 Todesfälle nach TAVI.....	145
Tabelle 31: Zusammenstellung aller Todesfälle in der zeitlichen Abfolge	150

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesunde Aortenklappe	2
Abbildung 2: Gesunde Aortenklappe	2
Abbildung 3: Darstellung der häufigsten Stenosen im linksventrikulären Ausflußtrakt.	5
Abbildung 4 : Hochgradige Aortenklappenstenose	8
Abbildung 5: Aortenklappenöffnungsfläche bei Stenose (Schwarz dargestellt)	8
Abbildung 6: Postentzündliche Aortenklappenstenose	11
Abbildung 7 : Stenotische trikuspidale Aortenklappe bei kalzifizierender AKS	13
Abbildung 8: Pathogenese der kalzifizierten Aortenstenose	18
Abbildung 9 : Überlebenskurve bei Patienten mit Aortenklappenstenose	34
Abbildung 10: Geschichte der AKE und TAVI.....	41
Abbildung 11: Cava-Aortaler Tunnel	51
Abbildung 12 : Übersicht der alternativen Zugänge bei TAVI	52
Abbildung 13: Entscheidungsfindung für TAVI	61
Abbildung 14 : Einteilung der Blutungen nach VARC 2	70
Abbildung 15: Einteilung des akuten Nierenversagens nach VARC 2- Kriterien.....	71
Abbildung 16: Gefäßkomplikationen an den Zugangswegen.....	72
Abbildung 17: Stanford- und DeBakey-Klassifikation,	74
Abbildung 18: PVL bei nicht anliegender Prothese	78
Abbildung 19: Adaptive Seal zur Abdichtung des Prothesengerüsts	79
Abbildung 20: Beispiel eines Patienten mit log. EuroSCORE I.....	88
Abbildung 21: TAVI-Herzklappen mit CE-Zulassung zum Zeitpunkt dieser Arbeit.....	94
Abbildung 22: Aufbau der Boston Scientific Lotus Valve	95
Abbildung 23: MSCT- Abstandsmessung Koronarostien und Klappenenebene	98
Abbildung 24: Lotus Prothese in unterschiedlicher Konfiguration	100
Abbildung 25: Vorbereitungen der Lotus Prothese	101
Abbildung 26: Lotus Applikationssystem mit Prothese und Dilatator	102
Abbildung 27: Vorbereitung TAVI im Hybrid-Op.....	104
Abbildung 28 : Lotus-Prothese auf dem Einführungsbesteck	106

Abbildung 29: Verschlussystem und shematische Darstellung	106
Abbildung 30: Safari-Draht im cavum	107
Abbildung 31: Ballonvalvuloplastie und Einbringung der Prothese	107
Abbildung 32: Optimale Platzierung mittels Röntgenmarker	108
Abbildung 33: Einsetzen der Lotus-Prothese	108
Abbildung 34: Optimale Platzierung (Schematisch)	109
Abbildung 35: Freisetzung der Prothese.....	109
Abbildung 36: Wechsel der BSLV bei PVL.....	110
Abbildung 37: Rückführung des Applikationssystems	111
Abbildung 38 : Angio-Seal Verschluss	111
Abbildung 39: Visualisierung der Zugangswege.....	112
Abbildung 40: Box-Plot Altersverteilung.....	114
Abbildung 41: Altersverteilung des Patientenkollektivs	114
Abbildung 42: Prozentuales Verhältnis: Frauen/Männer	115
Abbildung 43: Häufigkeitsverteilung des BMI	116
Abbildung 44: AKÖF bei Männern und Frauen.....	118
Abbildung 45: Häufigkeitsverteilung der NYHA-Klassen.....	120
Abbildung 46: Häufigkeitsverteilung schwerer Erkrankungen	123
Abbildung 47: Signifikant erhöhte Kontrastmittelgabe bei den Verstorbenen.....	125
Abbildung 48: Beziehung Prothese zum Reizleitungssystem	135
Abbildung 49: Passende Prothesenöffnungsfläche zu Körperoberfläche.....	138
Abbildung 50: Früher Sicherheitsendpunkt nach 30 Tagen	140
Abbildung 51: Kaplan-Maier-Überlebenskurve	142
Abbildung 52: Ausgeprägten Verkalkung Annulus und LVOT	146
Abbildung 53: "Gotischer" Aortenbogen.....	146
Abbildung 54: AADA in einer bikuspiden Aortenklappenstenose.....	147
Abbildung 55: Patient Nr.3 AADA ohne vorbestehende Aortenanomalie.....	148
Abbildung 56: Entwicklung einer AADA bei Patient Nr. 4	149

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose : Der aktuelle Fall in der Praxis

Vor einigen Wochen kam ein 79-jähriger Patient für eine Routineuntersuchung zu mir in die Praxis. Seit seinem 18. Lebensjahr rauchte er Zigaretten, ca. eine Packung am Tag, entsprechend 60 Packungsjahre (Pack years). Er ist normalgewichtig, kein Diabetes mellitus, Nieren- und Leberfunktion sind unauffällig. Bei der Auskultation des Herzens hörte ich ein klassisches spindelförmiges 3/6 Systolikum mit Punctum maximum über dem zweiten ICR parasternal rechts, und über Erb mit Fortleitung, interessanterweise in die linke Karotis deutlicher als auf der rechten Seite. Im EKG: Regelmäßiger Sinusrhythmus, Herzfrequenz 76/Minute, Linkstyp, Linkshypertrophiezeichen mit Sokolow-Lyon-Index: (Amplitude in mV) des S in V1 und Amplitude des R in V5 ist 3,9 mV, weiterhin waren flache T-Wellen in allen Brustwandableitungen auffällig. Der völlig beschwerdefreie Patient hatte eine schwere Aortenklappenstenose (AKS)¹, die bisher noch zu keinen Einschränkungen im Alltag geführt hatte.

Die Diagnose konnte im Rahmen einer Farbdoppler-Echokardiographie verifiziert werden: Eine hochgradige Stenose der Aortenklappe, deren Öffnungsfläche deutlich auf 0,9 cm² (normal: 2,5 bis 3,5cm²)² reduziert war. Es war ein transvalvulärer Druckgradient von 55 mmHg messbar.

Bei der anschließenden Befundbesprechung wollte er wissen, warum er an dieser Erkrankung leide. Er stellte Fragen zum weiteren Verlauf der Erkrankung, zur Prognose und zu den therapeutischen Optionen. Ich erklärte ihm die normalen anatomischen Strukturen und die pathologischen Veränderungen an einer stenosierten Aortenklappe, sowie deren Einfluss auf die Herzfunktion.

¹ Siehe Abkürzungsverzeichnis

² Dr.med. Gerd Herold: Innere Medizin.2016,S. 176 FF

Wie in den Abbildungen eins und zwei zu erkennen ist, schließen und öffnen sich die Herzklappen bei einem Menschen mit gesundem Herzen nahezu perfekt, ohne Engungen oder Leckagen

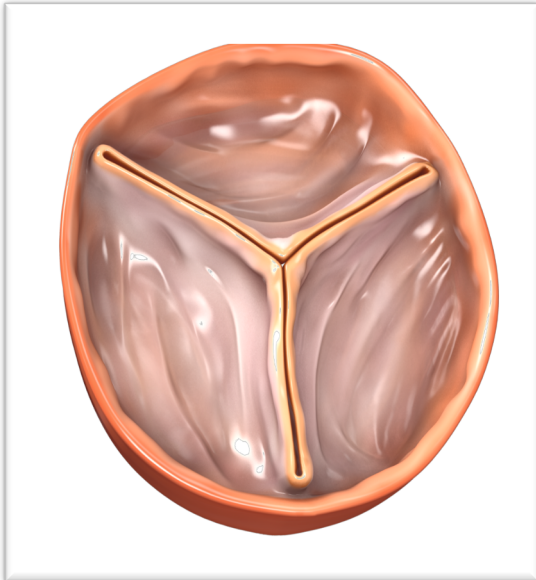


Abbildung 1: Gesunde Aortenklappe (geschlossen) Quelle: Mit freundlicher Genehmigung Boston Scientific

Die Aortenklappe besteht aus drei Taschenklappen, den Valvulae semilunares, am Ende des linksventrikulären Ausflusstraktes LVOT.

Sie bestehen aus einer Endokardduplikatur und sind mit der Basis an der Aortenwand befestigt. Unterschieden wird, durch ihren Bezug zur linken Semilunarklappe, in Valvula semilunaris sinistra (linkskoronares Segel), sowie zur rechten Koronararterie, Valvula semilunaris dextra (rechtskoronares Segel).

Die dritte, Valvula semilunaris posterior, ist das nichtkoronare Segel (Schiebler 2002). Die Aortenklappen berühren sich entlang der Kommissuren. Jeweils in der Mitte der Kommissuren befindet sich ein kleines Knötchen, der Nodus semilunaris. Dieser Knoten dichtet bei Verschluss der Klappe, gemeinsam mit den zwei anderen, das Zentrum der Klappe ab.



Abbildung 2: Gesunde Aortenklappe (geöffnet) Quelle: Mit freundlicher Genehmigung Boston Scientific

Oberhalb der Klappenanheftungsstelle, im Sinus valsalvae, befindet sich der Ursprung der Koronararterien. Hier erweitert sich die Aorta zum Bulbus aortae, welcher von außen sichtbar ist.

Die Aortenklappe hat somit die Funktion eines Auslassventils. Das Öffnen und Schließen erfolgt rein passiv durch den Blutdruck, entlang des Druckgradienten. Die Klappe ist in der Austreibungsphase des linken Ventrikels (Systole) geöffnet. Die Semilunarklappe

pen werden durch hydromechanische Kräfte an die Aortenwand gedrückt, so dass ein laminares Strömungsprofil entsteht. Unterschreitet der Druck des linken Ventrikels am Ende der Systole den Druck in der Aorta, kommt es zu einem Verschluss der Aortenklappe. Während der anschließenden Windkesselphase der Aorta und der Füllungsphase der Ventrikel (Diastole), bleibt diese verschlossen und verhindert einen retrograden Blutfluss in den linken Ventrikel (Pape et al.,2014). Der Druck der jetzt über der Aortenklappe herrscht, ist notwendig um die Durchblutung der Koronarien aufrecht zu erhalten.

Dieser passive Mechanismus der Blutversorgung des Myokards über die Herzkranzgefäße, wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Neben der anatomischen oder krankheitsbedingten Weite des Gefäßlumens, führt auch eine Reduktion des diastolischen Aortendruckes bei Aorteninsuffizienz mit ausgeprägtem Blutrückfluss in den Ventrikel, zu einer Reduktion der Sauerstoffversorgung des Herzens.

Bei einer schweren Aortenstenose wird weniger Blut über die verengte Klappe befördert, teilweise benötigt der linke Ventrikel sehr lange, bis die Ejektionsfraktion in die Aorta ausgeworfen ist. Diese Faktoren führen zu einem Durchblutungsdefizit in den Koronarien.

Eine verkürzte Dauer der Diastole, infolge einer Erhöhung der Herzfrequenz, führt ebenfalls zu einer Reduktion der Sauerstoffversorgung des Herzens. Eine Verschlechterung der Koronarreserve ist die Folge (Silbernagl 2005).

2 Literaturdiskussion

2.1 Allgemeine Literaturdiskussion

Die Diskussion der aktuellen Literatur unterteilt sich in die Bereiche „allgemeine Literaturdiskussion“ und „spezielle Literaturdiskussion“.

Die allgemeine Literaturdiskussion zum Thema der Aortenklappenstenosen beinhaltet neben der Definition, die Anatomie und die Epidemiologie. Im weiteren Verlauf der Arbeit werden die Ätiologie, die Stenosearten nach Häufigkeiten sowie die Pathophysiologie und die Symptomatik der Erkrankung einer genaueren Betrachtung unterzogen.

Im speziellen Teil der Literaturdiskussion werden Aspekte der Diagnostik erörtert. Die unterschiedlichen Therapieoptionen, inklusive Operation und minimalinvasiven Verfahren, sind Gegenstand dieser Erörterung.

Ein wichtiger Teil dieses Kapitels befasst sich mit der Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI³), welche in den vergangenen Jahren zunehmend Anwendung fand.

2.1.1 Aortenstenosen

Jede Form von Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT⁴) wird als Aortenstenose bezeichnet. Entsprechend der Lokalisation, wird die Obstruktion als valvulär, supravalvulär oder subvalvulär bezeichnet (Suttorp et al.,2016).

- a) Die subvalvuläre Aortenstenose (muskuläre Form) führt zu einer Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes im Bereich des Septums. Eine Sonderform ist die Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie. Hierbei kann, bei kör-

³ Siehe Abkürzungsverzeichnis

⁴ Siehe Abkürzungsverzeichnis

perlicher Belastung, die verstärkte Kontraktion im Bereich des Septums zu einer zusätzlichen Obstruktion des Ausflusstrakts führen. In der Folge entsteht ein circulus vitiosus.⁵

- b) Bei der supravulvulären Aortenstenose (membranöse Form) befindet sich die Verengung, in Form eine Membrane, im Bereich des Aortenbogens. Eine häufig angeborene Sonderform im Kindesalter ist die Aortenisthmusstenose (Abk. ISTA, Syn.: Coarctatio aortae). Dabei handelt es sich um eine Gefäßfehlbildung, die alleinstehend, aber auch in Verbindung mit angeborenen Herzfehlern vorkommt. Sie macht etwa sechs bis acht Prozent aller angeborenen Herzfehler aus und tritt häufig in Verbindung mit dem Turner-Syndrom (Monosomie X) auf (Sachdev et al.,2008). Aortic Valve Disease in Turner Syndrome
- c) Die valvuläre Aortenstenose, AKS, ist die am häufigsten auftretende, obstruktive Veränderung des linksventrikulären Ausflusstraktes. Sie kann sowohl angeboren als auch sekundär erworben sein.

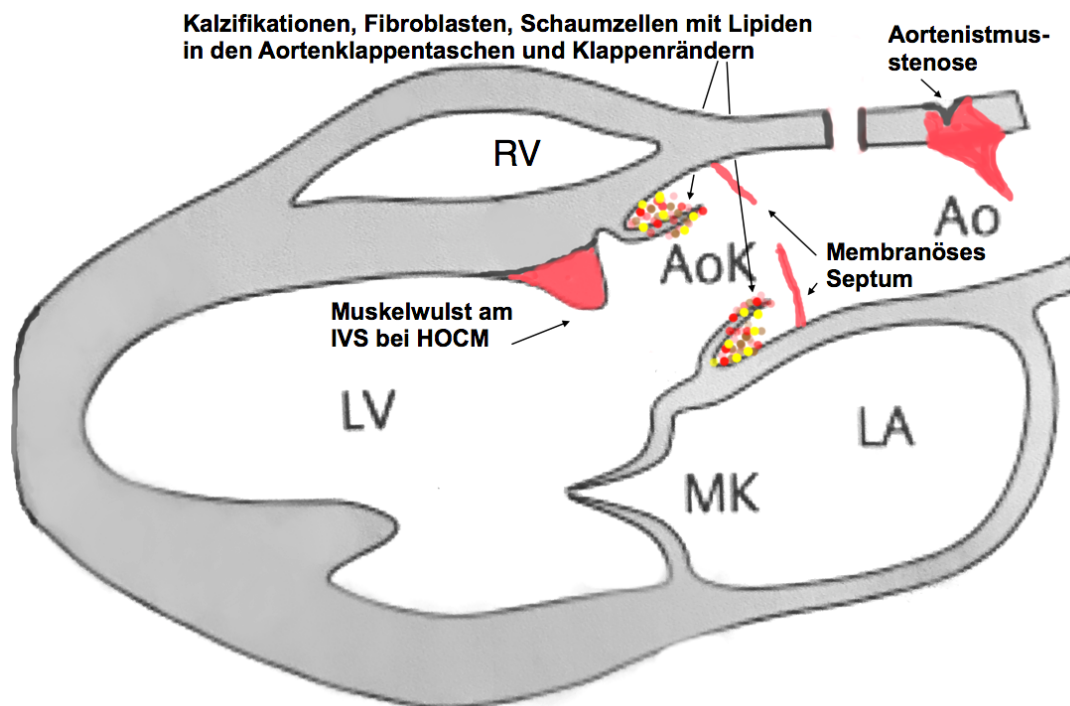


Abbildung 3: Darstellung der häufigsten Stenosen im linksventrikulären Ausflußtrakt.
Quelle: Eigenerstellung

⁵ Harrisons Innere Medizin, 2016

Diese Arbeit befasst sich ausschließlich mit der Stenose der Aortenklappe bei älteren PatientInnen.

2.1.2 Aortenklappenstenosen

Die Aortenklappenstenose ist eine häufige und für PatientInnen sehr belastende Herzerkrankung, sie steht in Europa und Nordamerika an dritter Stelle der kardiovaskulären Erkrankungen, nach arterieller Hypertonie und koronarer Herzerkrankung. Sie ist das in Europa am häufigsten operierte Herzklappenvitium. Die degenerative Aortenklappenstenose ist eine Erkrankung des hohen Alters und mit einer Prävalenz von 4,6% bei den über 75-Jährigen (Zylka-Menhorn et al.,2011) die häufigste Herzklappenerkrankung (Webb et al.,2009). Aufgrund des demografischen Wandels wird in den westlichen Industrieländern sich die Zahl der PatientInnen mit symptomatischen Aortenklappenstenosen drastisch erhöhen. Unbehandelt ist die Prognose, nach Auftreten von Symptomen wie Angina pectoris (AP⁶) und Dyspnoe, sehr schlecht. Innerhalb der ersten drei Jahre versterben ca. 75 % der PatientInnen. Die Aortenklappenstenose zeigt einen deutlichen Unterschied in der Geschlechterverteilung. So sind in ca. 80 Prozent der Fälle Männer betroffen (Iung et al.,2014).

Die beschriebenen Beschwerden einer Aortenklappenstenose können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, außerdem verläuft die Erkrankung üblicherweise progressiv, nicht aber gleichförmig. Um den optimalen Zeitpunkt einer operativen Therapie nicht zu verpassen, ist es wichtig, objektive Kriterien für den Schweregrad der Verengung einer Aortenklappe zu definieren (Otto 2000).

Daraus ergeben sich die Indikationen für eine Reihe von Untersuchungen und Behandlungen.

Verschiedene Ursachen werden für die Entwicklung einer AKS genannt. Im Verlauf dieser Dissertation werden die häufigsten Gründe dafür beschrieben und insbeson-

⁶ Siehe Abkürzungsverzeichnis

dere bei der idiopathischen, degenerativ veränderten, kalzifizierenden Aortenklappenstenose, genauer beleuchtet (Ross et al., 1968) (Frank et al., 1973).

2.1.3 Definition

Nach Harrison liegt eine

„schwere Aortenklappenstenose, definitionsgemäß bei einer Aortenklappenöffnungsfläche (AKÖF) $< 1,0 \text{ cm}^2$ vor, eine mittelgradige bei einer Klappenöffnungsfläche von $1,0\text{--}1,5 \text{ cm}^2$ und eine leichte Aortenstenose bei einer Klappenöffnungsfläche von $1,5\text{--}2,0 \text{ cm}^2$. Bei einer Aortenklappensklerose beträgt die Flussgeschwindigkeit $< 2,5 \text{ m/s}$ (Spitzengradient $< 25 \text{ mmHg}$). Eine linksventrikuläre Dilatation und verminderte systolische Verkürzung weisen auf eine reduzierte linksventrikuläre Funktion hin.“

(Suttorp et al., Harrisons Innere Medizin S.1866. 2016)

Die Definition über die Aortenklappenöffnungsfläche (AKÖF⁷) ist nur eine von mehreren Möglichkeiten. In der Regel werden, im Rahmen ausführlicher Untersuchungen, die Funktion und die anatomischen Veränderungen im Bereich der Aortenklappen genau beschrieben (siehe 2.2.4.2 S.25). Die Einteilung der AKS in leichte, mittelgradige und schwere Aortenstenose erfolgt nach aktuellen Leitlinien des American College of Cardiology (Vahanian et al., 2007), (Vahanian et al., 2012) sowie der European Society of Cardiology (Siehe Tabelle 4).

⁷ Siehe Abkürzungsverzeichnis

2.1.4 Anatomie

Die anatomischen Veränderungen bei einer Aortenklappenstenose hängen von der Ätiologie ab. Verschiedene Veränderungen, wie einer Kalzifizierung in den Aortenklappentaschen und damit Reduzierung der Öffnungsfähigkeit durch die randständigen Kalkdepots, zeigen sich jedoch bei sämtlichen Formen. Im Verlauf entwickelt



sich eine Fibrosierung entlang der Klappenränder, gelegentlich entstehen Kommissurenverschmelzungen mit Bikuspidisierung der Klappen.

Die ausgeprägten, deutlich sichtbaren und entzündlichen Prozesse führen zu einer Verdickung der Klappen und Klappenränder. Die resultierende zentrale Stenose wird durch die weiter bestehenden Mikrotraumen zunehmend enger.

Abbildung 4 : Hochgradige Aortenklappenstenose

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung
Boston Scientific

In der unten abgebildeten Grafik wurde die verbleibende Öffnungsfläche der Aortenklappe schwarz dargestellt. Die ursprünglich physiologische Klappenöffnungsfläche



ist grün dargestellt. Es wird deutlich, wie ausgeprägt die Reduktion der Öffnungsfläche ist.

Aufgrund dieser hochgradigen Verengung der Aortenklappe, ergibt sich die Indikation eines Aortenklappenersatzes

Abbildung 5: Aortenklappenöffnungsfläche bei Stenose (Schwarz dargestellt)

Quelle: Eigenerstellung

2.1.5 Epidemiologie

Die Verkalkung der Aortenklappe ist ein häufiges Phänomen, in der Literatur wird die Prävalenz der AKS bei PatientInnen über 65 Jahren zwischen zwei und sieben Prozent beziffert (Otto 1999) (Vahanian et al., 2007). In Deutschland leiden etwa 13 Prozent der über 75-jährigen an dieser Erkrankung (Lindroos et al., 1993).

Von einer mehr als mittelgradigen Verengung der Aortenklappe wird bei circa 4,6% der über 75-jährigen berichtet (Zylka-Menhorn et al., 2011) im „Deutsches Ärzteblatt 2011“ (Nkomo et al., 2006) (Gutmann et al., 2014). Die Inzidenz steigt mit dem Alter an, sodass die Wahrscheinlichkeit einer mittelgradigen AKS, ab einem Alter von über 85, bei über acht Prozent liegt (Al-Attar et al., 2009) (Vahanian et al., 2010). Die AKS ist derzeit das in Europa am häufigsten operierte Herzklappenvitium.

Mit Zunahme der Lebenserwartung steigt auch die Prävalenz einer AKS drastisch an. Mit der Lebenserwartung steigt aber auch der Anteil an hochbetagten PatientInnen mit multiplen, teilweise aufwendig zu behandelnden Erkrankungen, die dann auch die adäquate Behandlung ihrer AKS erwarten.

Aus diesem Szenario werden sich in der Zukunft dramatische volkswirtschaftliche und gesundheitspolitische Herausforderungen entwickeln.

2.1.6 Stenosearten nach zunehmender Häufigkeit

Im „Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease“ von 2001 wurden 5001 Erwachsene mit moderaten bis schweren Herzklappenerkrankungen oder infektiösen Endo-

karditiden sowie PatientInnen mit Zustand nach einem Aortenklappenersatz (AKE⁸) hinsichtlich der Ursachen dieser Erkrankungen untersucht. Die 2003 von (Iung et al., 2003) veröffentlichte Arbeit beschreibt u. a. die häufigsten Ursachen der AKS in Europa und teilt sie, entsprechend der Prävalenz (hier in Klammern angegeben), in vier unterschiedliche Gruppen ein :

1. post-endokarditische AKS (1,3%)
2. kongenitale AKS (5,6%)
3. rheumatische AKS (11,2%)
4. degenerativ-kalzifizierte AKS (81,9%)

2.1.6.1 Post-Endokarditische Aortenklappenstenose

Die Endokarditis ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der Herzinnenhaut. Nach der Lokalisation kann in valvuläre, chordale und parietale Endokarditiden unterscheiden werden.

Dabei lassen sich infektiöse und nicht infektiöse Ursachen belegen. Entzündungen der Klappen führen zu einer Klappenschädigung, vorwiegend am Schließungsrand. Eine Fibrosierung entlang der Klappenränder, begünstigt das Entstehen von Kommissurenverschmelzungen mit sekundärer Bikuspidisierung der Klappen. Die Folgen von Klappenendokarditiden sind Klappenvitien mit Insuffizienz oder Stenose. Zu den Komplikationen zählt die arterielle Embolie.

Die Einteilung nach der Ursache in infektiöse und nicht infektiöse Endokarditiden ist sinnvoll, da sich daraus Konsequenzen für die Therapie und die Prognose ergeben.

I) Infektiöse Endokarditiden

- a) Akute bakterielle Endokarditis (Endokarditis ulcerosa)
- b) Subaktue bakterielle Endokarditis (Endokarditis ulceropolyposa)

⁸ Siehe Abkürzungsverzeichnis

II) Nicht infektiöse Endokarditiden

- a) Endocarditis verrucosa rheumatica (Rheumatisches Fieber)
- b) Endocarditis verrucothrombotica (Tumor, Schock, Kachexie)
- c) Endocarditis thrombotica Libman-Sacks (z.B. Lupus erythematodes)
- d) Endocarditis parietalis fibroplastica Löffler

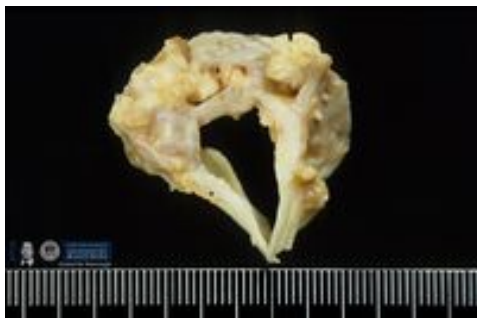


Abbildung 6: Postentzündliche Aortenklappenstenose

Quelle : Mit freundlicher Genehmigung Prof. Dr.med.Kalinski Pathologie Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

In Abbildung 6 ist eine deutlich fortgeschrittene, postentzündliche Aortenklappenstenose mit Verwachsungen und Verkalkungen zu erkennen.

2.1.6.2 Kongenitale Aortenklappenstenose

Schon bei der Geburt kann eine kongenital erkrankte Aortenklappe (AK) eine Stenose aufweisen und durch fortgesetzte Mikrotraumen zunehmend kalzifizieren und fibrosieren. Eine kongenitale Deformität, als bikuspidale Aortenklappe (BAK⁹) bezeichnet, ohne signifikante Einengung der Klappenöffnung in der Kindheit, liegt bei ca. 0,5 – 1,4 % der Bevölkerung vor. Diese Fehlbildung erhöht die Empfindlichkeit der Klappe gegenüber normalerweise unbedeutenden hämodynamischen Belastun-

⁹ Siehe Abkürzungsverzeichnis

gen und führt zu einer Verdickung, vermehrter Rigidität, Kalzifizierung sowie weiterer Stenosierung. Diese Deformation tritt bei Frauen zwei bis viermal häufiger auf als bei Männern. Der Erbgang erscheint autosomal dominant, mit unvollständiger Penetranz, wobei wegen der erhöhten Prävalenz der bikuspidalen Aortenklappe bei Patientinnen mit Turner-Syndrom auch eine x-chromosomale Komponente vorliegen könnte (Sachdev et al., 2008) (Lindroos et al., 1993). Die Prävalenz der bikuspidalen Aortenklappe bei Verwandten ersten Grades beträgt etwa zehn Prozent.

Eine BAK führt zu einem vorzeitigen Auftreten einer Aortenklappenstenose. Bei diesen PatientInnen tritt die Erkrankung circa 10 bis 15 Jahre früher auf, als bei PatientInnen ohne diese Veränderung.

2.1.6.3 Rheumatische Aortenklappenstenose

Die rheumatische AKS ist die Folge einer Endocarditis verrucosa rheumatica (Rheumatisches Fieber). Es finden sich fibrinoide Nekrose, Aschoff-Knötchen und thrombotische warzenförmige Auflagerungen am Klappenrand. Die Erkrankung geht in der Regel mit einer Kommissurenfusion einher, die gelegentlich zu einer bikuspidalisierten Klappe führt. Dieser Zustand erhöht die Vulnerabilität der Aortenklappe gegenüber Mikrotraumen. Im Verlauf kommt es zu Kalzifikation und zunehmender Stenosierung. Durch ein anamnestisch bekanntes, rheumatisches Fieber und eine begleitende Aortenklappeninsuffizienz oder eine Erkrankung anderer Herzklappen, kann der Verdacht auf rheumatische Pathogenese der AKS gestützt werden. In Deutschland ist die rheumatische AKS, dank konsequenter antibiotischer Behandlung von Streptokokkeninfektionen, sehr selten geworden.

2.1.6.4 Idiopathische kalzifizierende Aortenklappenstenose

Die idiopathische, degenerativ veränderte, kalzifizierende Aortenklappenstenose ist eine häufige Erkrankung älterer Menschen. Die Kalkablagerungen in den Klappentaschen, in der Aortenwand und im Bereich des Annulus, mit fokalen und segmentalen Verdickungen der Klappentaschen, führen zu einer Einschränkung der physiologischen Öffnungsfunktion.

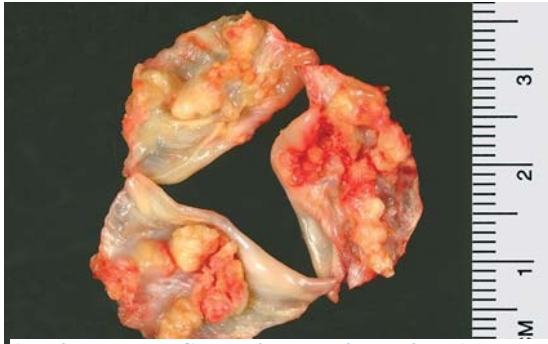


Abbildung 7 : Stenotische trikuspiden Aortenklappe bei kalzifizierender AKS

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung des Authors: Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose. (Kaden 2006)

Die massive Verkalkung an den Klappensegeln sowie die, überwiegend an den Klappenrändern auftretende, ausgeprägte fibrotische Verdickung kann mit einer Fusion der Klappenränder, im Sinn einer funktionellen Bikusbidisierung, einhergehen.

Eine sehr ausgeprägte Form der kalzifizierenden Aortenklappenstenose zeigt sogar eine Verknöcherung der Klappensegel, was bereits 1672 von dem Frankfurter Anatom Carl Rayger beschrieben wurde (Rayger 1679).

Johann Georg Mönckeberg (1877–1925) beschrieb vor ca. 100 Jahren die von ihm belegte, sklerotische Veränderung an der Aortenklappe als mögliche Frühform der Aortenklappenstenose (Mönckeberg 1904) (Otto et al.,2008).

In der Fachliteratur werden unter anderem auch Bezeichnungen wie senile, sklerotische oder sklerokalzifizierende AKS verwendet.

2.1.7 Ätiologie und Pathogenese der Aortenklappenstenose

Die Erkrankung kann Folge einer angeborener Störungen sein oder sekundär, in der Folge verschiedener Erkrankungen, auftreten. Häufige Ätiologien sekundärer Aortenklappenstenosen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 : Ätiologie sekundärer valvulärer Aortenstenosen.

Kongenital	Bikuspide Aortenklappe
Entzündlich/infektiös	Endokarditis Chronische Infektions-erkrankungen Rheumatisches Fieber
Rheumatologisch	HLA-B27-assoziierte Valvulitis Lupus erythematodes
Stoffwechselerkrankungen	Hypercholesterinämie Hyperurikämie Alkaptonurie Morbus Gaucher Morbus Fabry
Tumorös	Tumoren der Herzklappen
Mit Hyperkalzämie einhergehende Erkrankungen	Morbus Paget Terminale Niereninsuffizienz Hyperparathyreoidismus
Varia	Karzinoid Pseudoxanthoma elasticum

(Kaden 2006)

Diese Erkrankungen können in ihrem weiteren Verlauf in eine kalzifizierende, sklerosierende, degenerative Aortenklappenstenose übergehen.

Es sind noch weitere Ursachen und Modelle für die Entstehung der degenerativen AKS beschrieben.

Verschiedene Studien erwähnen diesbezüglich Ursachen wie genetische, atherosklerotische oder infektiöse Faktoren sowie unterschiedliche Risikofaktoren, wie Alter, Nikotinabusus, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie (Pohle et al., 2001). Andere Arbeiten können diese Thesen jedoch nicht stützen. (Kaden 2006) beschreibt in seiner Abhandlung, „Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose“ aus dem Jahr 2006, verschiedene Ursachenbereiche und zeigt mögliche Mechanismen auf, die letztendlich über einen Prozess der Biomineralisierung zu einer Verkalkung und zum Matrixumbau, bis hin zu einer Verknöcherung in der Endphase der kalzifizierenden Aortenklappenstenose führen.

Für die mechanische Genese ist belegt, dass in Bereichen an denen vermehrt Verkalkungsherde nachgewiesen wurden, parallel auch ein vermehrtes Auftreten hoher mechanischer Scherkräfte nachweisbar war. In anderen Arbeiten wird ein verändertes Flussprofil, mit den deutlich verstärkten Turbulenzen und Scherstress an den Klappenrändern als Ursache beschrieben (Thubrikar et al., 1986) (Traub et al., 1998).

Hohes Alter eines Patienten ist einer der stärksten Prädiktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Aortenklappenstenose (Lindroos et al.,1993). Allerdings handelt es sich hierbei nicht um einen klassischen Risikofaktor, sondern um Veränderungen die altersgemäß zu einer Elastizitätsminderung der proximalen Aorta ascendens führen und damit den mechanischen Stress an den Klappen verstärkt. Im weiteren Verlauf entsteht dort eine Endotheliale Dysfunktion mit Infiltration von Leukozyten und sklerotischen Veränderungen des Klappengewebes.

Die atherosklerotische Genese wird durch Studien gestützt, welche Aspekte wie männliches Geschlecht, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie als wichtige Risikofaktoren beschreiben (Deutscher et al.,1984) (Mohler et al.,1991) (Pomerance et al.,1978).

Häufig wird auch, aufgrund der inflammatorischen Veränderungen an den Klappen, eine infektiöse Genese diskutiert. In verschiedenen Arbeiten konnte, als infektiöses Agens, das weitverbreitete, obligat intrazelluläre Bakterium *Chlamydia pneumoniae* nachgewiesen werden. Dieses Bakterium wurde in mehreren Studien untersucht. In zwei Studien (Galante et al.,2001) und (Glader et al.,2003) konnte bei einer, nach Alter, Geschlecht und Risikofaktoren angepassten Kontrollgruppe, eine höhere Prävalenz von Antikörpern für *Chlamydia pneumoniae* nachgewiesen werden.

Demographische Untersuchungen zeigen regionale Unterschiede in der Häufigkeit der kalzifizierenden Aortenklappenstenose, was für eine genetische Disposition spricht.

Verschiedene Arbeiten beschäftigen sich in diesem Zusammenhang mit dem B-Allel des Vitamin-D-Rezeptors (Ortlepp et al.,2001). Dieses zytoplasmatische Protein ist ein Vitamin D-Transporter, der, nach Integration in den Zellkern, die Expression verschiedener Proteine beeinflusst. In stenotischen Aortenklappen wird dieses Protein vermehrt nachgewiesen.

Die vermehrte Expression des Apolipoprotein-E4-Allels ist mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose assoziiert. So konnten Novaro und Bonow (2003) eine überzufällige Häufung dieses Allels bei PatientInnen mit kalzifizierender Aortenklappenstenose nachweisen. Diese Assoziation blieb auch nach statistischer Korrektur für Alter, Geschlecht und koronare Herzerkrankung bestehen (Novaro et al.,2003) (Bonow et al.,2006). Andere Untersuchungen konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen.

Die deutliche erhöhte Häufung von bikuspiden Aortenklappen bei Menschen mit Turner Syndrom weist auf eine Verbindung zum X-Chromosom hin (Sachdev et al., 2008)

Bei der kalzifizierenden Aortenklappenstenose ist das Ausmaß der Verkalkung, mit der Progression und der Prognose der Erkrankung direkt korreliert (Rosenhek et al., 2000).

Die Verkalkungsherde zeigen morphologische Merkmale der ektopen Knochenbildung (Mohler et al., 1991) (Rajamannan et al., 2003) und exprimieren verschiedene Knochenmatrixproteine (Jian et al., 2001). In den untersuchten Aortenklappenmyofibroblasten konnten Knochenmatrixproteine nachgewiesen werden, die üblicherweise nur bei der Entwicklung von Osteoplasten vorhanden sind.

Auch das „Bone morphogenetic protein“-(BMP-)2, ein pleiotropes Zytokin der TGF-Superfamilie, sowie der für Osteoplasten essenzielle Transkriptionsfaktor Cbfa-1 wurde in stenotischen, nicht jedoch in unauffällig konfigurierten Aortenklappen gefunden (Jian et al., 2001).

Letztendlich ist eine multifaktorielle Genese wahrscheinlich. Die verschiedenen Faktoren wirken differenziert, mit unterschiedlicher Gewichtung über lange Zeit und verursachen die beschriebene Pathogenese. Obwohl es ausgeprägte interindividuelle Verläufe gibt, ist mit einer durchschnittlichen Abnahme der Öffnungsfläche von ca. $0,1 \text{ cm}^2$ pro Jahr zu rechnen (Otto et al., 1994).

Mit Hilfe der Abbildung 8 von (Freeman et al., 2005) sollen die molekularen Vorgänge sowie die Pathomechanismen, die zur Entwicklung der kalzifizierenden AKS führen, beschrieben werden. Die oben aufgeführten Einflüsse, wie kardiovaskuläre und atherosklerotische Risikofaktoren, Infektionserreger (Entzündungsreaktion), mechanischer Stress mit Mikrotraumatisierung des Endothels sowie genetische Faktoren regen die Leukozytenaktivierung und Freisetzung weiterer aktivierender und transformierender Faktoren an.

Die Leukozyten transmigrieren durch das Endothel (über Margination, Rollen, Adhäsion und Diapedese) (Ley et al., 2007). Dabei werden die Endothelzellen aktiviert und verschiedene Zytokine sezerniert. Durch diese Stimuli werden Fibroblasten, zur Proliferation und Differenzierung, zu Myofibroblasten angeregt.

Die Anwesenheit weiterer Faktoren, wie TGF β , Osteopontin und oxidierte Lipide, kann die Transformation eines Teils der Myofibroblasten zu osteoplastenähnlichen Phänotypen initiieren, die dann den knochenähnlichen Umbau der extrazellulären Matrix einleiten.

Die subendothelial migrierenden Makrophagen wandeln sich durch die Aufnahme von oxidiertem LDL in Schaumzellen um.

Die Gesamtheit der oben beschriebenen Vorgänge führt letztendlich zu einer Verdickung des subendothelialen Raumes und der Fibrosa sowie zu einer Vorwölbung des Endothels im Sinne eines Plaques. Die Progression der Erkrankung führt zu weiterer Einlagerung von Schaumzellen, Lipiden, Myofibrillen, Kalk und Knochensubstanz. Die Ruptur eines solchen Plaques, die Anlagerung von zusätzlichem Material sowie die Thrombozytenaggregation beschleunigen den Verlauf.

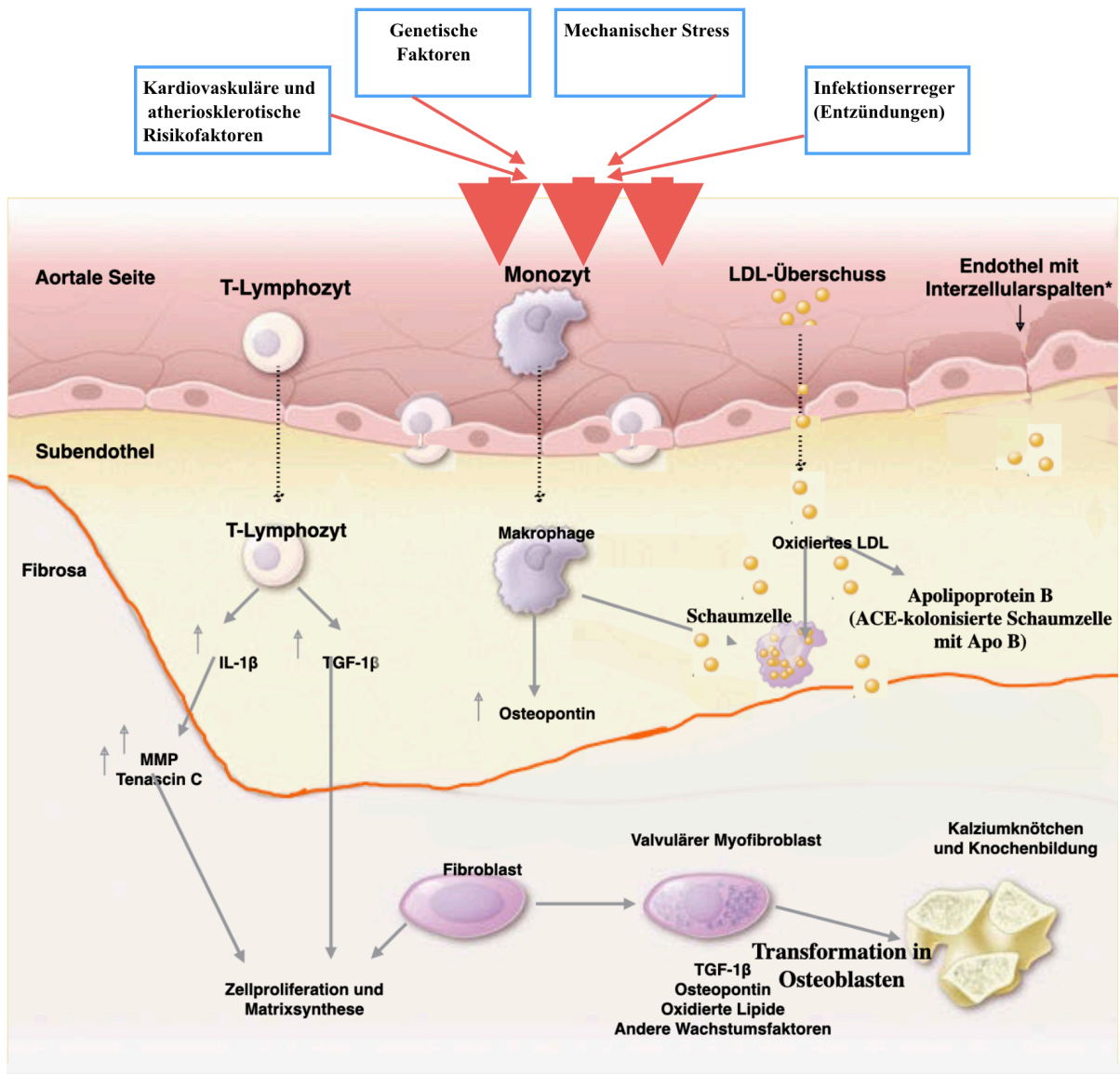


Abbildung 8: Pathogenese der kalzifizierten Aortenstenose.

ACE = Angiotensin-converting-Enzym; ApoB = Apolipoprotein B; IL = Interleukin; LDL = Low-Density-Lipoprotein; MMP = Matrixmetalloproteinase; TGF = transformierender Wachstumsfaktor.

Quelle : Freeman 2005 **übersetzt und modifiziert in Eigenerstellung**

Übernommen von Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies.2005 (Freeman et al.,2005)

2.2 Spezielle Literaturdiskussion

Der spezielle Teil der Literaturdiskussion befasst sich mit der Pathophysiologie und der Symptomatik der AKS. Die Prognose und die Diagnostik der Aortenklappenstenose bilden den nachfolgenden Teil. Abschließend befasst sich diese Arbeit mit der

Therapie der Aortenklappenstenose, dabei wird die Behandlung mittels TAVI sehr umfassend diskutiert.

2.2.1 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Bei der schweren AKS, mit extrem eingeschränkter Klappenöffnungsbewegung und konsekutiver Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT), erhöht sich der Austreibungswiderstand (Nachlast). Im weiteren Krankheitsverlauf folgt ein Anstieg des linksventrikulären systolischen Druckes auf 200 bis 300 mmHg.

Die Folge dieser Druckbelastung des linken Ventrikels, die sich allerdings über einen längeren Zeitraum entwickelt und dadurch Anpassungsvorgänge im Myokard ermöglicht, ist eine konzentrisch linksventrikuläre Hypertrophie, mit einer Zunahme von Muskelmasse und Wanddicke. Die erhöhte Wandstärke normalisiert die Wandspannung, so dass die Kontraktionskraft und damit sowohl die Auswurfleistung als auch das Herzzeitvolumen oft über lange Zeit erhalten bleibt.

Die Volumenzunahme der Kardiomyozyten und der gesteigerte Grad der interstitiellen Fibrosierung geht mit einer verminderten Compliance (Dehnbarkeit) des Ventrikels einher. Dadurch kommt es schließlich zu einem Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (Omran et al., 2003) und dadurch zu einem erhöhten linksventrikulären wall stress (Innenschichtischämie) (Gaasch 1993) (Kahlert et al., 2009) (Tardif et al., 1997).

Durch die Hypertrophie entwickeln sich auch Veränderungen des Reizleitungssystems, wie die Verlängerung von Überleitungszeiten, Blockbilder und letztendlich auch lebensgefährliche Herzrhythmusstörungen. Bei einer ausgeprägten Stenose fällt der Druck oberhalb der Aortenklappe deutlich ab, daraus resultiert ein in der Farbdoppler-Echokardiographie messbarer systolischer Druckgradient.

Erkrankungsbedingt sinkt der poststenotische Druck über der Aortenklappe weiter ab, bis er die Durchblutung der Koronarien nicht mehr ausreichend aufrechterhalten kann.

Eine stenosebedingte Verlängerung der Austreibungsphase, mit konsekutiv verkürzter Diastole oder die Verkürzung der Diastole infolge einer Erhöhung der Herzfre-

quenz, führt ebenfalls zu einer Myokardischämie, vorwiegend der subendokardialen Schichten (Innenschichtischämie).

Der erhöhte linksventrikuläre Druck als Folge der Hypertrophie des LV mit verlängerter Sauerstoff-Diffusionsstrecke, verstärkte Kontraktionen und eine verlängerte Systole haben einen gesteigerten Sauerstoffverbrauch zur Folge. Dadurch sinkt die koronare Reserve, auch ohne eine manifeste koronare Herzkrankheit. Bei weiter zunehmender Wanddicke steigt auch die Wandspannung und damit die Nachlast (Afterload). Gleichzeitig ist das O₂-Angebot wegen der oben beschriebenen Vorgänge reduziert. Erschwerende Auswirkungen haben der erhöhte Druck im Myokard, durch vermehrte Kompressionen feiner Koronararterien, eine verkürzte Diastole und dadurch verkürzte koronare Perfusionszeit, ein reduzierter aortaler Druck sowie eine relative Abnahme der myokardialen Kapillardichte. Dieses Missverhältnis zwischen Angebot und Verbrauch von Sauerstoff löst subendokardiale Myokardischämien aus und kann zu Beschwerden durch Angina pectoris (AP) führen (Bonow et al.,2006) (Libby et al.,2011) (Bonow et al.,2008.). Die chronische Druckbelastung des linken Ventrikels führt im Verlauf zur Erschöpfung der Kompensationsmechanismen und mündet in einer Abnahme der Ejektionsfraktion (LVEF)¹⁰.

Die dadurch erheblich reduzierte, linksventrikuläre Funktion führt im weiteren Verlauf zwangsläufig auch zu einer diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels, wodurch sich schließlich eine Lungenstauung mit Dyspnoe und Lungenödem entwickeln kann.

Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels nimmt weiter ab. Deshalb ist eine Steigerung des Herzminutenvolumens bei Belastung nicht mehr adäquat möglich und schließlich manifestieren sich, auch bei körperlicher Ruhe, Zeichen einer Linksherzinsuffizienz.

Eine adäquate Pumpfunktion des linken Vorhofs ist bei hypertrophiertem Ventrikelmyokard essentiell. Einerseits ist die Wandspannung des LV erhöht, wodurch ein höherer Druck notwendig ist. Andererseits führen die Kontraktionen zu einem höheren enddiastolischen, linksventrikulären Druck, der, über den Frank-Starling-Mechanismus, die Kontraktilität des linken, hypertrophierten Ventrikels verbessert und vor einer pulmonalen Stauung schützt. Paroxysmales Vorhofflimmern, ischä-

¹⁰ siehe Abkürzungsverzeichnis

miebedingte Herzrhythmusstörungen oder atrioventrikuläre Dissoziation können deshalb zu einer rapiden Verschlechterung des Krankheitszustands, bis zu einer akuten Dekompensation, inklusive plötzlichem Herztod, führen (Flachskampf 2012).

Es ist ein in der Praxis häufig auftretendes Phänomen, dass PatientInnen, die über Jahre kompensiert waren, im Rahmen eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns kardial dekompensieren.

2.2.2 Symptomatik der Aortenklappenstenose

Die oben aufgezeigten pathophysiologischen Veränderungen erklären die häufigsten Symptome und Beschwerden der PatientInnen.

Die enorme Pumpleistung des linken Ventrikels verursacht einen erheblichen Sauerstoffverbrauch. Einhergehend mit einer schlechteren O₂-Versorgung des Myocards, manifestiert sich bei etwa zwei Dritteln der PatientInnen eine ischämiebedingte Symptomatik, ca. 40 Prozent der PatientInnen haben eine Angina pectoris ohne relevante Koronarstenosen.

Zu Beginn treten die Beschwerden vor allem bei Belastung auf. Im weiteren Verlauf entwickelt sich bei einer manifesten AKS häufig die klassische Symptomtrias, bestehend aus Belastungs-Dyspnoe, Angina pectoris und Synkopen. Gelegentlich kann an den Fingern eine periphere Zyanose nachgewiesen werden. Der Krankheitsverlauf kann, in Folge der Linksherzinsuffizienz, zu einer pulmonalvenösen Stauung mit Lungenstauung und Lungenödemen führen. Die Leitsymptome hierfür sind Orthopnoe und paroxysmale nächtliche Dyspnoe.

Da das Herzminutenvolumen in Ruhe meist lange erhalten bleibt und die PatientInnen oft instinktiv körperliche Belastungen meiden, zeigen sich erst bei fortgeschrittener Erkrankung die oben beschriebenen, typischen Symptome. Heute ist es üblich, die Beschwerden im Sinne einer körperlichen Schwäche, Dyspnoe oder der Angina pectoris zu quantifizieren. Als klinischer Standard hierfür, dienen die NYHA¹¹-Stadien und die CCS¹²-Klassifikation.

¹¹ siehe Abkürzungsverzeichnis

¹² siehe Abkürzungsverzeichnis

2.2.2.1 Die NYHA-Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation ist eine, 1994 von der New York Heart Association veröffentlichte Graduierung der klinischen Symptomatik bei PatientInnen mit Herzerkrankungen, insbesondere bei Herzinsuffizienz. In der von (Hoppe et al.,2005) veröffentlichten, neuen Leitlinie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wird die folgende Einteilung aufgeführt. Sie wurde auch für die, in der vorliegenden Arbeit beschriebenen PatientInnen angewendet (Hoppe et al.,2005). Die zur Beurteilung der Stadien herangezogenen Symptome beinhalten Atemnot (Dyspnoe), häufiges nächtliches Wasserlassen (Nykturie), allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Angina Pectoris oder kalte Extremitäten (Zyanose).

Obwohl diese Einteilung sehr einfach und nachvollziehbar ist, müssen die Angaben trotzdem durch präzises Lesen der Arztbriefe verifiziert werden. Es zeigt sich gelegentlich, ein in der Psychologie beschriebener „Hang zur Mitte“. Überzufällig häufig wird wie im unten gezeigten Beispiel aus einem Arztbrief NYHA II anstatt NYHA IV notiert.

„Die seit Monaten bettlägerige Patientin wurde kardial dekompensiert, in Begleitung des Notarztes aus dem Pflegeheim übernommen.“

Tabelle 2 : Stadieneinteilung nach New York Heart Association-Classification
(NYHA-Classification)

Klassifikation	Beschreibung der Symptomatik
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit

Aus der NYHA-Klassifikation können keine Rückschlüsse auf die Ursache der kardialen Störung gezogen werden. Es handelt sich um ein dynamisches Konzept, denn multiple Einflüsse können die Einteilung in die jeweilige Klasse jederzeit verändern.

Beschwerden, im Sinne einer Angina pectoris, sind für Patienten sehr belastend und angstbesetzt, weshalb sie in ihrer Lebensqualität sehr eingeschränkt sind. Eine AP weist keine eigene Krankheitsentität auf, sondern ist Symptom vieler Erkrankungen, die letztendlich zur Myokardischämie führen.

2.2.2.2 Die CCS-Klassifikation

PatientInnen mit AP haben, abhängig von der Schwere der Beschwerden, eine verringerte Lebenserwartung. Aus diesem Grund stellte die Canadian Cardiovascular Society (CCS) in der Zeit von 1972 bis 1976 einen Vergleich häufig verwendeter Begriffe und Definitionen an, um daraus ein einheitliches, 1976 veröffentlichtes Graduierungssystem zu erschaffen.

Tabelle 3 : CCS-Klassifikation

Klassifikation	Beschreibung der Symptomatik
CCS 0	Stumme Ischämie ohne Beschwerden
CCS I	Leichte Einschränkung der Leistungsfähigkeit durch Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung
CCS II	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit durch Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung
CCS III	Angina pectoris bereits bei leichter körperlicher Belastung
CCS IV	Angina pectoris bereits in Ruhe

Diese Skala ist auch geeignet, um die Wirksamkeit der medikamentösen, kardiologischen und kardiochirurgischen Therapie zu bewerten, indem der Status des Patienten vor und nach einer therapeutischen Intervention verglichen wird.

Mit den oben aufgezeigten Klassifizierungssystemen können die Beschwerden von Patienten mit AKS sehr gut quantifiziert werden. Allerdings treten die gesundheitlichen Einschränkungen bei vielen Patienten erst zu einem späten Zeitpunkt auf. Andererseits erleiden symptomatische Patienten gravierende Krankheitszeichen, bis hin zum plötzlichen Herztod.

Die im nachfolgenden Abschnitt beschriebene Diagnostik hat zum Ziel, die Diagnose AKS vor Beginn der Symptomatik stellen zu können.

2.2.3 Diagnostik der Aortenklappenstenose

Da der Verlauf der Aortenklappenstenose fatal sein kann, ist eine frühzeitige Diagnose lebenswichtig. Zu Beginn der Erkrankung, sind die Beschwerden wenig ausgeprägt, so dass den Hausärzten eine besondere, zentrale Rolle zukommt. Screening und Führung des Patienten, müssen im Umfeld des Patienten stattfinden.

Bei der Beurteilung der AKS ist die Klappenöffnungsfläche (AKÖF) des Patienten ein wichtiger Parameter. Eine schweren AKS liegt bei einer AKÖF von $<1\text{cm}^2$ (normal $>2,5 - 3\text{cm}^2$) oder einer AKÖF /KF $<0,6\text{cm}^2$ vor.

Bei der Indikationsstellung für diagnostische und therapeutisch Maßnahmen, ist zu berücksichtigen, dass grundsätzlich von einer Progredienz des Vitiums auszugehen ist und eine geringe Krankenhausletalität, bei elektiv behandelten Patienten mit Aortenklappenersatz (AKE) von etwa 1,5 bis 2,5 Prozent besteht (Beckmann et al.,2012). Daher sollte das Ziel sein, den Operationszeitpunkt vor Eintritt die Letalität negativ beeinflussenden Faktoren, wie etwa eingeschränkte LV-Funktion oder Eintritt einer Notfallindikation, zu wählen (Otto 2000).

2.2.3.1 Ambulant Hausarzt: Auskultation, EKG, Röntgen- Thorax

Häufig sind Patienten, auch bei schwerer AKS, ohne größere Beschwerden beziehungsweise passen sich an ihre reduzierte Leistungsfähigkeit an (z.B. ist Treppen laufen in den zweiten Stock mit einer Pause möglich). Deshalb ist es notwendig, auch bei Patienten die keine Beschwerden angeben, eine entsprechende, ausführliche Anamnese zu erheben und eine gründliche körperliche Untersuchung durchzuführen. Sie bildet die Grundlage für die weitere Diagnostik. In der Regel berichten Patienten auf Nachfrage über eine Reduktion der Leistungsfähigkeit. Häufig kann als Leitbefund ein raues, spindelförmiges Systolikum mit Punctum maximum im 2. Interkostalraum, rechts parasternal und über dem Erb-Punkt auskultiert werden. Je schwerer die Stenose, desto weiter verlagert sich das Geräuschmaximum in die Spätsystole (Herold 2018). Eine Fortleitung in die Karotiden ist ein klassischer Befund.

Als weitere Untersuchungen folgen EKG und Röntgenbild des Thorax, hier können sich Folgen der Stenose zeigen. Im EKG finden sich häufig wegen der beginnenden Linksherzhypertrophie ein Linkslagetyp, ein erhöhter Sokolow-Lyon-Index oder eine T-Negativierung linkspräkordial. Im Belastung-EKG zeigen sich sehr häufig wegweisende Veränderungen. Allerdings muss eine Ergometrie sehr vorsichtig und unter Reanimationsbedingungen durchgeführt werden. Aus eigener Erfahrung kann berichtet werden, dass Patienten unter der Belastung sehr plötzlich und ohne Vorzeichen synkopieren können. Das Röntgenbild des Thorax zeigt häufig eine Verbreiterung des linken Ventrikels, eine poststenotische Dilatation der Aorta ascendens. Bei kardialer Dekompensation zeigt das Röntgenbild Hinweise auf eine eventuelle Lungenstauung.

Hieraus ergibt sich die Indikation zur weiteren Diagnostik beim Kardiologen.

2.2.3.2 Ambulant Kardiologe: Farbdoppler-Echokardiographie

Alle betroffenen Patienten werden ambulant beim Kardiologen mit der Farbdoppler-Echokardiographie in Ruhe in Linksseitenlage mit einer Oberkörperhochlagerung von

30° untersucht. Die Positionen der Schallköpfe, Schnittebenen und Messpunkte entsprechen den Qualitätsleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Lang et al., 2005).

Die transthorakale Echokardiographie (TTE¹³)/ Farbdoppler-Echokardiographie gelten derzeit als das wichtigste nichtinvasive Untersuchungsverfahren zur Detektion einer AKS. Asymptomatische Patienten mit einer schweren AKS sollten sich jährlich einer echokardiographischen Verlaufskontrolle unterziehen.

In der TTE stellen sich die vier Leitbefunde als Hinweis auf eine AKS dar:

- Verkalkung der Taschenklappen,
- eingeschränkte Klappenseparation,
- erhöhter Druckgradient über der stenosierten Aortenklappe,
- reduzierte AKÖF.

Die weitere Evaluierung einer AKS erfolgt nach (Zechner et al., 2014) in erster Linie anhand der

- Maximalen Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe ($V_{\max}$)
Diese Messung der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit erfolgt mittels Continuous Wave-(CW-)-Doppler über der stenosierten Aortenklappe.
- Der mittlere transvalvuläre Druckgradient (DG) wird über die vereinfachte Bernoulli-Gleichung $\Delta P = 4v^2$ berechnet.
- Die Klappenöffnungsfläche wird über die Kontinuitätsgleichung ermittelt.

Diese transvalvulären Parameter über der Aortenklappe sind vom Blutfluss (Schlagvolumen) abhängig. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden (falsch überhöhte oder erniedrigte Geschwindigkeiten und Gradienten), ist die korrekte Berechnung der AKÖF notwendig.

¹³ Siehe Abkürzungsverzeichnis

Zur Berechnung der AKÖF mittels Kontinuitätsgleichung werden die drei nachfolgenden Parameter gemessen:

- die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit mittels CW-Doppler,
- der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT),
- die Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt im Pulsed Wave- (PW-Doppler).

Die erhaltenen Werte werden in die vereinfachte Kontinuitätsgleichung (Formel 1) eingesetzt.

$$AKÖF = \frac{\text{Fläche}_{(LVOT)} \times V_{(LVOT)}}{V_{(AKS)}}$$

Vereinfachte Kontinuitätsgleichung (Formel 1)

Fläche_{LVOT} = Querschnittsfläche des LVOT

V_{LVOT} = maximale Geschwindigkeit im LVOT (mittels PW-Doppler)

V_{AKS} = maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe (mittels CW-Doppler)

Bei der vereinfachten Kontinuitätsgleichung wird angenommen, dass das Produkt aus durchströmter Querschnittsfläche und Flussgeschwindigkeit, sowohl über der AKS als auch im Bereich des LVOT nahezu identisch ist, da beide von demselben Volumen durchströmt werden (Flachskampf 2012).

Als Verhältnis der Geschwindigkeit im LVOT zu der Geschwindigkeit in der Aorta kann der dimensionslose Parameter VR (velocity ratio) zusätzliche Informationen liefern:

$$VR = \frac{V_{(LVOT)}}{V_{(AKS)}}$$

Bei einer VR <0,25 ist von einer Stenosierung der Klappenöffnungsfläche auf 25% des Normwertes auszugehen. Dies entspricht somit einer hochgradigen AKS (Tabelle 4).

Im fortgeschrittenen Stadium zeigt sich eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine Dilatation der Aorta ascendens. Häufig zeigt sich auch eine Dilatation des linken

Ventrikels mit reduzierter Wandspannung und verminderter systolischer Verkürzungsfraction.

Das Verfahren ist einerseits abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, andererseits beeinflussen die Eigenschaften der Patienten die Qualität der Ergebnisse. Bei ausgeprägter Adipositas, Emphysem, Brustwanddeformitäten oder dem Zustand nach einer Thorakotomie sind die Schallbedingungen oft so schlecht, dass eine Untersuchung mit TTE nicht zielführend ist. In diesem Fall bietet sich eine Diagnostik mit der transoesophagealen Echokardiographie an (Edmunds et al.,1987) (Galderisi et al.,2014). Da diese Untersuchung invasiver und aufwändiger ist, wird sie häufig nicht ambulant durchgeführt.

2.2.3.3 Spezialuntersuchung: Transoesophageale Echokardiographie(TEE¹⁴)

Eine weiterführende, semi-minimalinvasive Methode ist die transoesophageale Echokardiographie (TEE). Die Detailgenauigkeit ermöglicht dabei eine besonders gute Beurteilung des linken Vorhofes, des interatrialen Septums, der Einmündung der Lungenvenen, der Mitralklappe, der Aortenklappe, der Aortenwurzel, des pulmonalarteriellen Hauptstamms, der rechten Pulmonalarterie, der V. cava superior, des distalen Aortenbogens und der Aorta descendens bis etwa in Höhe des Zwerchfells. Bei der Aortenklappenstenose lässt sich die Morphologie der Klappe besonders gut untersuchen (Flachskampf 2012). Mit der direkten Planimetrie kann die AKÖF berechnet werden, ebenso präzise lassen sich die Diameter des Aortenannulus bestimmen. Die aus den Untersuchungen resultierende AKÖF sollte wegen der besseren Vergleichbarkeit als indizierte, auf die Körperoberfläche bezogene Klappenöffnungsfläche AKÖF-I angegeben werden.

Nach Erbel et al. (1997) sind die Indikationen zur TEE im Zusammenhang mit AKS: (Erbel et al.,1997)

Schlecht schallbarer Patient und wichtige diagnostische Fragestellung:

¹⁴Siehe Abkürzungsverzeichnis

- Endokarditis, kardiale Emboliequellen, künstliche Herzklappen
- Aortenerkrankungen: Aortendissektion, Aortenaneurysma, Thrombenbildung
- Angeborene/ Erworbene Herzfehler
- Intraoperative Kontrolle von Klappenrekonstruktionen/angeborenen Herzfehlern
- Intraoperatives/ Perioperatives Monitoring zur Ischämiedetektion

Nachteile und Risiken: Das Verfahren ist invasiv. Es besteht das Risiko, dass Rachen oder Speiseröhre verletzt oder perforiert werden und es zu Blutungen sowie Infektionen kommen kann.

Kontraindikationen: Die TEE kann nicht angewendet werden, wenn ein Ösophaguskarzinom oder Ösophagusvarizen vorliegen oder bei erhöhter Blutungsgefahr der Speiseröhre, z.B. Verletzungen oder Entzündungen.

2.2.3.4 Spezialuntersuchung: Links/Rechts-Herzkatheter,

Diese minimalinvasive Untersuchung wird häufig nicht ambulant durchgeführt. Sie ist aber essentiell, um bestimmte Fragestellungen zu klären.

Die Indikation zur Katheterdiagnostik besteht bei allen Patienten, die für einen AKE vorgesehen sind und bei denen ein Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK) besteht sowie bei auffälliger Divergenz zwischen den Befunden der nicht invasiven Diagnostik und dem klinischen Beschwerdebild.

Besteht auf Grundlage der Echokardiographie sowie der klinischen Symptomatik eine Indikation zu einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI), wird ebenfalls präoperativ eine diagnostische Koronarangiographie durchgeführt (Bonow et al., 2006) (Kahlert et al., 2009). Dies dient zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit aber auch zur Darstellung der anatomischen/pathologischen Verhältnisse der Koronarmorphologie, da einige Aortenklappenimplantate mit dem Bulbus aortae und den Koronarostien unterschiedlich ausgeprägt interagieren.

Der Rechtsherzkatheter zur Untersuchung des rechten Ventrikels kann Druck, Sauerstoff und Temperatur im rechten Herzen und insbesondere in den Lungenarterien, mit und ohne Belastung, bestimmen.

Entsprechend kann der Linksherzkatheter Druck, Sauerstoff und Temperatur in der Aorta und in der linken Herzkammer messen. Eine Ventrikulografie dient der Darstellung der linken Herzkammer durch Kontrastmittel. Eine Koronarangiographie dient dem Ausschluss oder zur Behandlung einer KHK, mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) oder perkutaner, transluminaler Koronarangioplastie (PTCA), eventuell mit zusätzlichem Stent.

Die Herzkatheteruntersuchung kann, als invasive diagnostische Maßnahme, den Schweregrad einer AKS quantifizieren (Vahanian et al., 2012). Der sogenannte Rückzugsgradient wird bei Katheterrückzug aus dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens gemessen. Mithilfe dieser invasiven Druckmessung sowie der Gorlin-Formel kann die AKÖF berechnet werden (Tardif et al., 1997). Der aortale Druck sollte ca. 2 cm distal der Aortenklappe gemessen werden. Die ermittelte AKÖF ist vom transvalvulären Fluss abhängig, so dass diese bei niedrigem oder falsch (niedrig) berechnetem Herzzeitvolumen unterschätzt wird.

Neben den allgemeinen Risiken eines invasiven Eingriffes kann es bei der Passage des Katheters aufgrund der verkalkten Aortenklappe zu einer Kalkembolisation mit konsekutiver cerebraler Embolisation kommen. Dies ist eine beachtenswerte Komplikation der Klappenpassage (Omran et al., 2003).

2.2.3.5 Spezialuntersuchung: Kardio-CT

Die Mehrschicht-Computertomographie (multislice computed tomography) (MSCT¹⁵) ist ein weiteres wichtiges Diagnostikverfahren. Sie ermöglicht Aussagen über die AKÖF, den Kalzifizierungsgrad der AK sowie über die Lage der Kalkstrukturen. Die

¹⁵ Siehe Abkürzungsverzeichnis

Bestimmung des Schweregrads der AKS ist, vor allem bei Patienten mit geringer Ejektionsfraktion, sehr gut durchführbar (Cueff et al., 2011). Außerdem kann der Durchmesser des Aortenklappenannulus sehr präzise vermessen werden. Die Evaluierung der peripheren Zugangswege mit Hilfe der MSCT ist als Screening-Prozedur bei TAVI-Patienten der Goldstandard. Diese Untersuchung bietet besondere Vorteile bei einer bestehenden pAVK¹⁶, Kinking oder Plaques in den Iliakal- und Femoralgefäßen sowie verschiedenen weiteren anatomischen Anomalien.

Die Computertomographie gibt Aufschluss über den Abstand der Koronarostien zum LVOT und dem Aortenklappenannulus. Dieser Abstand wird zur Vorbereitung auf einen TAVI-Eingriff benötigt, um ausmessen zu können, welche Klappenprothese geeignet ist und in welcher Position sie expandiert werden muss, um die Koronarostien nicht zu verlegen.

Außerdem wird der minimale Durchmesser der Bein-Becken-Arterien vermessen, um zu bestimmen, ob ein transfemorale Zugang möglich ist. Die Gefäßweite sollte hierfür mindestens 18 – 20 F₁₇ = 6 - 7 mm betragen. Außerdem dürfen keine starken Verkalkungen in den zu passierenden Abschnitten vorliegen und der Annulusdurchmesser muss in der Größenspanne der vorgesehenen Prothesen liegen (Kahlert et al., 2009) (Wenaweser et al., 2008).

Die planimetrische Bestimmung der AKÖF mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) führt zu vergleichbaren Ergebnissen und kann durch die Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) ergänzt werden. Die ermittelte AKÖF sollte zur besseren Vergleichbarkeit als indizierte, auf die Körperoberfläche bezogene Klappenöffnungsfläche AKÖF-I angegeben werden.

Die in der TEE gemessenen Annulusdiameter erscheinen im Vergleich zu denen der MSCT kleiner (Ng et al., 2010). Welche der beiden Methoden im klinischen Einsatz letztendlich zu besseren Resultaten führt, ist aktuell noch nicht geklärt (Serfaty et al., 2013).

¹⁶ siehe Abkürzungsverzeichnis

¹⁷ Siehe Abkürzungsverzeichnis

2.4 Einteilung der Aortenklappenstenose

Die Einteilung der AKS in leicht-, mittel- und schwergradig erfolgt nach aktuellen Richtlinien des American College of Cardiology (Vahanian et al., 2007) (Vahanian et al., 2012) und der European Society of Cardiology. Dabei liegt, laut der amerikanischen Gesellschaft, eine schwere AKS bei einem mittleren Gradienten von ≥ 40 mmHg vor. Die European Society of Cardiology (ESC) definiert eine solche bei einem mittleren Gradienten von ≥ 50 mmHg (Bonow et al., 2006) (Koos et al. 2006).

Die amerikanischen Gesellschaften American College of Cardiology (ACC¹⁸), die American Heart Association (AHA¹⁹) sowie die europäische Gesellschaft für Kardiologie empfehlen die Einteilung der AKS entsprechend der nachstehenden Tabelle.

Tabelle 4 : Einteilung der Aortenklappenstenose nach Schweregrad, gemäß den Leitlinien

Schweregrad Parameter	leicht	moderat	schwer
AKÖF	$\geq 1,5 \text{ cm}^2$ bis 2 cm^2	$\geq 1,0 \text{ cm}^2$ bis $1,5 \text{ cm}^2$	$< 1,0 \text{ cm}^2$
AKÖF - I	$> 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	$0,60 - 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	$< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
dP_{mean} [AHA/ACC] [ESC]	$< 25 \text{ mmHg}$ $< 30 \text{ mmHg}$	$25 - 40 \text{ mmHg}$ $30 - 50 \text{ mmHg}$	$> 40 \text{ mmHg}$ $> 50 \text{ mmHg}$
V_{max}	$< 3 \text{ m/s}$	$3 - 4 \text{ m/s}$	$> 4 \text{ m/s}$
VR	$> 0,5$	$0,25 - 0,5$	$< 0,25$
AKÖF (Aortenklappenöffnungsfläche), AKÖF – I (Aortenklappenöffnungsfläche bezogen auf die Körperoberfläche), dP _{mean} (mittlerer Druckgradient), V _{max} (maximale Geschwindigkeit), VR (velocity ratio), AHA/ACC (Amerikanische Gesellschaften für Kardiologie), ESC (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)			

(Vahanian et al., 2007), (Bonow et al., 2008.) (Vahanian et al., 2012)

2.5 Prognose der Aortenklappenstenose

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose ist lange Zeit asymptomatisch. Selbst bei schwersten Stenosen liegt die Sterberate aufgrund von plötzlichem Herztod bei einem Prozent pro Jahr (Leon et al., 2010).

Der durchschnittliche Gradient über der Klappe nimmt pro Jahr um 7 mmHg zu, im selben Zeitraum vermindert sich die Öffnungsfläche um $0,12 \text{ cm}^2$ (Otto et al., 1997).

¹⁸ Siehe Abkürzungsverzeichnis

¹⁹ Siehe Abkürzungsverzeichnis

Nach ca. einem Jahr weisen nur 18 Prozent der Patienten mit bekannter Stenose Symptome auf, nach fünf Jahren sind dies bereits 67 Prozent (Otto et al., 1994).

Trotz modernster technischer Untersuchungsverfahren ist es schwierig, das individuelle Risiko abzuschätzen und ein fatales Ereignis zu verhindern. Mit Beginn der Symptomatik kann sich die Prognose innerhalb kürzester Zeit verschlechtern (Siehe Knick in der Abbildung 9),

Aus diesem Grund sind engmaschige Kontrollen notwendig. Besonders wichtig ist die Reduktion beeinflussbarer Risikofaktoren sowie regelmäßige Verlaufskontrollen bei Patienten mit ausgeprägten Kalzifizierungen. Warnzeichen sind hierbei die Zunahme der maximalen Flussgeschwindigkeit oberhalb der Klappe, die Abnahme der LV-Fraktion sowie eine neu auftretende Dysfunktion. Unbehandelt überleben circa 50 Prozent der Patienten das erste Jahr nicht, nach fünf Jahren sind bereits 80 Prozent der unbehandelten Patienten verstorben. Die Abbildung zeigt, dass beim Auftreten spezifischer Symptome, wie Herzinsuffizienz oder Dyspnoe, die Prognose sehr schnell abnimmt. Patienten, die an Synkopen leiden (circa 15 Prozent), haben ein hohes Risiko innerhalb von drei Jahren zu versterben. Mit dem Auftreten von Angina pectoris (circa 35 % der Patienten) liegt die durchschnittliche Prognose bei fünf Jahren (Erbel et al., 2006).

Die Abbildung 9 zeigt deutlich das von Ross J., Braunwald E. (Ross et al., 1968) und Frank in ihrer Arbeit, Natural history of valvular aortic stenosis, im Jahr 1968 und 1973 (Frank et al., 1973) beschriebene Phänomen.

Im Jahr 2009, ca. 40 Jahre später, wurde diese Untersuchung von (Erbel et al., 2009) an die demographische Entwicklung angepasst. Mit der, circa 20 Jahre längeren Lebenserwartung, hat sich der Symptombeginn auf ein entsprechend höheres Alter verschoben. Viele der Patienten, die eine chirurgische oder intervenierende Behandlung benötigen, sind circa 80 Jahre alt. Bei Patienten mit BAK zeigen sich die Symptome circa zehn bis 15 Jahre früher. Der Symptombeginn zeigt sich hierbei meist in einem Alter von 50 bis 70 Jahren. Bei Patienten mit trikuspiden Aortenklappen zeigen sich die Symptome in einem Alter von über 70 Jahren.

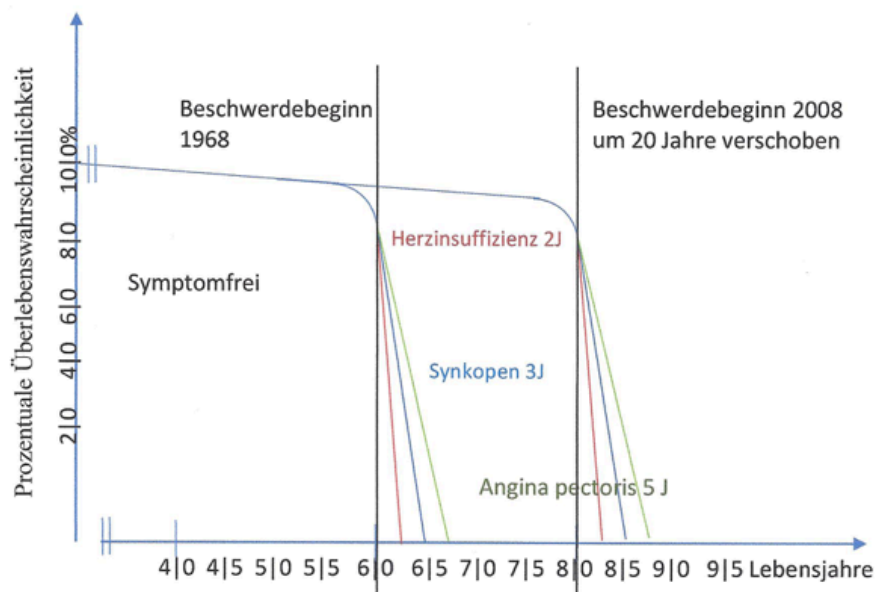


Abbildung 9 : Überlebenskurve bei Patienten mit Aortenklappenstenose nach Ross und Braunwald bis 1968, aktualisiert nach Erbel 2009, (Modifizierte Eigenerstellung)

2.6 Therapie der Aortenklappenstenose

Eine symptomatische Aortenklappenstenose hat eine sehr schlechte Prognose. Unbehandelt versterben, wie oben erwähnt, 80 Prozent der Patienten innerhalb von fünf Jahren. Deshalb ist eine frühzeitige, adäquate Therapie dringend notwendig. Häufig sind die Patienten schon in der achten Lebensdekade und lehnen eine operative Behandlung aufgrund verschiedener Vorerkrankungen ab. Die konservative Therapie versucht die Faktoren zu reduzieren, die eine Progression der Erkrankung beschleunigen, und die bereits bestehenden Symptome zu verbessern.

2.6.1 Medikation zur Behandlung der Aortenklappenstenose

Im Gegensatz zu vielen anderen internistischen oder kardiologischen Erkrankungen ist eine medikamentöse Therapie einer Aortenklappenstenose nicht effektiv oder lebensverlängernd. Bei inoperablen Patienten oder auf Wunsch des Patienten, kann ein medikamentöser Therapieversuch zur Reduktion der Symptome und zur Vorbereitung auf einen operativen Eingriff sinnvoll sein (Kahlert et al., 2009) (Vahanian et al., 2012).

Die arterielle Hypertonie ist eine häufige Komorbidität zur AKS. Sie beeinflusst die Prognose der AKS negativ und führt selbst zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Allerdings ist auch die Reduktion des Blutdrucks mit Risiken verbunden (Bonow et al.,2006). Darum sollte eine umsichtige Therapie mit Antihypertensiva durchgeführt werden. Bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und Lungenstauung können Diuretika eingesetzt werden.

ACE-Hemmer und AT 1-Blocker können, entsprechend der Leitlinie, vorsichtig eindosiert werden. Bei diesen Medikamentengruppen kann das Risiko für eine Synkope erhöht sein. Kalziumsantagonisten und Nitrate sind kontraindiziert. Sie reduzieren die koronare Perfusion und verursachen dadurch gehäuft Synkopen. Bei Vorhofflimmern ist eine Antikoagulation notwendig. Zur Rhythmisierung können Digitalispräparate mit niedrig dosierten Betablockern der dritten Generation, z.B. Nebivolol, vorsichtig kombiniert werden. Die Betablocker reduzieren auch bei KHK die Beschwerden seitens der AP (Longo et al.,2013).

Retrospektive Studien unterstützten den Versuch, mit Statinen die Lipideinlagerungen zu vermindern, um, durch Kalzifikationsreduktion, ein Fortschreiten der Stenosierung der AKS aufzuhalten. Prospektive, randomisierte Studien konnten keinen Erfolg belegen (Cowell et al.,2005) (Rossebø et al.,2008).

Eine Endokarditisprophylaxe wird entsprechend der aktuellen Richtlinie nicht mehr empfohlen (Nishimura et al.,2008). Häufig werden die Patienten erst bei körperlicher Anstrengung symptomatisch, deshalb sollten Patienten mit einer AKÖF $<1\text{cm}^2$ körperliche Anstrengung meiden. Hypovolämie und Dehydratation sollten auch vermieden werden (Bonow et al.,2006).

Erfolg verspricht einzig eine Ursachentherapie, durch die Beseitigung der mechanischen Obstruktion des Blutflusses. Dies wurde von (Leon et al.,2010) mit der randomisierten PARTNER²⁰-Studie gezeigt.

Er untersuchte mit seinen Mitarbeitern 358 Patienten der 1B-Kohorte mit hochgradiger, symptomatischer AKS. Die Patienten benötigten dringend einen AKE, waren

²⁰ siehe Abkürzungsverzeichnis

aber zuvor wegen multipler Vorerkrankungen oder Kontraindikationen als inoperabel eingestuft worden. Es sollte festgestellt werden, ob sich, unter Einfluss einer optimalen, konservativen Therapie, eine verbesserte Lebensqualität und das Überleben der Patienten erzielen lässt. Die 1-Jahresletalität der konservativ behandelten Patienten lag bei 50,7 Prozent (Leon et al.,2010).

Daraus ergibt sich ganz eindeutig die Indikation für einen chirurgischen, konventionellen Aortenklappenersatz. Die Leitlinien der europäischen und amerikanischen Gesellschaften für Kardiologie und Herzchirurgie (ESC/EACTS²¹ bzw. AHA/ACC) empfehlen einen chirurgischen Klappenersatz bei Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenstenose und niedrigem bis mittlerem Operationsrisiko, entsprechend einem EuroSCORE²² <20 Prozent bzw. STS²³-Score <10 Prozent (Vahanian et al. 2012), (Nishimura et al. 2014). Die nachstehende Tabelle zeigt die Empfehlungen entsprechend dem Empfehlungsgrad I°.

Tabelle 5: I° Empfehlungen für AKE

Indikationen für den Aortenklappenersatz bei der Aortenklappenstenose		
Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenzgrad
AKE ist indiziert bei Patienten mit einer hochgradigen, symptomatischen AS.	I	B
AKE ist indiziert bei Patienten mit hochgradiger AS, die sich einer ACB-Operation, einer Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Herzklappenoperation unterziehen.	I	C
AKE ist indiziert bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS und systolischer LV-Dysfunktion (LVEF < 50%) ohne andere Ursache.	I	C
AKE ist indiziert bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS und pathologischem Belastungstest, der belastungsabhängige Symptome zeigt, die durch die AS bedingt sind.	I	C

Aufgeführt sind die Leitlinien der European Society of Cardiology (Vahanian et al.,2012).

2.6.2 Konventioneller Aortenklappenersatz (AKE)

Der chirurgische, prothetische Ersatz der Aortenklappe bei schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose ist der Goldstandard. Das Verfahren ist bereits seit den

²¹ siehe Abkürzungsverzeichnis

²² siehe Abkürzungsverzeichnis

²³ siehe Abkürzungsverzeichnis

Sechzigerjahren eine etablierte Therapie. Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine durch John Gibbon im Jahr 1953, ihr Einsatz bei der ersten Aortenklappen-implantation 1960 durch D. Harken sowie dem ersten Klappenersatz mit einer künstlichen Herzklappe durch Starr und Edwards 1961 waren hierbei wichtige Eckpunkte der Entwicklung.

Diese Methode erfordert allerdings einen kardioplegischen Herzstillstand, eine mindestens partielle Thorakotomie und eine extrakorporale Zirkulation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM²⁴) (Rosengart et al.,2008).

Die perioperative Sterblichkeit bei jungen Patienten mit Einsatz einer künstlichen Herzklappe liegt bei zwei bis drei Prozent (Beckmann et al.,2015). Mit dem Alter und den Komorbiditäten steigt auch das perioperative Risiko bis auf acht Prozent (Smith et al.,2011). Jüngere Patienten erhalten in der Regel eine künstliche Herzklappe (Rahimtoola 2010). Hier ist eine Antikoagulation notwendig. Ältere Patienten erhalten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Bioprothese (keine Antikoagulation). Langzeituntersuchungen zeigen allerdings erhebliche degenerative Veränderungen im Verlauf von ca. 10 bis 20 Jahren (Makkar et al.,2015).

Obwohl die AKE deutliche Vorteile gegenüber der konservativen Therapie aufweist, konnte ca. ein Drittel der Patienten nicht operiert werden (lung et al.,2005).

Im Jahr 2001 wurden in der Studie „The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease“ 5001 Erwachsene mit moderaten bis schweren nativen Herzklappenerkrankungen evaluiert.

In der Studie wurde beschrieben, dass 31.8 Prozent der Patienten mit schwerer, symptomatischer AS nicht operiert wurden (lung et al.,2005).

Bei diesen Patienten war die Kombination aus Komorbidität, schwerer chronischer, obstruktiver Lungenerkrankung (=Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD)²⁵, fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III – IV), chronischer Niereninsuffizienz, pulmonaler Hypertonie und Alter das Ausschlusskriterium.

²⁴ siehe Abkürzungsverzeichnis

²⁵ siehe Abkürzungsverzeichnis

Prognostisch ungünstige Faktoren sind außerdem der Grad der Stenose und vorangegangene Herzoperationen. Eine Rolle spielt auch, ob der Eingriff elektiv war oder als Notfalloperation durchgeführt wurde (Iung et al., 2005) (Kahlert et al., 2009).

Bei über siebzigjährigen Patienten liegt die perioperative Mortalität der AKE, wie oben beschrieben, bei fünf bis acht Prozent. Die 30-Tage-Mortalität liegt bei 6,5 Prozent, die 1-Jahres-Mortalität liegt bei fast 27 Prozent (Smith et al., 2011).

Die schlechte Prognose betagter, multimorbider Patienten, sowohl unter konservativer Therapie als auch bei AKE, führte zur Suche neuer Verfahren. Die aus der Kardiologie bekannte PTCA inspirierte zu einem etwas größeren Katheter zur Sprengung der AK. Die neuartige Therapie entwickelte sich zu der Ballonaortenvalvuloplastie.

2.6.3 Ballonaortoavuloplastie (BAV²⁶)

Ein interessanter Therapieansatz ist die Aufdehnung der verkalkten, rigiden und hochgradig stenosierte Aortenklappe mit der Hilfe eines, über ein peripheres Gefäß eingeführten Ballonkatheters. Das Verfahren wird als Aortenklappensprengung oder Ballonaortenvalvuloplastie (BAV) bezeichnet.

Diese Technik wurde, nach vorherigen, erfolgreichen Tierversuchen, 1985 von Alain Cribier (Cribier et al., 1986) zum ersten Mal am Menschen durchgeführt. Wird diese Methode bei kardial dekompensierten Patienten mit schwerer AKS angewandt, ergibt sich sehr rasch eine deutliche Besserung der Beschwerden. Das Verfahren weist Nachteile auf, da eine vollständige und physiologische Reparatur des Klappenfehlers nicht möglich ist und sich dadurch eine erhebliche postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz und eine hohe Restenoserate nach sechs bis zwölf Monaten ergeben (Vahanian et al., 2004). Die hohe prozedurbedingte Komplikationsrate (> 10%) ist ein weiterer Nachteil (Otto et al., 1994).

In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der AKS (Vahanian et al., 2012), (Baumgartner et al., 2017) ist die alleinige BAV daher nur als palliative Therapiemaßnahme empfohlen. Häufig führt dieser Eingriff sehr rasch zu einer kurz- bis mittelfristig anhaltenden Entlastung des linken Ventrikels, so dass die Patienten im

²⁶ Siehe Abkürzungsverzeichnis

weiteren Verlauf für ein operatives Verfahren oder eine TAVI vorbereitet werden können.

Zur präziseren Positionierung des Ballons wird die BAV heutzutage in Kombination mit rapid (tachykardem) pacing durchgeführt. Hierbei wird ein passagerer Schrittmacher im rechten Ventrikel platziert. Die Stimulationsfrequenz liegt zwischen 180 und 220 pro Minute, dadurch fällt der Druck oberhalb der AK stark ab (unter 40 mmHg) Nach kurzer Insufflation und Verschwinden der Taille im Ballon, erfolgt die sofortige Desufflation. Wenn das Ergebnis nicht befriedigend ist, kann diese Prozedur wiederholt werden.

Da die BAV, wegen der oben genannten Nachteile, keine endgültige Therapie ist, ging die Suche nach besseren Therapieverfahren weiter. Erfahrungen aus der Behandlung der KHK mittels PTCA und dem zusätzlichen Koronar-Stenting führten zu der Idee, den Ballonvalvuloplastiekatheter mit einer biologischen Aortenklappenprothese und einem Stent zu versehen und diese Aortenklappenprothese im Aortenklappenannulus zu platzieren.

Der dänische Herzchirurg Henning Rud Andersen hatte dieses Verfahren im Jahr 1989 erstmalig erprobt. Er bewies die prinzipielle Durchführbarkeit seiner Methode im Tierversuch am lebenden Schwein, mit einer von ihm konstruierten, ballonexpandierbaren Katheterklappe ohne Eröffnung des Thorax und ohne Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine (Andersen et al.,1992). Im Jahr 2000 gelang Philipp Bonhoeffer die erste perkutane, Stent-montierte Klappenimplantation in Pulmonalis-Positionen mit einer bovinen Bio-Prothese (Bonhoeffer et al.,2002, S. 1664).

2.6.4 Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI)

Alain Cribier war von diesen Ideen fasziniert, befand aber die eingesetzten Klappen als ungeeignet und nicht entwicklungsfähig. Deshalb suchte er nach geeigneterem Material und experimentierte in Tierversuchen.

Im April 2002 konnte Alain Cribier sein Verfahren und Material erstmalig am Menschen einsetzen. Er implantierte eine ballonexpandierbare Bioklappenprothese der Firma Edwards Lifesciences© mittels Kathetertechnik über einen peripheren Zugang. Der Patient war 57 Jahre alt, mit hochgradiger, kalzifizierender AS, die sich auf dem Boden einer bikuspiden Klappe entwickelt hatte. Der Eingriff war die Ultima Ratio bei

dem moribunden Patient, mit begleitender, schwerer peripheren arteriellen Verschluss-Krankheit, im kardiogenen Schock. (Cribier et al.,2002, S. 3007).

Eine sehr elegante Möglichkeit, leidenden Menschen mit einer weniger belastenden Therapie zu helfen, ohne primäre Notwendigkeit:

- 1) der chirurgischen Sternotomie und anschließender Drahtcerclage,
- 2) der Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine,
- 3) der Induktion des kardioplegischen Herzstillstandes,
- 4) des Öffnens des Herzen, und
- 5) der Exzision der pathologisch veränderten Aortenklappe.

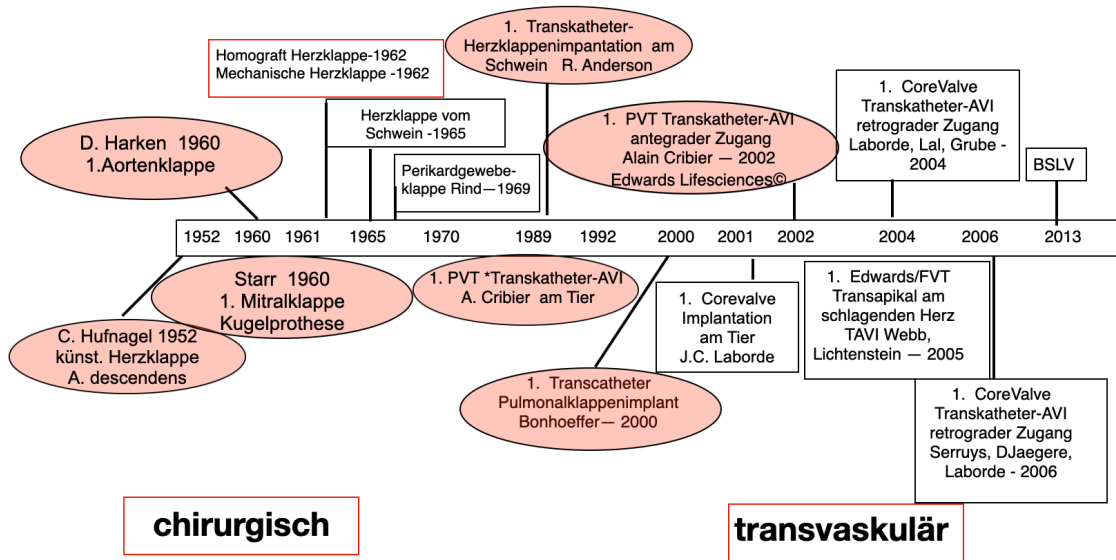
Cribier wählte damals situationsbedingt einen komplexen, antegraden, transvenösen Zugangsweg über die Vena cava inferior mit transatrialer Punktion. Nach dieser ersten TAVI wurde das Verfahren ständig modifiziert. Dabei wurden sowohl neue Zugangswege erprobt, als auch neue Konzepte mit verbesserten und weiterentwickelten Transkatheterklappenprothesen verwirklicht.

Die beiden ersten TAVI-Prothesen waren die Edwards-SAPIEN XT ® -Prothese, zwei Jahre später folgte die CoreValve ® -Prothese (Grube et al.,2005). Siehe untenstehende Abb. 10

Insgesamt war das Verfahren aber in den Anfangsjahren mit einer hohen Komplikationsrate und hoher Letalität verbunden. In den Jahren zwischen 2005 –und 2008 lag die postinterventionelle Letalität nach einer TAVI zwischen acht und 22 Prozent.

In den Positionspapieren der europäischen und deutschen Gesellschaften für Kardiologie (Kuck et al.,2016) wird eine TAVI für Patienten über 75 Jahren empfohlen, die ein sehr hohes Risiko bei einem AKE haben, mit einem logistischen Euroscore >20 Prozent und/oder STS-Score, früher > 10 Prozent, heute (2016) >8 Prozent.

Geschichte der AKE / TAVI



*Percutaneous Valve Technologies (PVT, NJ, USA) was finally formed in 1999 (Alain Cribier, MD, Martin Leon, MD, Stan Rabinovich and Stanton Rowe, PhDs)

Abbildung 10: Geschichte der AKE und TAVI

Quelle: In Eigenerstellung

Die begrenzte Haltbarkeit der Bio-Prothesen für TAVI aufgrund degenerativer Veränderungen ist ein Grund für diese zurückhaltende Empfehlung (Makkar et al., 2015).

Andererseits können aber auch anatomische oder pathologische Besonderheiten vorliegen, die idealerweise mithilfe von TAVI zu behandeln sind, wie z.B. schwere Malformationen oder Bestrahlungen des Thorax. Die Porzellanaorta ist eine Kontraindikation für einen AKE, weil hier keine chirurgische Naht möglich ist und eine Kanülierung der Aorta zum Anschluss der HLM unmöglich ist (Vahanian et al., 2012).

Siehe auch Indikationen für TAVI (Tabelle 7)

Die Studien zeigen, dass die meisten Patienten schon kurze Zeit nach dem Eingriff deutlich schwächere Symptome aufweisen und sich ihre Lebensqualität dadurch, im Vergleich zum präoperativen Status, signifikant verbessert (Ussia et al., 2009).

Die Untersuchungen zeigten aber deutliche Unterschiede in der 30-Tage-Mortalitätsrate nach TAVI und reicht von 3,4% bis zu 17,9%, je nach Studie (Smith et

al.,2011), (Thielmann et al.,2009). Dabei spielte möglicherweise die Patientenselektion eine Rolle. Häufig traten vaskuläre Zugangs komplikationen auf, bis zu 13 Prozent wurden berichtet (Van Mieghem et al.,2010). Neben Verbesserungen der Klappen-Prothesen, bezogen sich die Bemühungen auf verbesserte Zugangswege und die dafür benötigten Hilfsmittel. Dieser Prozess hält nach wie vor an. Aktuelle Prothesen und Zugangswege sind in den Abbildungen zu Material und Methoden

Einen bedeutenden Meilenstein stellt die bereits erwähnte PARTNER Studie dar. Im B-Arm wurden 358 schwerkranke, inoperable Patienten mit hochgradiger AS (STS Score >11,7 %), randomisiert in zwei Gruppen, zu je 179 Patienten eingeteilt. Kohorte 1B erhielt eine optimierte medikamentöse Standardtherapie und, falls erforderlich, eine BAV (Eggebrecht 2017). Die Patienten in der Gruppe 2B wurden mit einer TAVI versorgt. Die Patienten in der Standardtherapiegruppe erhielten zu 83,8 Prozent eine BAV (Svensson et al.,2013). Trotzdem unterschied sich die 1-Jahres Mortalität signifikant, mit 50,7 Prozent zu 30,7 Prozent in der TAVI-Population ($p < 0,001$).

Nach drei Jahren bestand die Standard-Gruppe noch aus 19 Patienten. Die übrigen waren verstorben oder aus der Bewertung eliminiert worden, da sie im Verlauf notfallmäßig mit einer TAVI-Klappe versorgt werden mussten. Das entspricht einer Gesamtmortalitätsrate von 81 Prozent. Im TAVI-Kollektiv waren noch 80 Patienten am Leben. Die Mortalitätsrate war mit 54,1 Prozent signifikant ($p < 0,0001$) niedriger. Auch bei nachfolgend beschriebenen Parametern war die TAVI-Gruppe signifikant besser als die Standardtherapie: Die kardiovaskuläre Mortalität betrug entsprechend 41,4% in der TAVI bzw. 74,5% in der Standardtherapie-Gruppe ($p < 0,0001$).

Eine symptomatische Herzinsuffizienz nach einem Jahr, gemessen an der NYHA-Klassifikation, lag beim TAVI-Kollektiv signifikant seltener vor (NYHA-Klasse $\leq$ II: 42,0 % vs. 74,8 %, $p < 0,001$). Im 6-Minuten Gehtest zeigte sich nach TAVI eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Vorbefund, die konservativ behandelten Patienten konnten ihre Leistungen nicht steigern.

Deutlich häufiger traten vaskuläre Komplikationen mit 30,7 Prozent in der mit TAVI behandelten Gruppe versus fünf Prozent bei konservativer Behandlung auf. Schlaganfälle erlitten 5 % der TAVI-Patienten und 1,1 % im Standardtherapie-Arm, Bei

16,8 % der mit einer TAVI versorgten Probanden traten innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff schwere Blutungen auf, bei konservativer Behandlung waren es 3,9 % ($p < 0,001$).

In der PARTNER 1A Kohorte wurde das Überleben von 699 Patienten mit schwerer AS, (STS Score $> 11,7$ %) die primär operabel waren, randomisiert in eine AKE und eine TAVI-Gruppe eingeteilt. Es zeigte sich keine Unterlegenheit der TAVI-Patientengruppe bei der 30-Tage-Mortalität, 3,4 % verstarben bei der TAVI - Behandlung versus 6,5 % bei AKE-Behandlung. Die 1-Jahres-Mortalität lag bei 24,2% mit TAVI versus 26,8% bei AKE. Eine deutliche Überlegenheit zeigte die TAVI-Behandlung bei schweren Blutungen mit 9,3 % versus 19,5 % bei chirurgischem Klappenersatz ($p < 0,001$). (Smith et al.,2011)

Ebenfalls deutlich besser waren die Ergebnisse mit Einsatz von TAVI bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern mit 8,6 % versus 16,0 % mittels AKE ($P = 0,006$). Die Symptomatik der Herzinsuffizienz gemessen an der NYHA-Klassifikation verbesserte sich deutlich. Im 6-Minuten-Geh-Test hatten die TAVI- Patienten ebenfalls bessere Ergebnisse ($P < 0,001$). Die Klappenöffnungsflächen waren sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr mit dem Werten bei AKE vergleichbar.

Die TAVI-Patienten zeigten häufiger vaskuläre Komplikationen, 11 % versus 3,2 % ($P < 0,001$) in der AKE-Gruppe. Ebenfalls gehäuft war eine Aortenklappensuffizienz in den ersten 30 Tagen nach dem TAVI-Eingriff nachweisbar, 12,2 % versus 0,9 % bei AKE ($p < 0,001$). Der Unterschied reduzierte sich im Verlauf des ersten Jahres auf 6,8 % TAVI versus 1,9 % bei AKE ($P < 0,001$).

TAVI-Patienten hatte einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation, 3 versus 5 Tage, und verließen das Krankenhaus auch schneller, 8 versus 12 Tage ($p < 0,001$) (Smith et al.,2011)

Die PARTNER 1B (Leon et al.,2010) zeigt eine klare Überlegenheit der TAVI gegenüber der Standardtherapie. In der PARTNER 1A Studie zeigte sich dies sogar bei primär operablen Hochrisikopatienten. Bei einigen Parametern hat die TAVI Vorteile gegenüber dem AKE (Smith et al.,2011).

Nach fünf Jahren der Nachbeobachtung waren TAVI und AKE in allen Bereichen vergleichbar (Mack et al.,2015). Nach TAVI waren die Raten an moderaten/schweren

Aortenklappeninsuffizienzen allerdings signifikant höher, 14 % versus 1 % ($p < 0,00001$). Die Tatsache ist insofern bemerkenswert, als dass bei TAVI-Patienten mit schwerer oder moderater paravalvulärer Insuffizienz die fünf-Jahressterblichkeit höher ist als bei TAVI-Patienten mit keiner oder milden Insuffizienz, 72,4 % versus 56,6 % ($p = 0,003$).

Therapieentscheidungen sollten von Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten über das für den Patienten zu favorisierende Verfahren im „Herz-Team“ gemeinsam getroffen werden (Deeb et al., 2016). Berücksichtigt werden sollten auch die Mortalität und die periprozeduralen Komplikationen, Schlaganfälle, vaskuläre Komplikationen, Nierenschädigung oder die Notwendigkeit einer postinterventionellen Schrittmacherimplantation (Vahanian et al., 2012), (Nishimura et al., 2014) (Lauten 2016).

2.7 Ziel der Studie

1. Ein Ziel dieser Studie ist es, die Kurzzeit-Ergebnisse (Studienendpunkte) nach einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), entsprechend VARC 2, mit einer Boston Scientific Lotus valve, im Sinne der frühen Sicherheitsendpunkte innerhalb von 30 Tagen mittels prospektiver, nicht-randomisierter Untersuchungen an der Helios Klinik für Herzchirurgie Karlsruhe zu evaluieren.
2. Ein weiteres Ziel ist es, zu klären, ob die BSLV²⁷ durch ihr besonderes Design zu einem reduzierten Auftreten von paravalvulären Leckagen führt. Dabei soll ein Vergleich zu anderen kathetergestützten Aortenklappen gezogen werden.
3. Lassen sich Unterschiede, hinsichtlich der Hämodynamik, zwischen den Klappengrößen eines Klappentyps nachweisen?

²⁷ siehe Abkürzungsverzeichnis

4. Profitieren die Patienten hinsichtlich der Hämodynamik und der Lebensqualität von der Klappenimplantation?
5. An welchen klappenbezogenen unerwünschten Ereignissen versterben die Patienten akut und im zeitlichen Verlauf?
6. Die BSLV hat durch ihre spezielle Bauart Vorteile. Sie ist jederzeit reponierbar, repositionierbar und vollständig entfernbar. Führt das auch zu nachweisbar überlegenen Ergebnissen für den Patienten?
7. Hat unser spezielles Patientengut mit massiven Verkalkungen im Annulus und/oder im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes höhere Risiken für z.B. LSB oder andere Störungen des Reizleitungssystems?
8. Wie sind die Ergebnisse der Langzeit-Evaluation nach TAVI mit der BSLV entsprechend VARC 2, im Sinne des kombinierten Endpunktes des therapeutischen Ansprechens innerhalb des ersten Jahres?

Diese definierten Ziele wurden zu Beginn der Studie im Team besprochen, aber im Verlauf der Arbeit kristallisierte sich eine sehr viel zentralere Frage heraus, welche im Nachfolgenden definiert ist

2.7.1 Leitfrage: Wie sicher (gefährlich) ist TAVI mit der BSLV

Leitfrage: Wie sicher (gefährlich) ist TAVI mit der Lotus Aortenklappenprothese bei starker Verkalkung des Aortenannulus oder/und des linksventrikulären Ausflusstraktes?

3 Material und Methoden

Vor der Darstellung der Methoden und des Materials, erfolgt die Einführung in das Studiendesign und die Statistik. Danach folgen präzise Ausführungen zu den Methoden, um dann zu Patienten und Materialien überzuleiten. Gelegentlich werden bereits bei den Methoden, Hinweise zu den Materialien gegeben.

3.1 Studiendesign und Statistik

Diese Untersuchung ist eine prospektiv angelegte, nicht randomisierte, unizentrische Analyse, um das Überleben der Patienten nach einer TAV-Implantation zu ermitteln. Im Besonderen handelt es sich um Patienten, die extrem fortgeschrittene Kalzifikationen im Bereich des Aortenannulus und/oder im Bereich des linksventrikulären Ausflusstrakts hatten. Sie wurden mit einer Boston Scientific Lotus Klappe (BSLV) versorgt. Die BSLV soll, aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften, bei diesen Patienten prognostische Vorteile haben. Die Kontrollgruppe wurde durch eine Datenanalyse der entsprechenden Literatur ersetzt. Die Datenerhebung und die Auswertung der Patientendaten erfolgte mithilfe von Microsoft Office 365 bzw. Excel 365 für Macintosh, jeweils in der aktuellen Version. Die deskriptive und analytische Statistik wurde mit der Statistiksoftware SPSS 15.0 für Macintosh und Excel 365 für Macintosh ergänzt. Eine Ereigniszeitanalyse mit Erhebung der Patienten- und Operationsdaten (Verweildauer-, Verlaufsdaten-, Ereignisdaten) wurde durchgeführt, die kumulativen Ergebnisse nach 30 Tagen und einem Jahr für die Kaplan-Meier-Schätzungen, die Cox-Regression und Lebensdauertabellen evaluiert. Mit allen Patienten konnte ein Follow-Up mit ambulanten Besuchen oder per Telefoninterview nach 30 Tagen und nach einem Jahr vereinbart werden. Dies hatte zum Ziel, auch mittelfristig bis langfristig die weitere Morbidität und Letalität abzubilden. Die Studie wurde von der zuständigen, lokalen Ethikkommission genehmigt.

Kontinuierliche und metrische Variablen wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD_{28}) angegeben und mit ANOVA-Tests verglichen.

²⁸ siehe Abkürzungsverzeichnis

Kategoriale Variablen wurden als Zählungen und Prozentsätze (%) am Gesamtkollektiv dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Anteilen wurden unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests berechnet, auf stochastische Unabhängigkeit geprüft und dargestellt. Weiterhin wurden kategoriale bzw. ordinale klinische Werte als Modus und Median ausgewiesen. Das Signifikanzniveau lag für alle Test bei 5%. Statistisch relevante Signifikanz wurde demzufolge ab einem p-Wert $< 0,05$ erreicht.

3.2 Methoden

3.2.1 Transfemorale Zugang (Kathetereinsatz über die Leistenarterie)

Um eine Aortenklappen an einem schlagenden Herzen zu positionieren, können verschiedene Zugangswege genutzt werden. Der retrograde, transarterielle Zugang mit Implantation über die Arteria femoralis „transfemoral“, sowie die antegrade Implantation über die Herzspitze durch den linken Ventrikel „transapikal“ sind die am häufigsten verwendeten Zugangswege.

Zur Evaluation des transfemorale Zugangs ist es erforderlich, den Gefäßquerschnitt und den Verkalkungsgrad mittels CT zu bestimmen. Eine Angiografie ist ebenfalls erforderlich.

Nach entsprechender Diagnostik kann dieser schonende (nach Studienlage, der sicherste Zugangsweg für TAVI) Zugang gewählt werden. Vorteilhaft hierbei ist, dass dies in Lokalanästhesie (LA²⁹) oder Analgosedierung durchgeführt werden kann. Bis vor einigen Jahren waren noch Schleusengrößen von 24 Fr³⁰ üblich. Die BSLV benötigt 18 Fr. oder 20 Fr.. Es gibt aber auch Kathetersysteme mit 14 Fr. Wichtig ist eine Gefäßdarstellung der A. femoralis, mit anschließender Punktion proximal der Femoralisbifurkation im Bereich der A. femoralis communis. Ein sicherer Verschluss muss auch durchgeführt werden, dafür gibt es perkutane Nahtverschlussysteme

²⁹ siehe Abkürzungsverzeichnis

³⁰ siehe Abkürzungsverzeichnis

(z.B. ProStar™ oder Perclose ProGlide®, Abbott Vascular / USA). Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) empfiehlt in ihrem aktuellen Positionspapier „Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation“, möglichst immer eine transfemorale TAVI durchzuführen (Kuck et al., 2016).

In einigen Fällen ist dieser Zugang nicht möglich, bspw. wegen starkem Kinking der peripheren Gefäße, sehr fortgeschrittener peripherer AVK mit schweren Verkalkungen, vorausgegangenen Stentimplantation oder Bypassoperation, Aneurysmen der Iliacalgefäße oder der Aorta sowie Gefäßen, die zu klein für eine Schleuse sind. Auch bei starken Kalkablagerungen in der Aorta, speziell im Aortenbogen, sollte der transfemorale Zugang vermieden werden. Auf dem langen Weg über den Aortenbogen besteht die Gefahr, Skleroseplaques zu lösen und damit eine zerebrale Embolie auszulösen. Die TAVI wird derzeit bei 15 Prozent der Patienten über einen alternativen Zugang durchgeführt. In diesen Fällen ist die häufigste Methode der Wahl, der antegrade transapikale Zugang zur Aortenklappe. Die meisten TAVI-Klappen haben auch eine Zulassung für diesen Zugang (Overtchouk et al., 2017).

3.2.2 Transapikaler Zugang (Kathetereinsatz über die Herzspitze)

Die Edwards-Sapien-Prothese ist z.B. für die transarterielle und transapikale Implantation verfügbar (Bauernschmitt et al., 2009). Der Transapikale, anterograde Zugang erfolgt mit dieser Prothese in ITN. Hierfür wird eine Mini-Thorakotomie (5 bis 7cm), linksanterolateral durchgeführt, so dass die Herzspitze nach einer inferioren Perikardiotomie im 5. Interkostalraum dargestellt werden kann. Zwischen zwei teflonarmierten Tabaksbeutelnähten wird der Apex punktiert und eine Schleuse eingebracht, so dass dann die Prothese anterograd über den Apex in Position gebracht werden kann (Bleiziffer et al., 2009) (Bauernschmitt et al., 2009). Der transapikale Zugang wird aufgrund seiner Invasivität und seiner, wie die jüngst veröffentlichte PARTNER 2A-Studie (Leon et al., 2010) gezeigt hat, in Relation zur transfemorale TAVI erhöhten Mortalitätsrate schrittweise aufgegeben (Kuck et al., 2016). Kontraindikationen für den transapikalen Zugang sind ein verkalktes Perikard und schwere, respiratorische Insuffizienz, die keine Intubation erlaubt.

Nach der ESC-Leitlinie von 2012 und 2017 (Baumgartner et al., 2017) sind Kontraindikation für den transapikalen Zugang: schwere Lungenerkrankung und ein nicht zugänglicher LV-Apex.

3.2.3 Alternative Zugänge

Seltener kommen Zugänge über die A. subclavia oder die Aorta ascendens zum Einsatz (Kofler et al., 2019).

3.2.3.1 Transsubclaviculärer Zugang

Der Zugang über die A. subclavia oder der transsubclaviculäre Zugangsweg kann nach einer Angiografie der A. subclavia nur dann erfolgen, wenn die A. subclavia einen Mindestdurchmesser von 6,5mm aufweist. Die chirurgische Freilegung der A. subclavia wird unterhalb der Clavicula durchgeführt. Aus anatomischen Gründen ist der Zugang über die linke A. subclavia bevorzugt (Bleiziffer et al., 2009).

3.2.3.2 Transaortaler Zugang

Der Zugang über die Aorta ascendens oder ein transaortaler Zugang für eine TAVI erfolgt bei Patienten auch über eine partielle Sternotomie oder aortal nach einer Minithorakotomie (transaortal) mittels Schleuse in die Aorta ascendens (Bleiziffer et al., 2009). Dieser Zugang ist auch mit der BSLV gut durchführbar (Conzelmann et al., 2016).

3.2.3.3 Transaxilärer Zugang

Dieser Zugang ist nur dann eine gute Alternative, wenn nach der Angiografie der A. axillaris und Ausmessen des Gefäßlumens sicher ist, dass die Insertion einer 18 Fr-Schleuse möglich ist (Schäfer et al., 2012), (Schäfer et al., 2018).

Die Zugänge über die A. subclavia und A. axillaris scheinen ein geringeres Risiko für eine Kalkembolisation ins Cerebrum aufzuweisen als der transfemorale Zugang.

3.2.3.4 Transkarotaler (Transcarotidaler) Zugang

Eine weitere Alternative haben die Wissenschaftler um Nicolas Debry in zwei Kliniken in Frankreich etabliert (Overtchouk et al., 2017). Die TAVI wird über einen Zugangsweg über die A. carotis durchgeführt. Dabei wird entweder die linke oder rechte Arteria carotis communis über einen latero-zervikalen Schnitt freigelegt und die Klappenprothese über die Aorta ascendens zur Aortenklappe vorgeschoben und platziert (Debry et al., 2016). Die Studie bestand aus 174 Patienten, die im Mittel 80 Jahre alt waren und eine schwere symptomatische Aortenklappenstenose sowie zahlreiche Komorbiditäten aufwiesen. Sie verglichen die Sicherheit eines minimalinvasiven Vorgehens unter Lokalanästhesie und Analgosedierung (bei 29,8% der Patienten) mit der einer TAVI unter Vollnarkose (bei 70,1%).

Die Transkarotale TAVI war machbar und sicher, so die Studienautoren. Es kam zu keinerlei schweren Gefäßkomplikationen im Bereich des Zugangsweges. Bei 18,9 Prozent der Patienten wurde eine Schrittmacher-Implantation notwendig, bei 8,6 Prozent wurde neu aufgetretenes Vorhofflimmern diagnostiziert. Mit einer 30-Tage-Mortalität von 7,4% und einer Schlaganfall- bzw. TIA-Rate nach 30 Tagen von 5,7%, ist das Verfahren aus Sicht des Autors mit dem transfemorale Zugang vergleichbar. Allerdings sollten Zentren, die dieses Verfahren anwenden möchten, ausreichende Expertise bei Operationen im Bereich der A. Carotis aufweisen.

3.2.3.5 Zugang durch den Cava-Aortalen Tunnel

Dieses neue Verfahren wurde in den USA entwickelt (Greenbaum et al., 2014) und ist seit ca. zwei Jahren am deutschen Herzzentrum in München etabliert. M. Kasel implantierte bei diesem Eingriff am Deutschen Herzzentrum, europaweit erstmalig eine TAVI über einen cava-aortalen Tunnel. Die Prozedure ist insofern kompliziert, als dass es noch kein spezifisch, hierfür entwickeltes Equipment gibt. Dies hat zur Folge, dass häufig improvisiert werden muss, so wird bspw. ein modifizierter PTCA-Draht für die Punktion der Aorta verwendet oder der VSD-Occluder zum Verschluss des Tunnels (Greenbaum et al., 2017). Die Prozedur beginnt (A) wie eine transfemorale

TAVI, mit Zugang über die A. femoralis in die abdominelle Aorta und einem gleichzeitigen Zugang über die Vena femoralis in die Vena cava mit einem transfemoralem Venenführungsdraht von der unteren Hohlvene zu dem, in der angrenzenden abdominalen Aorta positionierten Schlingenziel. Unterhalb der Nierenarterien (B) wird ein cross-over von der Vena cava in die abdominelle Aorta, in Richtung der hier positionierten Schlinge durchgeführt. Ein Katheter wird über den Führungsdraht in die Aorta vorgeschoben

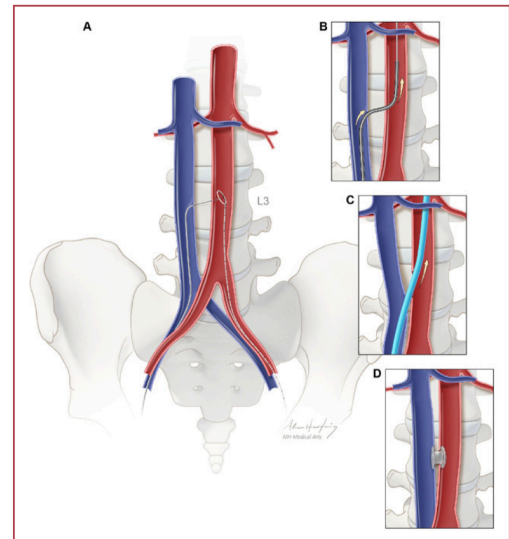


Abbildung 11: Cava-Aortaler Tunnel

Quelle: Greenbaum et al., 2014

und zum Einführen eines starrereren Führungsdrahts verwendet. Die Klappeneinführschleuse (C) wird von der Vena cava in die Aorta vorgeschoben. Nach Beendigung der TAVI wird der Cava-Aortale Tunnel mit einem Nitinol-VSD-Okkluder (D) verschlossen. Bisher waren alle Eingriffe erfolgreich (Aumiller 2015), (Greenbaum et al., 2014).

Bei der Vielzahl der unterschiedlichen Zugangswege stellt sich die Frage, welche Vorteile dieser neue Zugang hat. Aufgrund der vorhandenen Daten können TAVI-Zentren keinen der alternativen Zugänge bevorzugen - zwischen Transcarotid, Transsubclavial und Transaortal -, da alle spezifische Stärken und Schwächen aufweisen. Der perkutane Transsubclavia-Zugang könnte ein wichtiger Zugang ohne chirurgischen Eingriff sein, obwohl hinsichtlich der Sicherheit weitere Untersuchungen erforderlich sind (Overtchouk et al., 2018).

Der Cava-Aortale Tunnel befindet sich in einem experimentellen Stadium und erfordert die Entwicklung dedizierter Cavo-Aorta-Kreuzungstechniken und Verschlussvorrichtungen. Der Zugangsweg über die Vena cava und abdominelle Aorta ist in der Regel großlumiger als der transaxilläre. Somit ist der Zugangsweg auch für andere, aortal durchgeführte Eingriffe interessant (Aumiller 2015). Bei den Eingriffen der vorliegenden Studie wurde überwiegend der transfemorale Zugang gewählt. Bei einigen

Patienten, mit Kontraindikationen für den transfemorale Zugang, wurde die TAVI transaortal durchgeführt.

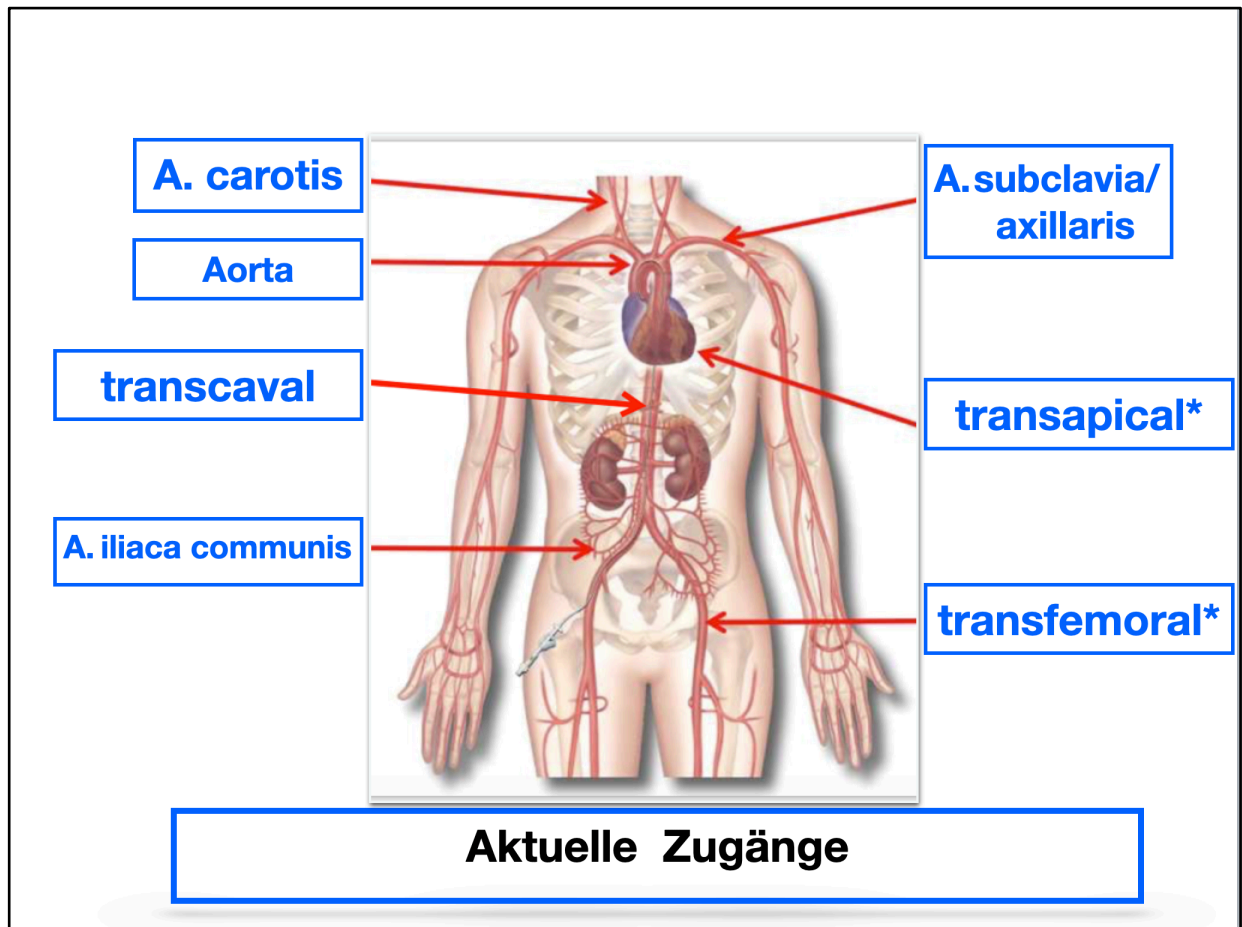


Abbildung 12 : Übersicht der alternativen Zugänge bei TAVI

Quelle : Corpus mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Hengstenberg. Modifiziert in Eigenerstellung.

3.3 Risikostratifizierung, Indikationsstellung und Patientenauswahl bei TAVI

Für symptomatische Patienten mit schwerer AS besteht eine klare Empfehlung der Klasse I für eine AKE (Vahanian et al., 2007), (Vahanian et al., 2012), (Baumgartner et al., 2017). Für asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose bestehen schwache Empfehlungen der Klasse IIa oder IIb. Für ältere, multimorbide Patienten über 75 Jahren sind die Empfehlungen für AKE schwächer. Viele Kollegen

und Leitlinien empfehlen eine AKE oder TAVI unter Einbeziehung des entsprechenden Risiko-Scores: STS und EuroScore. Siehe untenstehende Tabelle

3.3.1 Risikoscores zur Einschätzung der perioperativen Mortalität

Um operative Verfahren in der Herzchirurgie vergleichen zu können, wurden bereits seit 1961 Risiko-Scores eingesetzt. Diese Scores waren allerdings nicht sehr valide.

3.3.1.1 European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)

Das European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) erhob die perioperativen Parameter (Daten) von 19.030 Patienten (die strengen Auswahlkriterien wurden dann von 13.302 Patienten erfüllt), die sich von September bis November 1995 an einem der partizipierenden, 128 herzchirurgischen Zentren in acht europäischen Staaten einer aortokoronaren Bypass-Operation unterzogen. Untersucht wurde dabei, welche Variablen bei dieser Herzoperation die Ergebnisse beeinflussen. Die durch die Framingham-Studie (Beginn im Jahr 1948) (framinghamheartstudy 1948) belegten Risikofaktoren für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit wurden dabei miteinbezogen.

Risikofaktoren für koronare Herzerkrankung

- Rauchen
- Erhöhte LDL- und Gesamt Cholesterinwerte
- Bluthochdruck
- Tiefe HDL-Cholesterinwerte
- Diabetes Mellitus
- Fortgeschrittenes Alter

Es gab Hinweise, dass bestimmte Begleiterkrankungen, genetische Veranlagungen sowie der Dringlichkeitsstatus des Eingriffes Einfluss auf den postoperativen Erfolg haben können. Diese Parameter sollten vollständig definiert und valide erfassbar

sein. Aus den Daten des untersuchten Patientenkollektivs konnte ein Bewertungssystem entwickelt werden, das anschließend an 1479 Patienten getestet und validiert wurde. Es zeigte sich, dass Faktoren wie Bluthochdruck oder Diabetes Mellitus keine signifikanten Auswirkungen auf das postoperative Sterberisiko haben. Im Gegensatz dazu stehen andere Risikofaktoren wie die periphere Atherosklerose oder die neurologische Dysfunktion (z.B. nach einem Schlaganfall).

Aus insgesamt 97 untersuchten Risikofaktoren konnte für 17 ein signifikanter Einfluss auf die postoperative Letalität nachgewiesen werden. Daraus konnte ein Risikoprofil entwickelt werden, das eine Unterteilung in patientenbezogene, kardiologische und operationsbezogene Daten vorsieht. Die Gewichtung des additiven EuroSCOREs leitet sich aus den Ergebnissen eines ursprünglich komplizierten, logistischen Regressionsmodell ab. Aufgrund der Komplexität dieser logistischen Modellierung wurde daher das praktikablere, additive Punktesystem geschaffen. Die Summe der ScorePunkte versteht sich als geschätzte, prozentuale Risikoangabe, innerhalb der ersten 30 Tage nach einem herzchirurgischen Eingriff zu versterben. Der von Nashef et al., im Jahr 1999 (Nashef et al., 1999) veröffentlichte EuroSCORE bietet eine objektive Risikostratifizierung bei Patienten mit Klasse I Indikation für einen operativen AKE, die zuvor nicht operiert wurden, aber jetzt einer TAVI zugeführt werden. Die Patienten können anhand der erreichten Gesamtpunktzahl (Max. 43 Pkt.), gemäß den Ausführungen von (Nashef et al., 1999), folgenden Risikogruppen zugeordnet werden:

Risikoeinteilung des EuroSCORE I:

- Punktwert 0 – 2 = Niedriges Risiko: Mortalitätsrisiko 0,56 – 1,10 %
- Punktwert 3 – 5 = Mittleres Risiko: Mortalitätsrisiko 2,62 – 3,51 %
- Punktwert ≥ 6 = Hohes Risiko: Mortalitätsrisiko 10,25 – 12,16 %

Sehr schnell wurde kritisiert, dass der additive EuroSCORE das Mortalitätsrisiko bei Hochrisikopatienten unterschätzen würde. Deshalb wurde 2003, als Erweiterung des additiven EuroSCORE, der sogenannte Logistische EuroSCORE veröffentlicht. Diese logistische und damit differenziertere Herangehensweise sollte genauere Vorhersagen ermöglichen. Roques und sein Team ordneten jedem Wert des additiven Scores

einen zusätzlicher β -Koeffizient zu (vgl. Tabelle 6). Die Berechnung des Mortalitätsrisikos erfolgt mit der von (Roques et al., 2003) entwickelten Formel:

$$\text{Erwartetes Mortalitätsrisiko} = \frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}$$

Hierbei gilt: e ist der natürliche Logarithmus = 2.718281828...

β_0 ist die Konstante der logistischen Regressionsgleichung = -4.789594

β_i ist der Koeffizient der Variablen X_i

$X_i = 1$ bei Vorliegen des entsprechenden Risikofaktors und 0 bei dessen Abwesenheit

Für das Alter gilt: $X_i = 1$, wenn der Patient < 60 Jahre; X_i steigt anschließend pro Jahr ≥ 60 um 1 (bis 59 J., $X_i = 1$, ab 60 J., $X_i = 2$, 61 J., $X_i = 3$, u.s.w.)

Diese Formel muss in der Regel nicht zur Berechnung verwendet werden. Sowohl der additive als auch der logistische EuroSCORE lassen sich online unter <http://www.euroscore.org> berechnen.

Das Punktesystem des EuroSCORE I-Profiles mit seiner additiven Gewichtung ist in der nachstehenden Tabelle 6 mit den entsprechenden Umrechnungsfaktoren dargestellt.

Tabelle 6: Die Parameter des EuroScore I mit Umrechnungsfaktoren www.euroscore.org

Parameter	Definition	Score-Wert	
Patientenbezogene Daten		additiv	Logistisch (ß-Wert)
1. Alter	Ab 60 Jahren pro 5 Jahre	1	0.0666354
2. Geschlecht	Weiblich	1	0.3304052
3. Chronische Lungenerkrankung	Langzeittherapie mit Bronchodilatoren oder Steroiden zur Behandlung einer Lungenerkrankung	1	0.4931341
4. Extrakardiale Arteriopathie	Claudicatio, Karotisverschluss oder -stenose >50%, vorausgegangener oder geplanter Eingriff an der abdominalen Aorta, an den Extremitätenarterien oder an den Karotiden	2	0.6558917
5. Neurologische Dysfunktion	Schwere Einschränkung der Beweglichkeit oder der täglichen Verrichtungen	2	0.841626
6. Z. n. Herzoperation	Eingriff mit Eröffnung des Perikards	3	1.002625
7. Serumkreatinin	Präoperativ >200 µmol/L, 2,3mg/dL	2	0.6521653
8. Aktive Endokarditis	Patient zum Zeitpunkt des Eingriffs aufgrund einer Endokarditis unter Antibiotikatherapie	3	1.101265
9. Kritischer präoperativer Status	Beinhaltet: Ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, präoperatives, akutes Nierenversagen (Anurie oder Oligurie < 10ml/h), Defibrillation, Reanimation (Herzdruckmassage), IABP, Beatmung, Katecholamingabe	3	0.9058132
Kardiale Faktoren			
10. Instabile Angina pectoris	Angina pectoris mit intravenösem Nitratbedarf präoperativ	2	0.5677075
11. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	Moderat bei LVEF 30-50% oder Schlecht bei LVEF <30%	1 3	0.4191643 1.094443
12. Z. n. Myokardinfarkt	Innerhalb der letzten 90 Tage	2	0.5460218
13. Pulmonale Hypertension	Systolischer Pulmonaldruck >60mmHg	2	0.7676924
Operationsbezogene Faktoren			
14. Notfall	Operation nötig vor Beginn des nächsten Arbeitstages	2	0.7127953
15. Anderer Eingriff als isolierter Bypass	Größerer kardialer Eingriff mit oder ohne zusätzlichen CABG	2	0.5420364
16. Eingriff an thorakaler Aorta	Operation an der Aorta ascendens bzw. descendens oder an dem Aortenbogen	3	1.159787
17. Septumruptur nach Myokardinfarkt		4	1.462009

Durch das additive und logistische Modell lieferte der EuroSCORE I auch eine Bewertungsmöglichkeit für die Qualität des herzchirurgischen Eingriffs. Der medizinische Fortschritt im Bereich der Herzchirurgie führte zu einem Rückgang der OP-Sterblichkeit.

Dennoch konnten verschiedene Quellen belegen, dass die durch den EuroSCORE I vorausgesagte postoperative Sterblichkeitsrate überschätzt wird (lung et al.,2005). Der logistische EuroSCORE I zeigt zudem in bestimmten Situationen höhere Ergebnisse (Otto 2009) als das additive Modell. Deshalb wurde 2010 eine erneute, weltweite Studie mit 22.381 Patienten durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurde der ursprüngliche EuroSCORE I (additiv und logistisch) im Oktober 2011 durch den EuroSCORE II ersetzt. Der EuroSCORE II umfasst neue Parameter, erweiterte bzw. genauere Definitionen von z.B. Nieren- und Herzfunktion, Diabetes, Dringlichkeit, etc. Außerdem erlaubt er eine, den aktuellen Gegebenheiten entsprechend, deutlich verbesserte Risikoabschätzung und - diskriminierung (Nashef et al.,2012).

Weil der EuroSCORE I nach wie vor häufiger Anwendung findet und somit eine bessere Vergleichbarkeit zu anderen Studien gegeben ist, wird in der vorliegenden Arbeit der logistische EuroSCORE I verwendet.

3.3.1.2 Society of Thoracic Surgeons Score (STS-Score)

Zur Einschätzung der perioperativen Mortalität (Predicted Risk of Mortality, PROM) wird, neben dem EuroSCORE I und II, häufig der Society of Thoracic Surgeons Score (STS-Score) von 1994 (Anderson 1994) eingesetzt. Seine Entwicklung erfolgte ursprünglich um Operationsergebnisse verschiedener Institutionen mit unterschiedlichen Patientenkollektiven vergleichbar zu machen. Er beruht auf der in den 1980er Jahren erstellten STS National Adult Cardiac Surgery Database, welche Informationen über herzchirurgische Eingriffe in den USA sammelte. Bis Ende 2008 umfasste diese Sammlung bereits mehr als 270.000 operative Eingriffe aus 892 Krankenhäusern und war somit weltweit die größte herzchirurgische Datenbank. Die aktuellen Daten wurden in dem Zeitraum vom 01. Januar 2002 bis zum 31. Dezember 2006 gesammelt. Ähnlich wie der EuroSCORE wurde die Studienpopulation in eine Entwicklungs- und eine Validierungsgruppe unterteilt. Im Vergleich zum EuroSCORE sind die notwendigen bzw. erforderlichen Daten, welche eingegeben werden

müssen, detaillierter und umfangreicher. Der aktuelle STS-Score wurde 2007 veröffentlicht und umfasst 58 Parameter, die teilweise in weitere Unterkategorien gegliedert sind. In den Folgejahren konnten weitere Endpunkte wie Morbidität, Schlaganfall, Nierenversagen, verlängerte Beatmungszeit, Wundinfektion, Reoperation und verlängerter Krankenhausaufenthalt integriert werden. Für isolierte Aortenklappenoperationen wurden Daten von 67.292 Patienten verwendet (O'Brien et al., 2009).

Ein leicht anzuwendender Online-Rechner dient der Vorhersage der postoperativen Mortalität von Patienten, welche sich einer offenen Herzoperation unterziehen müssen. Dieser Rechner ist online unter <http://riskcalc.sts.org/> zu erreichen (<http://riskcalc.sts.org/> letzter Zugriff 08.12.2018*). Studien haben allerdings gezeigt, dass der EuroSCORE die operative Mortalität überschätzt, während der STS-Score ein geringeres Risiko anzeigt (Wendt et al., 2009) (Clavel et al., 2010) (Iung et al., 2005) (Vahanian et al., 2010).

Für die vorliegende Arbeit wurde, aus genannten Gründen, zusätzlich zum logistischen EuroSCORE der STS-Score verwendet.

3.3.1.3 Weitere Risikoscores (seltener verwendet)

French-Score

Im Rahmen einer französischen Multicenterstudie wurden von Januar bis April 1993 an 42 verschiedenen Herzzentren Frankreichs die Daten von insgesamt 7181 Patienten erhoben (Roques et al., 1995). Als Endpunkte wurde die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts sowie die postoperative Morbidität definiert. Morbiditätskriterien waren das Auftreten von einem oder mehreren Ereignissen aus 13 zuvor beschriebenen Komplikationen

* Auf der Website ist vermerkt, dass am 15.11.2018 ein neues Update „short-term risk calculator“ installiert wurde, das an die neuesten Entwicklungen angepasst ist.

Ambler-Score

Der Ambler-Score basiert auf einer Multicenterstudie, die von der Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland (SCTS) durchgeführt wurde (Ambler et al., 2005). Die Studie erfolgte als retrospektive Analyse von 32.839 Patienten, die in dem Zeitraum von April 1995 bis März 2003 an 30 verschiedenen Kliniken in Großbritannien und Irland eine Operation an der Aortenklappe und/oder der Mitralklappe erhielten.

Parsonnet-Score

Der Parsonnet-Score beruht auf retrospektiv erhobenen Daten von 3500 Patienten, die zwischen 1982 und 1987 eine Herzoperation erhielten (Parsonnet et al., 1989). Er beschreibt die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage zu versterben. Mittlerweile wurde der Score mehrfach angepasst und zuletzt als „Modified Parsonnet-Score (MPS)“ veröffentlicht.

3.4 Allgemeine Indikationsstellung für die Behandlung mit TAVI

Die Indikation für einen perkutanen Aortenklappenersatz wird gestellt, wenn eine hochgradige, symptomatische Aortenklappenstenose besteht und die perioperative Mortalität im Sinne des logistischen EuroSCOREs über 20 Prozent liegt und/oder der STS-Score größer als 10 Prozent beträgt (seit neuester Empfehlung: STS-Score ≥ 8 %). Eine TAVI wird ebenfalls bei inoperablen Patienten oder bei Patienten, älter als 75 Jahre, empfohlen. Eine Zusammenfassung der Indikationsstellung zur TAVI zeigt die untenstehende Tabelle aus der „Aktualisierung des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“ von 2016.

Tabelle 7: Indikationsstellung zur TAVI oder AKE

Indikationsstellung zur TAVI und zum operativen Klappenersatz bei Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose		
	Evidenz-grad	Empfehlungs-grad
A: Patienten mit hohem Risiko (STS-Score >8 % oder log. EuroSCORE >20 %)		
1. Therapie der Wahl: TF-TAVI	I	B[7, 11,21]
2. Therapie der zweiten Wahl (nur, wenn TF-TAVI nicht durchführbar): TA-TAVI		
3. Chirurgischer Klappenersatz nur im begründeten Einzelfall		
B: Patienten mit mittlerem Risiko (STS-Score ≥4–8 % oder log. EuroSCORE ≥10–20 %)		
1. Therapie der Wahl: TF-TAVI	I	A [8–10, 19]
2. Therapie der zweiten Wahl (nur, wenn TF-TAVI nicht durchführbar): TA-TAVI oder chirurgischer Klappenersatz	I	C [10, 11]
C: Patienten mit niedrigem Risiko (STS-Score <4 % oder log. EuroSCORE <10 %)		
1. Therapie der Wahl: chirurgischer Klappenersatz	IIb	B[15, 21]
2. Therapie der zweiten Wahl: TAVI, sofern andere klinische bzw. anatomische Faktoren ein erhöhtes OP-Risiko nahelegen		
D: Patienten über 85 Jahre unabhängig von Risikofaktoren		
1. Therapie der Wahl: TF-TAVI	I	A
2. Therapie der zweiten Wahl (nur, wenn TF-TAVI nicht durchführbar): TA-TAVI	I	B
3. Chirurgischer Klappenersatz nur im begründeten Einzelfall	I	B
E: Spezielle Indikationen für TAVI		
Patienten mit degenerierter Aortenklappenbioprothese und/oder nach anderen Herzoperationen mit begleitenden Risikofaktoren	IIa	B [25]
F: Patienten, bei denen nur eine palliative Maßnahme durchgeführt werden sollte (konservative Therapie oder Valvuloplastie)		
Patienten mit einer fraglichen bzw. infausten Prognose (Lebenserwartung <1 Jahr, fortgeschrittene Demenz etc.)	IIa	C [13, 14]

(Kuck et al.,2016), (Vahanian et al.,2012), (Baumgartner et al., 2017)

3.4.1 Allgemeine Patientenselektion Entscheidung im Herzteam

Ob für einen Patient der chirurgische Klappenersatz oder eine TAVI das geeignetere Verfahren darstellt, ist oft nicht eindeutig zu beantworten. Meist fällt ein Team aus erfahrenen Herzchirurgen und interventionellen Kardiologen die Therapieentscheidung für jeden Fall individuell. Als Entscheidungshilfe werden neben dem Patientenalter (>85 Jahre bzw. >75 Jahre mit Hochrisikoprofil) auch verschiedene, zuvor beschriebene Risiko-Evaluationssysteme herangezogen, um eine prognostische Einschätzung der Mortalität durch einen herzchirurgischen Eingriff vorzunehmen. Die untenstehende Abbildung 13 zeigt ein beispielhaftes Schema der aktuellen Indikationsstellung (Kurz et al.,2016).

Patienten mit hochgradiger bzw. symptomatischer Aortenklappenstenose					
Alter ↑					BAV oder Palliativ
	85	Alter ≥ 85 Jahre unabhängig von weiteren Faktoren	Alter ≥ 75 Jahre und Euroscore(log) ≥ 20,0	Z. n. AKE Bio	
	80		oder STS ≥ 10,0 oder Frailty Index ≥ 3,0	Z. n. Herz OP und Risikofaktoren	
	75	Alter < 75 Jahre und Euroscore(log) < 10,0 und STS < 5,0 und Frailty Index < 3,0			
		Z u n e h e n d e		K o m o r b i d i t ä t e n	

Abbildung 13: Entscheidungsfindung für TAVI

Modifiziert und aktualisiert in Eigenerstellung nach (Kurz et al.,2016)

Im grünen Bereich ist die Entscheidung für einen AKE eindeutig. Im blauen Bereich ist die Indikation für eine TAVI gesichert. Im Gelb unterlegten Bereich sind die Kriterien für eine BAV erfüllt. Der Patient befindet sich entweder in einer palliativen Situation oder die durch die BAV auftreten die kurzzeitige Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit kann genutzt werden, um den Patienten anschließend für eine TAVI vorzubereiten. Grün-bläulich straffiert sind die Bereiche, die aufgrund der zunehmenden Komorbiditäten oder des zunehmenden Alters eine Entscheidung im Herz-Team für AKE oder TAVI verlangen (Kurz et al.,2016).

3.4.2 Indikationen speziell für TAVI

Unabhängig von diesen Risiko-Scores gibt es spezielle Indikationen für eine TAVI, z.B.:

- das Vorhandensein einer Porzellanaorta (keine AKE möglich),
- eine frühere Radiatio des Thorax,

- Malformationen des Thorax,
- schwere Leberinsuffizienz,
- frühere Bypass-OP mit einem Bypassverlauf unmittelbar hinter dem Sternum
- erhebliche Gebrechlichkeit („frailty“),
- hämatologische oder maligne Erkrankungen,
- Endokarditis
- Aortenstenose mit niedrigem Fluss und niedrigem Gradienten

Bei Patienten mit degenerierten, chirurgischen Aortenklappenbioprothesen ist eine TAVI („valve-in-valve“) die Therapie der Wahl.

Im aktuellen Positionspapier der DGK wird der Patientenwille bei der Therapieentscheidung erstmalig miteinbezogen (Kuck et al., 2015). Die Scoring-Systeme sind lediglich als ein integrierter Bestandteil der Gesamtsituation des Patienten zu sehen. Die Arbeitsgruppe für Herzklappenerkrankungen der ESC betont die Notwendigkeit der interdisziplinären TAVI-Team-Besprechung.

3.5 Komplikationen bei der Behandlung mittels TAVI

Die in den letzten Jahren durchgeführten Studien und Registeruntersuchungen z.B. „The german aortic valve registry“ (GARY) (Walther et al., 2015) zeigten, dass eine TAV- Implantation eine sichere Behandlungsmethode ist. (Smith et al., 2011). Da aber spezifische Komplikationen bekannt sind und die Ergebnisse von Studien vergleichbar sein sollen, wurden die international einheitlichen VARC³¹-Kriterien gebildet. In dieser Arbeit sind die Ergebnisse ebenfalls nach VARC evaluiert.

³¹ Siehe Abkürzungsverzeichnis

3.5.1 Die VARC-Kriterien

Das Valve Academic Research Consortium (VARC) ist eine unabhängige Arbeitsgemeinschaft, in der sich wissenschaftliche Forschungsorganisationen, kardiologische und kardiochirurgische Gesellschaften aus den USA und Europa zusammengeschlossen haben. Auch die Hersteller der Aortenklappenprothesen, die US Food and Drug Administration (FDA) sowie weitere Experten verschiedener Fachrichtungen sind an diesem Konsortium beteiligt.

Ziel des VARC war es, im Rahmen der beiden Treffen in San Francisco (September 2009) und Amsterdam (Dezember 2009) (Leon et al., 2011), vergleichbare Kriterien für die Durchführung und Bewertung von Studien bei einer perkutanen TAVI zu definieren. Dadurch sollten standardisierte, klinisch überprüfbare und weltweit vergleichbare Studiendaten generiert werden. Mit Hilfe dieser Daten sollte die Analyse der Komplikationswahrscheinlichkeit bei Aortenklappenprothesen von verschiedenen Herstellern und unterschiedlichen Zugängen an verschiedenen Zentren ermöglicht werden. Grundlage waren die bewährten Leitlinien für den chirurgischen AKE und die pathophysiologischen Mechanismen, die zu klinisch relevanten Symptomen und messbaren Veränderungen führen.

Das VARC legte die folgenden Endpunkte und klinischen Ereignisse fest und teilte sie in drei Hauptbereiche ein:

1. Device-Erfolg (6 Unterpunkte)
2. Kombiniertes Sicherheitsendpunkt (30 Tage) (7 Unterpunkte)
3. Kombiniertes Endpunkt des therapeutischen Ansprechens (1. Jahr)
(3 Unterpunkte)

Die Kriterien wurden in der untenstehenden Tabelle übersichtlich zusammengefasst:

Tabelle 8: VARC – Kriterien

Erfolgreiche Klappenimplantation	Kombinierter Sicherheitsendpunkt (30 Tage)	Kombinierter Endpunkt des therapeutischen Ansprechens (1 Jahr)
Erfolgreicher Gefäßzugang	Gesamtmortalität	Gesamtmortalität > 30 Tage
Komplikationsloser Zugang zur Aortenklappe	Ischämischer Schlaganfall	Erneute stationäre Behandlung bei Klappendysfunktion
Korrekte Positionierung und Freisetzung der Klappe	Lebensgefährliche Blutungen	Verschlechterung der Klappenfunktion
Rückzug der Instrumente	Akutes Nierenversagen	
Optimale Klappenfunktion AKÖF > 1,2cm ²	Perioperativer Myokardinfarkt (bis 72h)*	
Nur eine Klappenimplantation	Vaskuläre Komplikationen,	
	Erneute Klappenimplantation	

(Leon et al.,2011)

3.5.1.1 Device-Erfolg: Die Erfolgreiche Klappenimplantation

Ein Device-Erfolg besteht dementsprechend aus einem erfolgreichen vaskulären Zugang, einer richtigen Lage und Funktion der implantierten Klappenprothese. Dabei sollen keine Beeinträchtigungen regionaler anatomischer Strukturen auftreten sowie eine komplette und komplikationslose Rückführung der Implantationsinstrumente möglich sein. In der Veröffentlichung von 2011 werden insbesondere die verschiedenen Möglichkeiten der Koronarobstruktion als Fehlschlag der Klappenimplantation beschrieben (Leon et al.,2011). Sie sollten deshalb in Veröffentlichungen besonders erwähnt werden, selbst wenn das Verfahren durch eine anschließende PTCA oder Bypass-Operation insgesamt erfolgreich abgeschlossen werden kann. Eine mangelhafte Prothesenfunktion ist definiert als Stenose mit einer Aortenklappenöffnungsfläche <1.2 cm² und einem mittleren Druckgradienten über der Aorta von ≥ 20mmHg oder Vmax (maximale Geschwindigkeit ≥ 3m/s) oder als moderate oder hochgradige, paraprothetische/prothetische Protheseninsuffizienz.

Wegen der anatomischen Nähe zum kardialen Reizleitungssystem kommt es bei der Implantation einer Aortenklappenprothese häufig zu einer Beeinträchtigung der Reizleitung. Bei der Behandlung mit einer TAVI haben Studien belegt, dass bestimmende Zugangsverfahren und/oder bestimmte Klappenprothesen vermehrt zu (Schymik et al., 2015) gravierenden, im EKG nachweisbaren Veränderungen führen. Bei manchen TAVI-Prozeduren ist die periprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit deutlich erhöht (van der Boon et al., 2013).

3.5.1.2 Die kombinierten Sicherheitsendpunkte (30 Tage)

Die kombinierten Sicherheitsendpunkte beinhalten die gesamte Mortalität (periprozedural und Gesamtmortalität), Hirninfarkte (Major), lebensbedrohliche Blutungen (Major), akutes Nierenversagen 3. Grades (bis 48h postprozedural), periprozedurale Myokardinfarkte (periprozedural bis 72h, definiert durch eine 10-fache CK-MB-Erhöhung im Vergleich zum Basiswert), vaskuläre Komplikationen (major/minor) und Bedarf einer erneuten Klappenimplantation.

3.5.1.3 Die kombinierten Endpunkte des therapeutischen Ansprechens (1 Jahr)

Die kombinierten Endpunkte des therapeutischen Ansprechens innerhalb des ersten Jahres umfassen die Gesamtmortalität. Ein weiteres Kriterium ist die erneute stationäre Behandlung bei Klappendysfunktion oder kardiovaskulärer Dekompensation zusätzlich wird die Verschlechterung der Klappenfunktion im Untersuchungszeitraum von einem Jahr untersucht.

3.5.2 Die VARC 2-Kriterien

Diese VARC-Kriterien für klinische Ereignisse und Endpunkte waren bis 2013 eine anerkannte Grundlage für die Bewertung von Studien und damit auch für die Leistungsfähigkeit von TAVI-Prothesen, OP-Teams und Behandlungsverfahren. Die o.g. Kriterien wurden zwischen 2011 und 2012 als VARC 2-Kriterien aktualisiert und prä-

zisiert (Kappetein et al.,2012) und (Kappetein et al.,2013). Definierte und standardisierte Studienendpunkte führen zu vergleichbaren, kombinierten Endpunkten, erfolgreicher Prothesenimplantation sowie einem frühen Sicherheitsendpunkt innerhalb von 30 Tagen und dem kombinierten Endpunkt des therapeutischen Ansprechens innerhalb des ersten Jahres.

Zusätzlich beinhalten sie unterschiedlich ausgeprägte Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien, wie bspw. neu aufgetretenes Vorhofflimmern, sowie weitere wichtige Parameter. Einige der zuvor in VARC beschriebenen Parameter wurden präzisiert. Einige relevante Komplikationen wurden neu aufgenommen.

Zusätzlich wurden umfassende, echokardiographische Empfehlungen für die Auswertung der Klappenprothesen-(Dys)-Funktion festgelegt. Definitionen für die Einschätzung der Lebensqualität werden ebenfalls neu integriert. Zur besseren Übersicht wurden VARC-2-Parameter in der untenstehenden Tabelle 9 aufgeführt.

Diese Tabelle lässt sich sehr einfach als Studienprotokoll verwenden, indem jeder Patient mit einem definierten Endpunkt dokumentiert wird.

Tabelle 9 : VARC2-Kriterien

Varc 2 Kriterium	Ausprägung / Beschreibung
Mortalität	Intraprozedural und bis zu 72 Stunden postprozedural Erfassung der Todesursache
Myokardinfarkt	• Signifikanter Anstieg der myokardialen Biomarker; assoziiert mit schlechtem Outcome • Empfohlene, standardmäßige Bestimmung präprozedural sowie 12, 24 und 72 Stunden post interventionem • Tägliche Bestimmung, bis Abfall dokumentiert
Stroke	☐ Hämorrhagisch ☐ Ischämisch ☐ Transitorisch-ischämisch ☐ Quantifizierung mittels <i>Modified Rankin Scale</i> *
Blutungskomplikationen	☐ Unterteilt nach den Kriterien des <i>Bleeding Academic Research Consortium</i> (BARC)
Akutes Nierenversagen	☐ 2. und 3. Grades
Gefäßkomplikationen	☐ – Major Komplikation - ☐ Minor Komplikation
Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien	☐ Neues Vorhofflimmern oder ☐ Vorhofflattern ☐ AV-Blockierungen ☐ Schenkelblockierungen
Sonstige TAVI-assoziierte Komplikationen	• Konversion zur offenen Chirurgie • Notfallmäßige Anlage eines kardiopulmonalen Bypasses • Periinterventionelle, koronare Obstruktion • Septumperforation • Mitralklappen-Schaden • Herzbeuteltamponade • Endokarditis • Klappenthrombose • Klappenfehlplatzierung oder Klappenmigration • Klappenembolisation
Prothesenfunktion	☐ Prothetische Klappenstenose ☐ Protheseninsuffizienz
Lebensqualität	☐ Quantifizierung nach NYHA, KCCQ (<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>)

Legende: NYHA: Klinische Klassifikation der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz

* *Modified Rankin Scale*: Siehe unten,

3.5.2.1 VARC 2 Komplikation: Mortalität

Die Mortalität wird untergliedert in intraprozedural, bis zu 72 Stunden postprozedural, Ereignisse innerhalb von 30 Tagen und innerhalb eines Jahres nach dem Eingriff. Die Todesursache wird erfasst und hinsichtlich Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität unterschieden. Als kardiovaskuläre Todesursache sind folgende Ereignisse definiert:

- Jeglicher Tod der im kardiovaskulären Zusammenhang steht. (z.B. Myokardinfarkt, Herzbeuteltamponade)
- Unbekannte Todesursache beziehungsweise unbeobachteter Tod
- Jeglicher Tod der im Zusammenhang mit der Prozedur bzw. einer Komplikation der Prozedur steht

3.5.2.2 VARC 2 Komplikation: Myokardinfarkt

Ein Myokardinfarkt der bis zu 72 Stunden nach dem Eingriff auftritt, wird als periprozeduraler Myokardinfarkt eingestuft. Empfohlen ist die standardmäßige Bestimmung von myokardialen Biomarkern, präprozedural sowie 12, 24 und 72 Stunden post interventionem. Ein signifikanter Anstieg dieser myokardialen Biomarker ist assoziiert mit einem schlechten Outcome. Die Werte sollten täglich kontrolliert werden, bis ein Abfall dokumentiert werden kann (Selbstverständlich sollte eine indizierte Revaskularisierungstherapie angestrebt werden). Ein zu einem späteren Zeitpunkt auftretender Myokardinfarkt wird ebenfalls dokumentiert.

3.5.2.3 VARC 2 Komplikation: Schlaganfall

Die Komplikation eines Schlaganfalls ist nach VARC 2 in drei verschiedene Schweregrade eingeteilt:

- transitorische ischämische Attacke (TIA): Alle Symptome verschwinden innerhalb von 24 Stunden und es sind keine pathologischen Veränderungen in der Bildgebung nachzuweisen.
- Minor: Die Symptome haben im modifizierten Rankin Score (RANKIN 1957) (Farrell et al., 1991) weniger als zwei Punkte.

- **Major:** Ab einem modifizierten Rankin Score mit 3 Punkten wird der Schlaganfall in die Kategorie Major eingeteilt. (Siehe Tabelle S. 69)

Wird nach einem neurologischen Ereignis Hilfe im Alltag benötigt, wird der Apoplex nach VARC 2 als Major bewertet. Die Untersuchung findet postprozedural sowie am 30. und 90. Tag statt (Armijo et al.,2018) (Mohammed et al.,2018).

Tabelle 10: Einteilung stattgehabter Hirninfarkt Rankin Scale (RANKIN 1957)

	Grad	Symptome
minor	0	Keine Symptome.
	1	Keine relevante Beeinträchtigung. Ist trotz gewisser Symptome im Alltag nicht eingeschränkt
	2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich zwar ohne Hilfe versorgen, ist im Alltag allerdings eingeschränkt
major	3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
	4	Schwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege. Kann nur mit Hilfe gehen.
	5	Schwere Behinderung. Kann auch mit Hilfe nicht gehen, inkontinent, ständig pflegebedürftig.
	6	Tod In Folge des Schlaganfalls.

Legende: Modified Rankin Scale: Standardisierte Maßzahl, die den Grad der Behinderung nach einem stattgehabten Hirninfarkt klassifiziert

Als zusätzliches Kriterium gegenüber VARC wird bei VARC 2 auch der hämorrhagische Schlaganfall dokumentiert. Wobei zu beachten ist, dass bei den Blutungskomplikationen auch intrakranielle Blutungen aufgeführt sind. Neuere, seit 2016 erstmalig durchgeführte Untersuchungen (Werner et al.,2016) haben gezeigt, dass bei vielen TAVI-Behandlungen, aber auch bei einem AKE, in den postinterventionellen NMR-Untersuchungen kleine intrakranielle Läsionen nachweisbar waren. Es wurden wie Lansky et al.,(2017) in Ihrer Studie „Proposed Standardized Neurological Endpoints for Cardiovascular Clinical Trials: An Academic Research Consortium Initiative“ belegte, bereits verschiedene Devices zum Schutz vor intraprozentualen Embolien evaluiert (Lansky et al.,2017). In unserem Hause wurde schon ab 2015 bei Risikopatienten ein Embolieschutz eingesetzt.

3.5.2.4 VARC 2 Komplikation: Blutung

Blutungen werden, wie in untenstehender (Abb. S.70) dargestellt, nach dem „Bleeding Academic Research Consortium“ (BARC) in die drei Schweregrade „Lebensbedrohlich“, „minor“ und „major“ eingeteilt. Als lebensbedrohliche Blutungen werden alle Blutungen gezählt, die entweder tödliche Verläufe haben oder in ein gefährliches Areal einbluten (wie z.B. Gehirn, Herzbeutel oder Rückenmark) oder Bluttransfusionen mit mehr als vier Erythrozytenkonzentraten (EK³²). Minor sind alle Blutungen, die zwar klinisch relevant, jedoch nicht lebensbedrohlich sind und weniger als zwei EK benötigen. Major Blutungen liegen mit mehr als zwei EK und weniger als vier EK dazwischen (Mehran et al., 2011) (Ndrepepa et al., 2012).

Lebensbedrohlich	Major	Minor
- tödliche Blutung ODER: Blutung in kritischen Organbereichen: - intrakraniell - intraspinal - perikardial mit erforderlicher Herzbeutelentlastung ODER: jegliche Blutung die > 4 EK Transfusionen erfordert	Blutungen die zwar >2 EK aber < 4 EK erfordern	alle klinisch relevanten Blutungen die aber weder major noch lebensbedrohlich sind.

Legende: Einteilung der Blutungen in die Schweregrade minor, major und lebensbedrohlich. Die Einteilung in die drei VARC Kategorien ist stark von den verabreichten EK abhängig.

Abbildung 14 : Einteilung der Blutungen nach VARC 2

Quelle: Eigenerstellung (Ndrepepa et al., 2012)

3.5.2.5 VARC 2 Komplikation: Akutes Nierenversagen 2. und 3. Grades

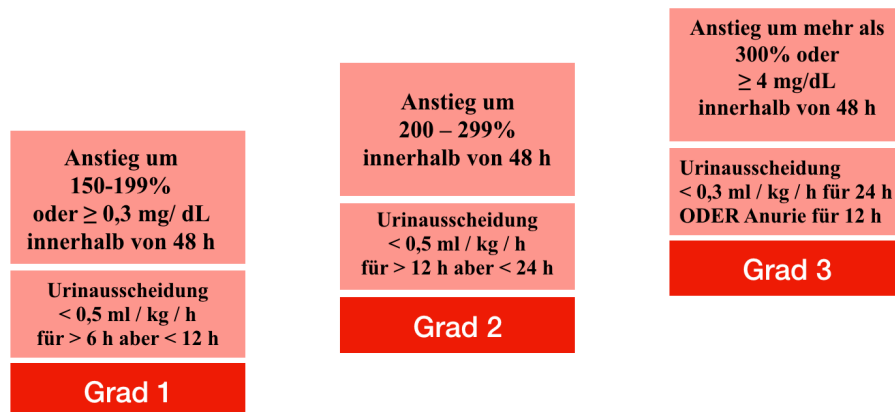
Die VARC Kriterien entsprechen der Risk–Injury–Failure–Loss - End Stage Renal Disease (RIFLE)-Klassifikation (Bellomo et al., 2004). Wenn der Serumkreatininspiegel innerhalb der ersten 72 Stunden postprozedural um mehr als das anderthalb- bis zweifache, im Vergleich zum Ausgangswert, oder um mehr als 0,3 mg/dL ansteigt, dann ist ein Nierenversagen ersten Grades eingetreten. VARC 2 empfiehlt inzwi-

³² siehe Abkürzungsverzeichnis

schen jedoch die Verwendung des AKIN-Systems (Abb. S.70), das eine modifizierte Version des RIFLE darstellt, das von Nephrologischen-Gesellschaften, einschließlich der KDIGO-Initiative, bereits übernommen wurde (Mehta et al.,2007). Eine akute Nierenschädigung (AKI³³) wird jetzt gemäß den AKIN-Richtlinien diagnostiziert, die zusätzlich eine Klassifizierung über die Urinausscheidung beinhalten, um ein breiteres Spektrum von Ursachen zu erfassen. Folglich kann eine AKI auch anhand der Messung der Urinausscheidung diagnostiziert werden. Die Zeit für die Diagnose einer akuten Nierenschädigung wurde von 72 Stunden auf 7 Tage verlängert. Die Definition einer Nierenschädigung ersten Grades lautet: Anstieg des Serumkreatinins auf 150% bis 199% (1,5 - 1,99-facher Anstieg, im Vergleich zum Ausgangswert), oder die Erhöhung von 0,3 mg/dl (26,4 mmol/L) oder Urinausscheidung von weniger als 0,5 ml/kg/h für mehr als sechs aber weniger als zwölf Stunden. Steigt der Kreatininspiegel um mehr als das Doppelte an, so ist von einer Nierenschädigung zweiten Grades auszugehen, auch wenn die Urinausscheidung bei <0,5 ml / kg / h für mehr als zwölf aber weniger als 24 Stunden liegt.

Akute Nierenschädigung (AKI) gemäß den AKIN-Richtlinien bis 7 Tagen postoperativ

Anstieg der Serumkreatinin - Werte (innerhalb von 48 Stunden)
und/oder **Abfall der Urinausscheidung**



Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, werden unabhängig von anderen Kriterien mit Grad 3 bewertet!

Abbildung 15: Einteilung des akuten Nierenversagens nach VARC 2- Kriterien

Quelle: Eigenerstellung (Kappetein et al.,2013)

³³ siehe Abkürzungsverzeichnis

Der Anstieg um mehr als das Dreifache oder um mehr als 4 mg/dL (354 mmol / L), mit einem akuten Anstieg von mindestens 0,5 mg / dL (44 mmol / L) oder Urinausscheidung < 0,3 ml / kg / h für 24 Stunden oder Anurie für zwölf Stunden, führt zu einem Nierenversagen dritten Grades. Die Erhöhung des Kreatinins muss innerhalb von 48 Stunden erfolgen (Mehta et al.2007). Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, werden unabhängig von anderen Kriterien in Grad drei eingeteilt. Akutes Nierenversagen der Stufe zwei und drei (einschließlich Nierenersatztherapie) werden als VARC 2 - Ereignis im gemeinsamen Sicherheitsendpunkt dokumentiert.

3.5.2.6 VARC 2 Komplikation: Gefäßkomplikationen und Exkurs AADA

Gefäßbedingte Komplikationen der Zugangswege werden ähnlich wie die Blutungen in Major und Minor unterteilt.



Abbildung 16: Gefäßkomplikationen an den Zugangswegen

Quelle: Eigenerstellung (Mwipatayi et al.,2013),

Gefäßkomplikationen mit nachfolgendem Tod sind immer Majorkomplikationen. Solche sind: intrathorakale Aortendissektionen, ungeplante Interventionen oder Operati-

onen, irreversible Endorganschäden oder Amputationen oder wenn mehr als vier EK's benötigt werden.

Exkurs: Akute Aortendissektion Typ A (AADA³⁴)

Eine AADA ist ein akut lebensbedrohlicher Zwischenfall, der bei 80 Prozent der Fälle zum Tode führt. Der zugrundeliegende Intimaeinriss beginnt beim Typ A in Höhe der Aorta ascendens und breitet sich über Einblutung in die Gefäßwand aus. Es bildet sich ein falsches Gefäßlumen. Ebenfalls charakteristisch ist ein Wiedereintreten in das wahre Gefäßlumen. Ursächlich sind mechanische, hämodynamische Kräfte und bekannte Risikofaktoren wie Hypertonus, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum und Arteriosklerose. Aber auch angeborene oder erworbene die Schwächen des Bindegewebes und der anatomischen Struktur der Aortenwand, wie das Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom Osteogenesis imperfecta und zystische Medianekrose Erdheim-Gsell sowie genetisch bedingten Ursachen wie beim Turner-Syndrom führen gehäuft zu einer Aortendissektion. (Erbel et al.,2014)

Folgen sind neben einer erhöhten Aortenrupturgefahr eine Herzbeuteltamponade und konsekutiv maligne Herzrhythmusstörungen bis zum funktionellen Herzstillstand. Durch die Dissektionsstrecke und die in die Dissektion involvierten Gefäßabgänge wird die klinische Symptomatik bestimmt. Durch die Unterbindung der Blutzufuhr zu lebenswichtigen Organen kommt es häufig zur Malperfusion des Gehirns, des Herzens, der viszerale Organe, der Nieren und des Rückenmarks. Folgen sind Schlaganfall, Myokardinfarkt, Darmnekrosen, Nierenversagen, Paraplegien oder Ischämien der Extremitäten. (Erbel et al.,2014) (Conzelmann et al.,2016)

Die Einteilung der Aortendissektion nach DeBakey bezieht sich auf den Ursprung (entry) des falschen Lumens. Typ I beginnt in der Aorta ascendens und zieht bis in die Aorta descendens. Typ II umfasst nur die Aorta ascendens. Der Typ III beginnt distal der Arteria subclavia sinistra und bei Typ IIIa beschränkt sich die Dissektion auf die thorakale Aorta. Bei Typ IIIb ist das Doppellumen bis kaudal das Diaphragmas ausgebildet. Da die Aortendissektion vom Ursprung sowohl antegrad als auch retrograd das Doppellumen ausbilden kann, wurde von Dailey und Mitarbeitern der Stanford University eine Klassifikation der Dissektionsausdehnung vorgeschlagen.

³⁴ Abkürzungsverzeichnis

Der Typ A nach Stanford betrifft die Aorta ascendens, während der Typ B nach Stanford nur die Aorta descendens betrifft. Dies hat Auswirkungen auf den Operationszugang, bei Typ A mit medianer Sternotomie und bei Typ B über eine linkslaterale Thorakotomie. Beide Definitionen können zusammengeführt werden. Die DeBakey Typen I und II entsprechen dem Stanford A, und Typ IIIa und IIIb können unter Stanford B subsummiert werden. Dies ist im Verg. Schaubild unten zu erkennen.

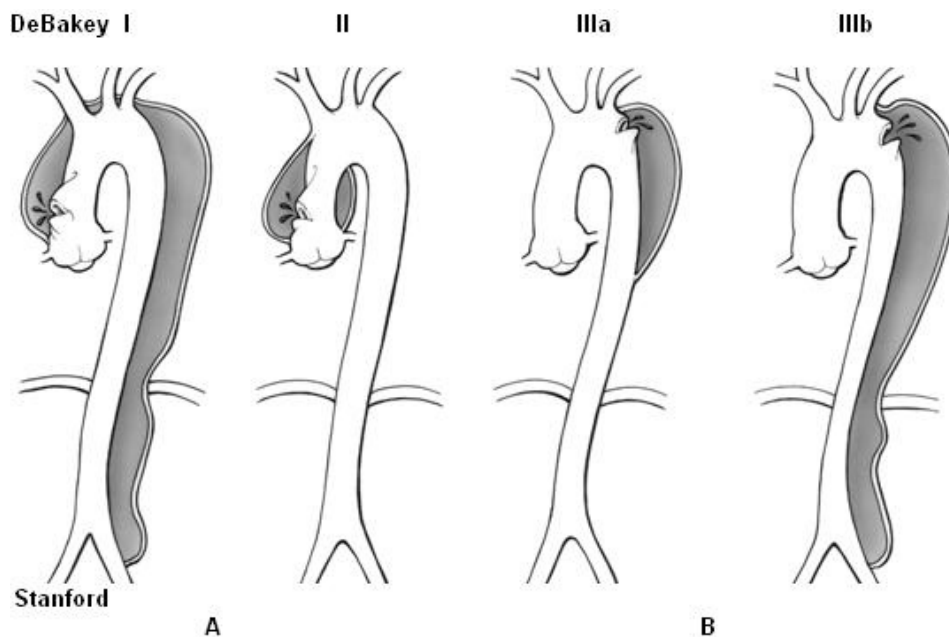


Abbildung 17: Stanford- und DeBakey-Klassifikation,
Quelle: (Killisch 2010) Promotion

3.5.2.7 VARC 2 Komplikation: Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien

Herzrhythmusstörungen werden mit zunehmendem Alter häufiger. Wie schon zuvor beschrieben, sind TAVI, wegen der anatomischen Nähe zum kardialen Reizleitungssystem, bei hochbetagten Patienten eine Beeinträchtigung der Reizleitung häufig und bergen ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen. Studien konnten belegen, dass bestimmte Zugangsverfahren und/oder Klappenprothesenmodelle vermehrt zu (Schymik et al., 2015) gravierenden, im EKG nachweisbaren Veränderungen führen, wie z.B. Schenkelblockbilder und höhergradige AV-Blockierungen. Bei manchen TAVI-Prozeduren ist die periprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit deutlich erhöht (van der Boon et al., 2013). Die Notwendigkeit der Implantation eines permanenten

Herzschrittmachers stellt aktuell nach wie vor die wichtigste und häufigste Begleiterscheinung sowie Limitation nach einer TAVI-Prozedur dar (Smith et al., 2011). Die Prognose von Patienten mit Herzrhythmusstörungen nach TAVI ist ungünstiger als bei Patienten ohne diese Komplikation, eine konsekutive Schrittmacherimplantation ist häufig unvermeidbar. Deshalb werden Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien, AV-Blockierungen, Schenkelblockierungen und neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern präzise dokumentiert.

3.5.2.8 VARC 2 Komplikation: Sonstige TAVI-assoziierten Ereignisse

Eine Konversion zur offenen Chirurgie ist in einigen Situationen notwendig, wenn z.B. größere Blutungen, Dissektionen oder andere Komplikationen nicht mehr mit den Möglichkeiten der Transkatheterchirurgie kontrollierbar sind.

Die notfallbedingte Anlage eines kardiopulmonalen Bypasses kann bei diesen multimorbiden Patienten, trotz zuvor durchgeführter Koronarangiografie, notwendig werden. Selten sind periinterventionelle, schwere Komplikationen, wie z. B. die Ruptur im Bereich der Prothesenlandungszone, die sog. „Aortenannulusruptur“, oder die Verlegung der Koronararterienostien durch eine zu hoch implantierte Prothese, durch die Klappentaschen oder die Klappenkalkfragmente der in situ belassenen, nativen Klappe.

Eine spezifische Komplikation beim transapikalen Zugangsweg betrifft im Wesentlichen eine Ruptur des Myokards im Bereich des LV-Apex, die oft mit schweren Blutungen vergesellschaftet ist oder eine Herzbeuteltamponade verursacht.

Eine Septumperforation, Mitralklappen-Schäden, Endokarditis und Klappenthrombosen treten selten auf. Intraprozedurale Klappenfehlplatzierung oder Klappenmigration sind in den letzten Jahren auch immer seltener geworden

Bei Prothesenembolisationen in die Aorta deszendens können gefährliche Komplikationen vermieden werden, indem die TAVI-Prothese caudal der Nierenarterien implantiert wird. Prothesenembolisationen in den Ventrikel erfordern ein chirurgisches Eingreifen, wie Walter et al. in ihrem Artikel mit Daten aus dem German Aortic Valve Registry (GARY) berichten (Walther et al., 2015).

Bei der in dieser Studie verwendeten BS-Lotusprothese ist eine komplette Rücknahme jederzeit möglich.

3.5.2.9 VARC 2 Komplikation: Prothesendysfunktion

- Prothetische Klappenstenose

Für eine langfristig stabile Fixierung einer Katheterklappe bedarf es einer zumindest mäßig ausgeprägten Verkalkung der bestehenden Taschenklappen und des Aortenklappenannulus. Andererseits führt eine schwere, oft auch asymmetrische Verkalkung der nativen Aortenklappen häufig zu einem partiell unvollständigen Anliegen der entfalteten Aortenklappenstents im Annulus. Hierbei kann es vorkommen, dass, aufgrund dieser massiven Kalkmassen, zu kleine Prothesen implantiert werden oder sich die Klappen nicht an korrekter Stelle platzieren lassen. Auch kann es zu Verformungen der Prothesen während des Einsetzens kommen oder die Prothesen können nicht orthogonal eingesetzt werden. Der Grund dafür ist, dass die nativen Verkalkungen der Taschenklappen und des Aortenklappenannulus bei der Kathetertechnik nicht entfernt werden können und es trotz des Anpressens der nativen Kalkmassen zu einer Einengung oder Verformung der Öffnungsfläche kommt. Nach VARC 2 wird eine Prothetische Klappenstenose definiert mit einer Aortenklappenöffnungsfläche $< 1.2\text{cm}^2$ und dem mittleren Druckgradient über der Aorta $\geq 20\text{mmHg}$ oder V_{max} (maximale Geschwindigkeit $\geq 3\text{m/s}$). Diese Bedingungen müssen mindestens erfüllt werden, außerdem wird die invasive Kontrolle direkt im Anschluss an die Klappenimplantation vorgenommen.

Ein häufiges Problem, das jedoch selten in Studien thematisiert wird, ist das sogenannte Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM³⁵). Ein PPM kennzeichnet eine im Verhältnis zur Körperoberfläche zu kleine Klappenöffnungsfläche. Bei einem konventionellen Aortenklappenersatz ist dies ein häufig auftretendes Phänomen (20 bis 70 %) (Sinning et al., 2013). Erhöhte Druckgradienten, eine fehlende Rückbildung der links-

³⁵ Siehe Abkürzungsverzeichnis

ventrikulären Hypertrophie und eine höhere Rate kardialer Ereignisse können die Folgen sein (Head et al., 2012).

Für die Berechnung des PPM gibt es unterschiedliche Methoden (Kappetein et al., 2013). In unserem TAVI-Kollektiv wurde die KÖF bei jeder echokardiographischen Untersuchung nach Kontinuitätsgleichung bestimmt und die aktuelle Größe und das Gewicht des Patienten zur Berechnung der Körperoberfläche verwendet. Ein schweres PPM ist als indizierte, effektive Aortenklappenöffnungsfläche (IEAKÖF) $<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ zur Körperoberfläche definiert. Ein mäßiges PPM als IEAKÖF von $0,65$ bis $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Die Angaben sind in nachstehender Tabelle dargestellt. Siehe auch: Berechnungen der effektiven Prothesenöffnungsfläche bei BSLV.

Tabelle 11: Einteilung des Prothesen–Patient mismatch (PPM) nach VARC2

	Harmlos	Moderat	Schwergradig
IEAKÖF [*] (cm^2/m^2)	$>0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	$0.85 - 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	$<0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
IEAKÖF [#] (cm^2/m^2)	$>0.70 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	$0.90 - 0.60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	$<0.60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$

Indizierte, effektive Aortenklappenöffnungsfläche (IEAKÖF) ^{*} Für BMI³⁶ $<30 \text{ kg}/\text{cm}^2$. [#] Für BMI $>30 \text{ kg}/\text{cm}^2$. (Head et al., 2012)

- Protheseninsuffizienz

Viele TAVI-Prothesen weisen eine Aortenklappeninsuffizienz auf. Zum Teil ist diese transvalvulär, häufiger zeigt sie sich jedoch als paravalvuläre Leckage PVL³⁷. Dies stellt aktuell eine der wichtigsten und häufigsten Begleiterscheinungen und Limitationen einer TAVI-Prozedur dar (Leon et al., 2010) (Smith et al., 2011). Zur langfristig stabilen Positionierung und Verankerung einer Katheterklappe bedarf es, wie oben erwähnt, einer zumindest mäßig ausgeprägten Verkalkung der nativen Taschenklappen und des Aortenklappenannulus.

Eine ausgeprägte, schwere, oft auch exzentrische Verkalkung der nativen Aortenklappe führt zu einem inkompletten Anliegen des entfalteten, starren Aortenklappen-

³⁶ siehe Abkürzungsverzeichnis

³⁷ siehe Abkürzungsverzeichnis

stents im Annulus, es verbleibt eine paravalvuläre Lücke. Der Grund für die Probleme mit ausgeprägter, asymmetrischer Kalzifizierung der nativen Taschenklappen und des Aortenklappenannulus bei einer TAVI ist, dass bei der Kathetertechnik die massiven Kalkmassen nicht entfernt werden und die Prothesen in diesen unregelmäßigen Kalkrand eingepresst werden.

Häufig ist der natürliche Aortenannulus nicht rund, sondern oval oder gelegentlich dreiecksförmig. Weit häufiger ist er jedoch durch krankhaft exzentrische Verkalkungen verformt, weshalb sich manche Klappen nicht an der korrekten Stelle einsetzen lassen. Einige Prothesen werden bei der Implantation verformt oder können nicht orthogonal eingesetzt werden. Gelegentlich erfolgt die Positionierung zu weit oben oder zu weit unten. Insbesondere gerüstlose Prothesen (Sinning, et al., 2012) werden in sich verformt, so dass in Folge einer inkompletten, valvulären Koaptation der Taschenklappen bei asymmetrischer Verformung der Prothese eine transvalvuläre Insuffizienz entsteht.

Andere Klappen sind sehr stabil aufgebaut, so dass sie nicht verformt werden. In Folge entsteht eine PVL, da die unregelmäßige Annulusform Blut zwischen Klappe und Annulusrand entweichen lässt. Dies ist in nachstehender Abbildung zu erkennen.

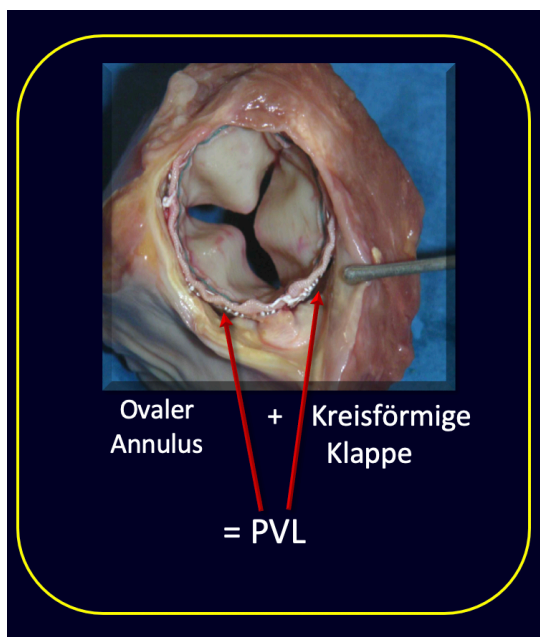


Abbildung 18: PVL bei nicht anliegender Prothese

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung Boston Scientific
Modifiziert in Eigenerstellung

Einige TAVI-Klappen, wie die Edwards Sapien 3 und die Lotusklappe, haben eine Umhüllung des Stentgerüsts, die sich an den Annulus anpassen lässt. Dies wird bei der Lotusklappe als „Adaptive Seal“ bezeichnet.

Die Lotusklappe ist aufgrund ihres Gerüsts sowie des Adaptive Seal besonders gut geeignet, um eine PVL zu vermeiden.

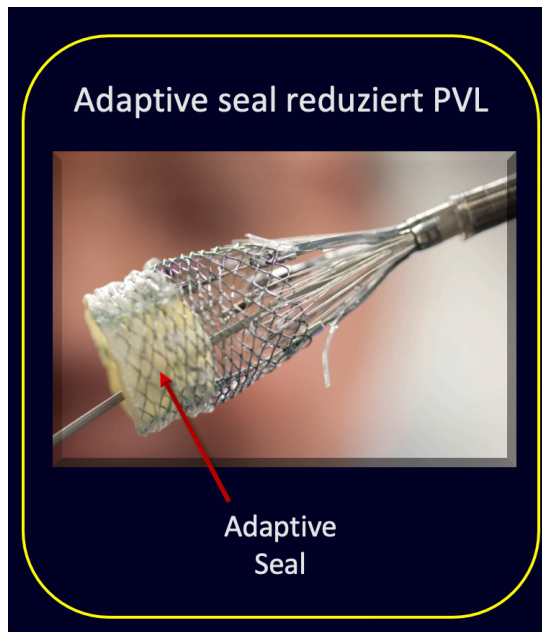


Abbildung 19: Adaptive Seal zur Abdichtung des Prothesengerüsts

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung Boston Scientific
Modifiziert in Eigenerstellung

Neben der oben erwähnten

- Transvalvulären und
- Paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz gibt es auch noch die
- Supra-Skirtale, postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz.

Hierbei dringt der Insuffizienzjet durch das Stentgerüst der Prothese. In einigen Fällen kann die Aortenklappeninsuffizienz durch erneute BAV korrigiert werden.

Eine residuale Protheseninsuffizienz ist ein häufiges Phänomen nach einer TAVI. Eine milde AI hat keinen nachweislichen Einfluss auf das Überleben. Moderat bis schwerwiegende paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienzen (PVL) gehen mit einer erhöhten 1-Jahres Sterblichkeit einher. In der PARTNER-A-Studie (Smith et al., 2011)

zeigte sich sogar bei einer leichten PVL eine gesteigerte Mortalität (Abdel-Wahab et al., 2014). In ähnlich konzipierten Studien konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (Schewel et al., 2015). Im deutschen „The german aortic valve registry“ (GARY)³⁸ GARY-Register lag die Rate an moderaten bzw. schwerwiegenden Klappeninsuffizienzen nach TF-TAVI bei sieben Prozent (Hamm et al., 2014).

Andere Untersuchungen finden bei etwa 15 Prozent der Patienten eine PVL, die als mittelschwer oder schwer eingestuft werden kann (Schewel et al., 2015). Es ist inzwischen allgemein anerkannt, dass sich mit dem Auftreten einer mehr als milden PVL die Prognose nach einer TAVI verschlechtert. Im Vergleich zu Patienten ohne klinisch signifikante PVL ist das 1-Jahres-Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer mehr als milden PVL um das zwei- bis vierfache erhöht. Aufgrund der verschlechterten Prognose betont (Sinning et al., 2013) die Notwendigkeit, eine PVL zu verhindern.

3.5.2.10 VARC 2 Kriterium: Lebensqualität

Bei vielen, sehr alten Patienten in der Herzchirurgie stellt sich immer wieder die Frage nach einer Lebensverlängerung bzw. der verbesserten Lebensqualität durch einen Eingriff (Bekeredjian et al., 2010). Wenn ein Patient schon in Ruhe „keine Luft mehr bekommt“ (NYHA IV), dann wird dieser bereits froh sein, wenn er mithilfe eines Gehwagens langsam über die Station gehen kann. Operations- oder Interventionsergebnisse können sehr gut dokumentiert werden. Die Lebensqualität lässt sich jedoch nur eingeschränkt quantifizieren.

NYHA-Klassifikation, CCS-Klassifikation, 6-Minuten-Geh-Test, Kansas-City-Kardiomyopathie-Fragebogen (KCCQ) und verschiedene weitere Fragebögen können hierfür eingesetzt werden. Häufig wird in der Herzchirurgie der SF-36-Fragebogen zur Lebensqualität von Tarlov (Tarlov et al., 1989) verwendet. Er besteht aus 149 Items, die sich in acht Domänen untergliedern. Die häufiger verwendete Kurzform des SF-36 enthält 36 Items, die von Ware (Ware 2000) validiert wurden. Auch die Kurzform des SF-36 besteht aus acht Domänen und ist ein allgemeiner Gesundheitsfragebogen, der Aussagen über den Gesundheitszustand des Patienten ermöglicht:

³⁸ siehe Abkürzungsverzeichnis

1. **Allgemeine Gesundheitswahrnehmung** – fünf Fragen
2. **Physische Gesundheit** – zehn Fragen
3. **Eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion** – vier Fragen
4. **Körperliche Schmerzen** – zwei Fragen
5. **Vitalität** – vier Fragen
6. **Mentale Gesundheit** – fünf Fragen
7. **Eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion** – drei Fragen
8. **Soziale Funktionsfähigkeit** – zwei Fragen

Mit Hilfe dieses Tests können auch spezielle Fragestellungen, wie die Entwicklung der Lebensqualität nach einer TAVI, untersucht werden (Krane et al., 2010). Nach Aussage der Autoren ist die Anwendung bei älteren Menschen über 65 Jahre kritisch anzusehen. Die vergleichsweise lange Bearbeitungszeit von mindestens zehn Minuten sowie eine gewisse mentale Aufnahmefähigkeit (acht Domänen) werden zur Bearbeitung des Fragebogens vorausgesetzt.

<https://heartbeat-med.de/proms/sf-36-fragebogen/24.12.18> 1.18Uhr.

Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) besteht aus 23 Items, die sechs Domänen zugeordnet werden:

1. Körperliche Einschränkung (sechs Items)
2. Symptome (sieben Items)
3. Symptomstabilität (ein Item)
4. Soziale Einschränkung (vier Items)
5. Selbstwirksamkeit (zwei Items)
6. Lebensqualität (drei Items)

Die Subskalen werden zu zwei zusammenfassenden Summenskalen aggregiert: Funktionaler Status: Subskalen 1 Körperliche Einschränkungen und 2 Symptome. Dieser Funktionale Status betrifft ausschließlich den körperlichen Funktionszustand.

Klinische Zusammenfassung: alle Skalen, außer 3.0 Symptomstabilität und 5.0 Selbstwirksamkeit. Der Autor (Faller et al.,2005) gibt an, dass die Einschränkungen der Studie

„Einschränkungen der Studie betreffen die relativ hohe Verweigerer-Rate, die die Repräsentativität der untersuchten Stichprobe beeinträchtigen kann. Allerdings waren die Verweigerer hinsichtlich klinisch wichtiger Variablen nicht unterschiedlich zur untersuchten Kohorte“

Er erwähnt außerdem, dass die Verweigerung auch als mangelnde Akzeptanz interpretiert werden kann.

Ein prominentes Beispiel für den KCCQ-Fragebogen ist die Patienten-Broschüre von Edwards SAPIEN.

„Deutliche Verbesserung von Symptomen und der Lebensqualität der Patienten mit Edwards SAPIEN. Die Verbesserung der Lebensqualität mit TAVI ist annähernd vergleichbar mit einer Reduktion des Patientenalters um 10 Jahre. Nach einem Jahr zeigte sich bei inoperablen Patienten mit schwerer AS eine Verbesserung der Lebensqualität um 25 Punkte nach dem KCCQ-Wert.“

<https://www.edwards.com/de/procedures/aorticstenosis/results>,22.04.2020,22.10 Uhr

Häufig sind Patienten in der achten und neunten Lebensdekade jedoch nicht mehr in der Lage, einen so komplizierten Fragebogen mit einer Bearbeitungsdauer von mehr als 10 Minuten korrekt zu bearbeiten. Deshalb haben wir uns entschlossen, die für einen älteren Patienten notwendigen Fähigkeiten mit zwei kurzen Fragen zur Lebensqualität abzuklären.

Die Patienten erhielten vor einer TAVI sowie drei, sechs und zwölf Monate nach der Implantation jeweils zwei Fragenkomplexe zur Lebensqualität. Der erste Fragenkomplex (LQ 1) bezog sich auf die Mobilität des Patienten, dieser musste sich für eine von drei abgestuften Möglichkeiten entscheiden.

Ich kann problemlos umhergehen (Antwort 1) ☐

Ich habe einige Probleme beim Gehen (Antwort 2) ☐

Ich bin ans Bett gebunden (Antwort 3) ☐

Mit der zweiten Frage (LQ 2) wurde die subjektive Einschätzung des aktuellen Gesundheitsstands abgefragt. Dieser sollte auf einer durchgehenden, visuellen Analogskala (VAS) von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) angegeben werden.

Der 6-Minuten-Geh-Test kann bei kardiologischen Patienten sehr gut durchgeführt werden. Der Patient läuft mit einem von ihm gewählten Tempo. Die Strecke wird gemessen, er kann Pausen machen, schneller oder langsamer gehen und nur bei Schwindel oder dem Risiko einer Synkope wird der Test abgebrochen.

Gesunde Menschen laufen circa 700 bis 800 Meter in sechs Minuten (Siegmund-Schultze 2017). Die Gehstrecke ist abhängig von individuellen Gegebenheiten, wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht sowie Trainingszustand. In seiner Studie zeigte Casanova et al., dass die zehnte Perzentile von 70- bis 80-jährigen, gesunden Probanden eine Entfernung von mehr als 400 Meter laufen können (Casanova et al., 2011). In einer Untersuchung mit Patienten, die an Herzinsuffizienz leiden (Forman et al., 2012), konnten die Patienten nur eine Entfernung von 230 bis 250 Meter zurücklegen. Verglichen mit diesen Studien, war die Baseline-Gehstrecke unseres TAVI-Kollektivs vor Aortenklappenimplantation geringer, Patienten mit NYHA IV waren nicht gehfähig und auch Patienten mit Stadium NYHA III mussten häufig wegen Schwindel und Synkopenneigung vorzeitig abbrechen.

3.6 Patienten

Bei unserem Patientenkollektiv liegt eine degenerative, kalzifizierende AS vor. Der degenerative Progress befällt zuerst die Klappentaschen und verursacht damit die verminderte Öffnungsfläche der Aortenklappe. Eine Stenose tritt in der Regel im Alter von 60 bis 70 Jahren auf. Bei einer bikuspiden Klappenanlage zeigt sich dies bereits

im Alter von 40 bis 50 Jahren. Alle Patienten mit symptomatischer, kalzifizierender Aortenklappenstenose und einem hohen operativen Risiko, die eine operative Intervention an der Aortenklappe benötigten, wurden für eine TAVI-Prozedur vorbereitet. Die erfolgte, wenn die zuvor angegebenen Indikationen, die auch in Tabelle 7 und Abbildung 13 übersichtlich zusammengefasst wurden, vorlagen oder wenn eine oder mehrere Kontraindikationen für einen konventionellen Aortenklappenersatz bestanden.

Seit August 2008 wurden in dem speziellen Hybrid-Operationssaal der Helios Herzklinik, einer Kombination aus Herzkatheterlabor und Operationssaal der Herzchirurgie, mehr als 2900 Patienten einer TAVI-Prozedur unterzogen. Die Eingriffe können in Vollnarkose oder Lokalanästhesie durchgeführt werden (Seiffert et al., 2013).

Ihre Daten wurden prospektiv im „Tavi Karlsruhe registry“ TAVIK aufgenommen. Von jedem Patienten wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt. Die Helios-Klinik für Herzchirurgie in Karlsruhe ist ein zertifiziertes TAVI-Zentrum. Die Vorbereitung, die Entscheidung für den jeweiligen Klappentyp und die Implantation erfolgten, entsprechend den Empfehlungen des Qualitätssicherungsbericht 2016, durch ein interdisziplinäres Herz-Team aus Kardiologen und Kardiochirurgen. Nach umfangreichen Voruntersuchungen beeinflussen unter anderem die Komorbiditäten des Patienten, die linksventrikuläre Auswurfraction, die Aortenklappenannulusgröße und die Art der Gefäßkalzifizierung die Entscheidung.

Zwischen August 2015 und September 2016 wurde an 430 Patienten ein TAVI-Eingriff durchgeführt. Innerhalb dieser Patientenpopulation detektierten wir nach einer spezifischen Risikogruppe mit extrem fortgeschrittenen, teilweise exzentrischen Kalzifikationen im Bereich des Aortenannulus und/oder im Bereich des linksventrikulären Ausflusstrakts. Für diese Patienten ist, laut (Barbanti et al., 2013), das Risiko für eine paravalvuläre Leckage (PVL) und Annulusruptur, gegenüber dem Normalkollektiv von Patienten mit AKS, deutlich erhöht. Diesem Risikoprofil entsprachen 65 Patienten (15 Prozent), was auch in etwa der tatsächlichen Häufigkeit entspricht. Genau diese Patienten wurden speziell mit einer Boston Scientific Lotus Valve (BSLV) Aortenklappenprothese versorgt. Das Lotus-Klappensystem (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) wird im Verlauf noch genauer beschrieben.

3.6.1 Beurteilung des Gesundheitszustandes

Patienten, die eine TAVI erhalten, sind oft in der siebten, achten oder neunten Lebensdekade und leiden sehr häufig an multiplen, sich gegenseitig beeinflussenden Erkrankungen. Diese müssen mit entsprechend multiplen Medikamenten, Therapie-regimen und Medizingeräten (Herzschrittmacher, AICD, Insulinpumpen, C-PAP und Beatmungsgeräte, usw.) behandelt werden. Deshalb ist es sehr wichtig, den aktuellen Zustand anhand der Anamnese sehr präzise zu beurteilen und wichtige Parameter zu dokumentieren.

Im Folgenden ist eine Übersicht über die Standard-Parameter zu erkennen, die bei der Patientenaufnahme erfragt oder untersucht und anschließend in unserem TAVIK-Register dokumentiert wurden. Für einige der aufgezählten Parameter mussten die Patienten kurze Fragebögen ausfüllen.

Tabelle 12.: Basisparameter bei der Patientenaufnahme ins TAVIK-Register

Basisparameter bei der Patientenaufnahme zur TAVI					
Fallnummer	Name	Vornamen	Geburtsdatum	Geschlecht	Alter
Grösse	Gewicht	BMI	Aufnahmetag	Basislabor	Karnofsky
EUROSCORE	STS	ASA	Op-Dring.	NYHA	COPD
pAVK	ACI-Stenose	Lebensqualität	SM-Impl.	DEFI-Impl.	Neurolog. Def.
vor Herz-Op	6-Min. Gehen	Infekte 1	Infekte 2	Aortenaneurisma	Kardiog.-Schock
Reanimation	beatmet	Inotrope Med.	Nitro iv	Angina Pect	Myocardinf.
KHK	PCI	Pulm.-Hyper.	LVEF	Diab.mell	Dialyse
EKG	Lungenfunktion	Rö.-Thorax	C-PAP-Gerät	O ₂ -Konzentrator	

3.6.1.1 Body-Mass-Index (BMI, NYHA-Stadien, CCS-Einteilung)

Der BMI ist ein sehr gutes Maß zur Beurteilung des Ernährungsstatus. Aus den erhobenen Daten (Körpergewicht und Körpergröße) wurde der Body-Mass-Index (BMI)

berechnet :

$$\text{BMI} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right) = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße}^2 (\text{m}^2)}$$

Ein erhöhter Body-Maß-Index ist für viele kardiovaskuläre Erkrankungen, für die Arteriosklerose sowie für die kalzifizierte Aortenklappenstenose ein bekannter Risikofaktor.

NYHA-Stadien: Die NYHA-Klassifikation ist, wie zuvor (Siehe S. 22) schon beschrieben, eine 1994, von der NewYork Heart Association veröffentlichte Einteilung zur klinischen Symptomatik bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die von (Hoppe et al.,2005) präzierte Einteilung wurde auch für die vorliegende Arbeit verwendet. Die abgefragten Symptome beinhalten Atemnot (Dyspnoe), häufiges nächtliches Wasserlassen (Nykturie), allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Angina Pectoris und kalte Extremitäten (Zyanose).

CCS-Einteilung: Patienten mit AP haben eine verringerte Lebenserwartung (Campeau 1976), (Erbel et al.,2006). Deshalb ist es wichtig, die Ausprägung der Beschwerden zu quantifizieren. Dafür ist die CCS-Skala sehr geeignet. Diese Skala wird auch verwendet, um die Wirksamkeit der medikamentösen, kardiologischen und kardiochirurgischen Therapie zu bewerten, indem der Status des Patienten vor und nach einer therapeutischen Intervention verglichen wird. Die CCS- Einteilung wurde auch in dieser Studie verwendet.

3.6.1.2 Karnofsky Index

Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde mithilfe des Karnofsky-Index eingeschätzt (Tabelle S. 87). Der Karnofsky-Index (Karnofsky performance status scale) ist eine Skala von 0 bis 100 Prozent, zur Bewertung der symptombezogenen Aktivitätseinschränkung, eingeschränkter Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten, mit in der Regel malignen Tumoren (Karnofsky 1949). Der Index lässt sich jedoch auch für alle anderen Erkrankungen mit Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit einsetzen. Er ist ebenfalls zur Eigenbeurteilung des Patienten geeignet.

Tabelle 13: Karnofsky Index

Index	Zustandsbeschreibung
100 %	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90 %	minimale Krankheitssymptome
80 %	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
70 %	eingeschr. Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
60 %	gelegentliche fremde Hilfe
50 %	krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägrig
40 %	bettlägrig, spezielle Pflege erforderlich
30 %	schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
20 %	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10 %	moribund, Krankheit schreitet schnell fort

3.6.1.3 Fragebogen zur Lebensqualität, 6-Min.Geh-Test

Die Patienten erhielten am Aufnahmetag, wie zuvor beschrieben, einen kurzen Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität und Gehfähigkeit. Sofern aufgrund der Logistik und der körperlichen Leistungsfähigkeit möglich, wurde ein 6-Minuten-Geh-Test durchgeführt

3.6.1.4 Basis-Untersuchungen

Bei allen Patienten wurde am Aufnahmetag ein 12-Kanal-Ruhe-EKG, eine Lungenfunktion, ein Röntgen-Thorax und Laboruntersuchungen mit Blutbild, Leberwerten, Nierenwerten, und Bestimmung von herzspezifischen Enzymen durchgeführt. Diese Untersuchungen sind Grundlage für den weiteren Ablauf und für die folgenden, notwendigen spezifischeren Untersuchungen. Allerdings fanden sich hierbei bereits häufig wichtige Befunde, wie maligne Erkrankungen, bisher nicht bekannte Lungenveränderungen, z.B. COPD oder ein kürzlich überstandener Myokardinfarkt.

3.6.2 Beurteilung des Operationsrisikos

Zur Evaluation des Operationsrisikos werden Risikoscores eingesetzt. In der vorliegenden Studie wird wegen der häufigeren Anwendungen des EuroSCORE I und der

damit besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien der logistische EuroSCORE I verwendet. Neben dem EuroSCORE I und II wird auch häufig der STS-Score zur Einschätzung der perioperativen Mortalität (Predicted Risk of Mortality, PROM) verwendet. Studien haben allerdings gezeigt, dass der EuroSCORE die operative Mortalität überschätzt, während der STS-Score ein geringeres Risiko anzeigt (Wendt et al., 2009) (Vahanian et al., 2010). Aus den oben beschriebenen Gründen wurde für diese Arbeit, zusätzlich zum logistischen EuroSCORE, der STS-Score verwendet.

Dazu wurden die zur Berechnung des individuellen operativen Risikos erforderlichen Parameter in die online verfügbaren Scoringssysteme, wie dem logistischen EuroSCORE und dem STS-Score, eingegeben. Letzterer ist online unter: <http://riskcalc.sts.org/> zu erreichen (<http://riskcalc.sts.org/> letzter Zugriff 08.12.2018). Der logistische EuroSCORE (siehe Abb. 20 unten) am Beispiel einer Patientin am Tag präoperativ und zur Kontrolle vor dem Einfügen in dieser Arbeit. (siehe letzter Zugriff unten)



euroSCORE (deutsch)

Patient			Kardial		
Alter	84	0	Instabile Angina pectoris ⁶	Nein	0
Geschlecht	weiblich	.3304052	Eingeschränkte EF	>50%	0
COPD ¹	Nein	0	Frischer Myocardinfarkt ⁷	Nein	0
Extrakardiale Arterienerkrankung ²	Ja	.6558917	Pulmonale Hypertonie ⁸	Ja	.7676924
Neurologische Erkrankungen ³	Nein	0	Operation		
vorangegangene Perikarderöffnung	Nein	0	Notfallindikation ⁹	Nein	0
präop Kreatinin > 200 µmol/ L	Ja	.6521653	Kombinationseingriff: kein isolierter ACVB-Eingriff	Nein	0
Akute Endokarditis ⁴	Nein	0	Thorakaler Aorteneingriff	Nein	0
Präoperativ Intensivpatient ⁵	Nein	0	Postinfarkt-VSD	Nein	0
Logistic EuroSCORE			34,28 %		
Calculate			Clear		

Abbildung 20: Beispiel eines Patienten mit log. EuroSCORE I

Quelle: www.euroscore.org/calcge.html (Zugriff: <http://www.euroscore.org/calcge.html>; zuletzt 07.01.2019; 01.19 Uhr)

ASA-Klassifikation

Die American Society of Anesthesiologists (ASA) hat 1963 die ASA-Klassifikation (Tabelle unten) entwickelt, um das Risiko eines Patienten vor einem operativen Eingriff abzuschätzen. Die physischen und psychischen Eigenschaften werden in fünf Klassen eingeteilt. In den Klassen III und IV zeigt sich ein erhöhtes Komplikationsrisiko. Die ASA-Klassifikation ist ein guter Prädiktor für postoperative Ergebnisse (Wolters et al., 1996).

Klasse	Ausprägung des Merkmals
ASA I	Normaler, gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA IV	Patient mit lebensbedrohlicher Allgemeinerkrankung
ASA V	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird

3.6.3 Bewertung von Begleiterkrankungen für TAVI

Bei vielen Patienten, die für eine TAVI-Prozedur geplant sind, besteht eine Polymorbidität. Viele dieser Erkrankungen sind in den Risikoscores berücksichtigt. Eine Reihe von Erkrankungen ist darin aber nicht verzeichnet. Der Charlson Comorbidity-Index für Komorbiditäten listet 19 relevante Begleiterkrankung auf, welche die Einjahresmortalität um den Faktor 1,2 erhöhen. In dieser Studie wurde der Komorbiditätsindex nicht eingesetzt. Wir stellten aber fest, dass diese Erkrankungen und auch einige unten aufgezählte Erkrankungen von erheblicher Bedeutung für das Überleben unserer Patienten waren.

Relevante Erkrankungen im Charlson Comorbidity Index, sind: Demenz, Ulkuserkrankung, milde Lebererkrankung, Bindegewbserkrankung (Rheumatische Erkrankungen), Lymphome, maligne und benigne Tumoren. Weitere, für den Patienten sehr belastende und für das Ergebnis nach TAV-Implantation wichtige Erkrankungen waren: Schlaf-Apnoe-Syndrom, chronische Darmerkrankungen mit Obstipation und Diarrhoen, Erkrankungen des Urogenitaltraktes, Polyneuropathien und Augenerkrankungen, sowie deren medikamentöse und apparative Therapien (z.B. C-PAP-Gerät).

3.6.4 Bewertung von Kontraindikationen für TAVI

Für das TAVI-Verfahren bestehen einige wichtige absolute (a-c) Kontraindikationen. Entsprechend der Empfehlungen des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Kuck et al., 2015) sowie den Qualitätskriterien zur Durchführung einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) (Kuck et al., 2016) sollte aus

(a) organisatorischen Gründen auf die Durchführung einer TAVI-Prozedur verzichtet werden:

1. Kein interdisziplinäres „Herz-Team“ (Ein Herz-Team sollte aus zwei erfahrenen, interventionellen Kardiologen (Herzchirurg und Anästhesist) bestehen)
2. Keine herzchirurgische Abteilung (Eine organisatorische oder vertragliche Anbindung an eine Herzchirurgie sollte vorhanden sein)
3. TAVI als Alternative zum chirurgischen Klappenersatz durch das interdisziplinäre Herz-Team abgelehnt.

Die klinischen Befundkonstellationen

(b) die zu einer Ablehnung eines TAVI-Verfahrens führen, sind:

1. Die geschätzte Lebenserwartung ist weniger als ein Jahr
2. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist aufgrund bestimmter Begleiterkrankungen unwahrscheinlich
3. Es bestehen hochgradige, primäre symptomatische Erkrankungen anderer Herzklappen, welche maßgeblich für die Symptomatik verantwortlich und nur operativ therapierbar sind

Als absolute Kontraindikationen gelten auch

(c) bestimmte, problematisch anatomische Verhältnisse:

1. Eine inadäquate Annulusgröße mit einem Diameter < 20 mm bzw. > 27 mm (BSLV)

2. Primäre hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)
3. Ein erhöhtes Risiko für eine Koronarobstruktion besteht bei zu geringem Abstand der Koronarostien zur Annulusebene (BSLV=10mm) (kleine Aortensinus), asymmetrische Klappenverkalkung
4. Atriale und/oder ventrikuläre Thromben, Plaques mit mobilisierbaren Thromben in der Aorta ascendens bzw. im Aortenbogen
5. Akute Infektionen, Sepsis oder akute Endokarditis
6. Fehlende vaskuläre Zugangswege

Zusätzlich bestehen noch die relativen Kontraindikationen für das TAVI-Verfahren nach der ESC-Leitlinie: (Vahanian et al.,2012)

1. Bikuspidale oder nicht kalzifizierte Klappe
2. Unbehandelte revaskularisierungsbedürftige, signifikante Koronargefäßerkrankung
3. Hochgradig eingeschränkte LV-Pumpfunktion <20%
4. Hämodynamische Instabilität

Als Mindestanforderung bestehen die Autoren in den Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) (Kuck et al.,2016) auf die Durchführung einer TAVI-Prozedur in einem Herzkatheter-Labor. Eine organisatorische oder vertragliche Anbindung an eine Herzchirurgie ist sinnvoll. Ein Hybridoperationssaal, eine Kombination aus Herzkatheterlabor und Herzchirurgieoperationssaal, ist optimal. Eine **Herz-Lungen-Maschine (HLM)** und ECMO sind dringend empfohlen (Kuck et al., 2015).

3.6.5 Patientenvorbereitung für TAVI

Nach den zuvor beschriebenen Basisuntersuchungen folgte die spezifische TAVI-Evaluation zur Vorbereitung auf die TAV-Implantation. Zur Quantifizierung der Aortenklappenöffnungsfläche, des Aortenklappenannulusdiameters sowie des Aortenklappenstenose- und -insuffizienzgrades erfolgt eine transthorakale Echokardiogra-

fie. Außerdem erfolgt eine Bestimmung des mittleren und maximalen Klappengradienten sowie der systolischen, linksventrikulären Funktion. Ebenfalls kommt es zu einer Beurteilung aller Herzklappen.

Die semi-minimalinvasive transösophageale Echokardiographie (TEE) wurde eingesetzt zur präzisen Abklärung des linken Vorhofs, des interatrialen Septums, der Einmündung der Lungenvenen, der Mitralklappe, der Aortenklappe, der Aortenwurzel, des pulmonalarteriellen Hauptstamms, der rechten Pulmonalarterie, der V. cava superior, des distalen Aortenbogens und der Aorta descendens bis etwa in Höhe des Zwerchfells. Bei der Aortenklappenstenose lässt sich besonders gut die Morphologie der Klappe untersuchen (Flachskampf 2012). Mit der direkten Planimetrie konnte die AKÖF berechnet und die Diameter des Aortenannulus bestimmt werden. Die resultierende AKÖF wurde aufgrund der besseren Vergleichbarkeit als indizierte, auf die Körperoberfläche bezogene Klappenöffnungsfläche AKÖF-I angegeben. Insbesondere bei, in der TTE schlecht schallbaren Patienten konnte nach Endokarditis, kardialen Emboliequellen, Aortendissektion, Aortenaneurysma und Thrombenbildung gesucht werden (Erbel et al., 1997).

Vor dem TAVI-Verfahren wurden die Patienten mittels EKG-getriggter, angiographischer Computertomographie (CT) untersucht (Hell et al., 2015). Bei allen Patienten wurde eine vorprozedurale 256-Multislice-Computertomographie (MSCT) mit Kontrastmittel in mindestens 0,75mm Schichtdicke als zusätzliches Verfahren zur Bestimmung des mittleren, maximalen und minimalen Aortenklappenannulusdiameters, des Perimeters, sowie der Annulusfläche durchgeführt. Die Analysen wurden mit Visage Imaging 7.1 (Pro Medicus Limited, Richmond, Australien) und einem virtuellen 3D-Tool (HeartNavigator, Philips, Amsterdam, Niederlande) durchgeführt. Mit dem Kardio-CT wurde ebenfalls der Abstand der Koronarostien zur Klappenebene bestimmt. Für diese Studie wurden aber spezielle Risikopatienten mit einer starken, asymmetrischen Verkalkung im Aortenklappenannulus und/oder im LVOT gesucht. Die Verkalkung des Aortenklappenannulus wurde gemäß Rosenhek (Rosenhek et al., 2000) bewertet. Das Vorhandensein einer LVOT-Verkalkung wurde gemäß Barbanti (Barbanti et al., 2013) als mittel oder schwer definiert. Als minimalinvasive Methode folgte die Linksherzkatheteruntersuchung mit Darstellung

der Koronararterienmorphologie und dem Abstand der Koronarostien zur Klappen-ebene (Lapp et al., 2013).

3.7 TAVI-Prothesen und Applikationssysteme

Es sind sehr unterschiedliche TAVI-Systeme verfügbar. Ihre Verwendung ist abhängig von individuellen anatomischen Variationen der entsprechenden Patienten (Schäfer et al., 2018).

3.7.1 TAVI-Prothesen allgemein

Die Aortenklappenprothesen können nach der Art des Zugangsweges eingeteilt werden (Ibrahim et al., 2012). Die derzeit gängigsten Zugangswege sind die retrograde, transarterielle Implantation über die Arteria femoralis „transfemoral“, sowie die antegrade Implantation über die Herzspitze durch den linken Ventrikel „transapikal“ (siehe auch die zuvor beschriebenen Zugangswege für TAVI).

Weiterhin werden TAVI-Systeme auch nach dem Prinzip der Klappenfreisetzung klassifiziert. Hierbei wird unterschieden:

- a. Ballonexpandierbare (BE), wie die aus Rinderperikard bestehende Edwards-SAPIEN® -Prothese
- b. Selbstexpandierbare (SE), wie die aus Schweineperikard bestehende CoreValve® Bioprothesen
- c. Mechanisch expandierbare Klappensysteme, wie die Boston Scientific Lotus-Bioprothese® deren Klappensegel aus Rinderperikard bestehen

Die nachstehende Abbildung zeigt weitere TAVI-Aortenklappenprothesen, die zum Zeitpunkt dieser Arbeit im Besitz einer CE-Zulassung waren.

Zusätzlich sind noch die selbstexpandierbaren Prothesen St. Jude Portico (b), Symetis Accurate TA (e) und Jena Valve (f) abgebildet.

Eine besondere Prothesenkonstruktion stellt die gerüstlose, flexible (h) Direct Flow Medical dar.



Übersicht über Herzklappen mit CE-Zulassung zur TAVI

Abbildung 21: TAVI-Herzklappen mit CE-Zulassung zum Zeitpunkt dieser Arbeit

Quelle : Bilder der Prothesen mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Hengstenberg.
Modifiziert in Eigenerstellung.

3.7.2 TAVI-Prothesen speziell die Boston Scientific Lotus valve (BSLV)

Aus diesen Prothesen wurde für die hier untersuchte Patientengruppe, mit schweren, fortgeschrittenen Kalzifikationen im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und/oder im Bereich des Annulus, wegen ihrer besonderen Eigenschaften hauptsächlich die BSLV eingesetzt. Dadurch soll die Rate an paravalvulären Leckagen (PVL) vermindert werden. Im Folgenden wird die Boston Scientific Lotus-Bioprothese und ihre speziellen Eigenschaften sowie das Applikationssystem beschrieben.

3.7.2.1 Aufbau und Funktion der BSLV

Das Lotus TAVI-System verfügt über drei, als Taschenklappen geformte Häute aus Rinderperikard, die in einem Rahmen aus geflochtenen Nitinoldraht fixiert sind. Sie verfügt über einen zentralen, röntgendichten Marker zur Unterstützung der präzisen Positionierung in der Landezone und eine äußere Dichtung aus Polyurethan mit Polycarbonat, das „Adaptiv Seal“. Dieses lässt sich an unregelmäßige anatomische

Oberflächen anpassen und minimiert dadurch das Risiko paravalvulärer Lecks. Die geflochtene Struktur verkürzt sich axial und dehnt sich während der Implantation radial aus. Durch die Verwendung eines speziellen Halte- und Verriegelungsmechanismus kann die Klappe jederzeit, selbst nach dem Schließen, wieder zusammengefaltet, entfernt und neu positioniert werden.

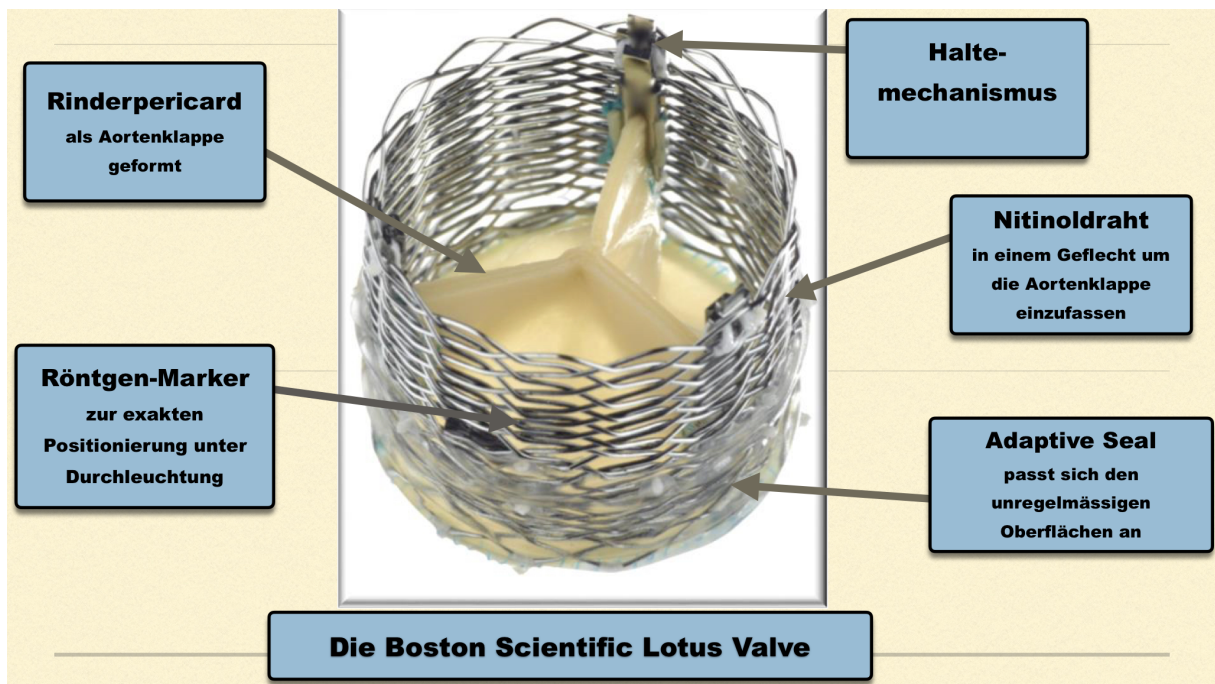


Abbildung 22: Aufbau der Boston Scientific Lotus Valve

Quelle: Eigenerstellung. Bild mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific, MA, USA.

Die BSLV wird in drei Größen hergestellt. Die Perimeter für die Lotusklappe mit den Diametern 23 mm, 25 mm und 27 mm betragen 72,3 mm, 78,5 mm und 84,8 mm. Die entsprechenden Nennflächen sind 415,5 mm², 490,6 mm² und 572,5 mm², gemäß den untenstehenden, tabellarischen Abbildungen. Sie zeigen alle wichtigen Details, um nach einer CT-gesteuerten Vermessung von Annulus, LVOT und Klappen-ebene die richtige Lotus-Prothese auszusuchen.

Die folgenden Parameter der BSLV wurden dem „Lotus TM Valve System - Sizing Guidelines“. „CT Measurements for Patient Screening“ entnommen und tabellarisch aufbereitet.

Tabelle 14: Parameter der Lotus Aortenklappenprothese

Aktuelle Lotus Prothese	Diameter (mm)	23	25	27
	Perimeter (mm)	72.3	78.5	84.8
	Fläche (mm ²)	415.5	490.9	572.6

3.7.2.2 Implantationsempfehlungen für die BSLV

Die kleinste Prothese ist für einen Annulus-Durchmesser zwischen 20 und 23 mm geeignet. Die Klappe mit 25 mm wird für Annulus-Diameter von 23 bis 25 mm verwendet und die 27er für 25 bis 27 mm. Die optimalen Umfangsmaße und Flächen sind in der untenstehenden Tabelle eingetragen.

Tabelle 15: Implantationsempfehlungen für den Annulus

Prothesengröße Diameter (mm)		23	25	27
Annulus	Diameter (mm)	$20 \leq \text{ideal} \leq 23$	$23 \leq \text{ideal} \leq 25$	$25 \leq \text{ideal} \leq 27$
	Perimeter (mm)	$62.8 \leq \text{ideal} \leq 72.3$	$72.3 \leq \text{ideal} \leq 78.5$	$78.5 \leq \text{ideal} \leq 84.8$
	Fläche (mm ²)	$314 \leq \text{ideal} \leq 415.5$	$415.5 \leq \text{ideal} \leq 490.9$	$490.9 \leq \text{ideal} \leq 572.6$

Die 23-mm-Prothese ist für einen LVOT-Durchmesser zwischen 20 und 23 mm geeignet. Die idealen Umfangsmaße und Flächen sind in der folgenden Tabelle eingetragen. Wichtig ist, die LVOT-Flächen zu beachten, für eine entsprechende Klappegröße ungeeignet ist.

Tabelle 16: Implantationsempfehlungen für den LVOT

Prothesengröße Diameter (mm)		23	25	27
LVOT ¹	Diameter (mm)	$20 \leq \text{ideal} \leq 23$	$23 \leq \text{ideal} \leq 25$	$25 \leq \text{ideal} \leq 27$
	Perimeter (mm)	$62.8 \leq \text{ideal} \leq 72.3$	$72.3 \leq \text{ideal} \leq 78.5$	$78.5 \leq \text{ideal} \leq 84.8$
	Fläche (mm ²)	$314 \leq \text{ideal} \leq 415.5$	$415.5 \leq \text{ideal} \leq 490.9$	$490.9 \leq \text{ideal} \leq 572.6$
	Unpassende Fläche (mm ²)	< 280	< 330	< 390

¹Left Ventricular Outflow Tract.

Auch für den Bereich der Klappenebene gibt es definierte Flächen, die für eine bestimmte Prothesengrößen ideal sind. Andererseits müssen die Grenzwerte für zu kleine und zu große Flächen beachtet werden, siehe nachstehende Tabelle.

Tabelle 17: Implantationsempfehlung für die Klappenebene

Prothesengröße Diameter (mm)		23	25	27
Klappen- ebene	Fläche zu klein (mm ²)	< 540	< 595	< 650
	Ideale Fläche (mm ²)	> 600	> 700	> 800
	Fläche zu gross (mm ²)	> 1100	> 1200	> 1300

Gelegentlich ist es trotz MSCT schwierig, eine Größe festzulegen, da die Diameter, Perimeter und Flächen von Annulus, LVOT und Klappenebene abweichen und sich in unterschiedlichen Größenbereichen befinden. Die Folge ist, dass Prothesen in Grenzfällen größer oder kleiner ausgewählt werden. Der Annulus ist selten rund, häufig ist er exzentrisch, oval oder nahezu dreiecksförmig. Deshalb wird der Exzentrizitätsindex berechnet als

1 – (minimaler Durchmesser des Annulus / maximaler Durchmesser Annulus).

Häufig befinden sich massive asymmetrische Kalzifikationen im Annulusbereich. Hier soll, entsprechend des Herstellers, dann entsprechend der Tabelle, eine kleinere Prothese gewählt werden.

Tabelle 18: Entscheidungshilfe für Grenzfälle

Auswahl zwischen verschiedenen Prothesengrößen	Annulus	Kleiner	Größer
	LVOT	Kleiner	Größer
	Klappenebene	Kleiner	Größer
	Kalzifikationsgrad	Kleiner Mehr Kalzifikation	Größer weniger Kalzifikation



Weiterhin muss beachtet werden, dass der Abstand zwischen Annulus und Koronarostien größer zehn Millimeter sein sollte.

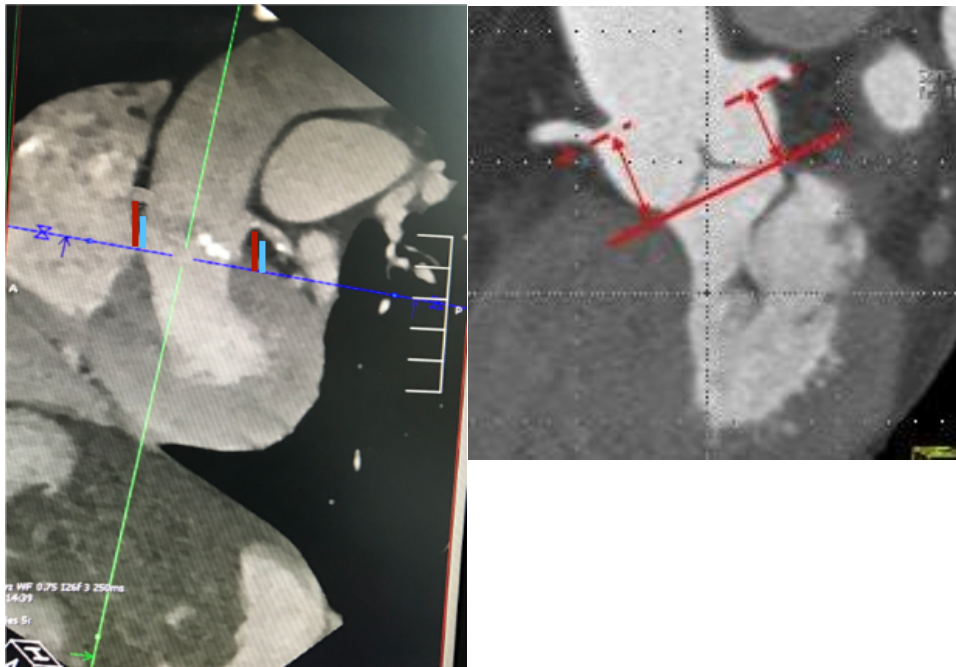


Abbildung 23: MSCT- Abstandsmessung Koronarostien und Klappenebene

Legende: Blau = Mindestabstand 10 mm. Rot = tatsächlicher Abstand

Für die kleine Lotus-Klappe müssen die Arterien femoralis und iliaca mindestens eine 18-Fr.-Einführungsschleuse aufnehmen können. Für die mittlere und große Lotus-Klappe ist eine 20-Fr.-Einführungsschleuse notwendig.

Ein Prothesen-Design-Experte von Boston Scientific erklärte, auf meine Anfrage: Zugelassene Klappenprothesen von ähnlicher Größe haben eine ähnliche geometrische Fläche und auch die Flächen und Dicken der Taschenklappen sind vergleichbar. Unterschiede in der EOA werden durch anulare versus supraanulare Strömungseigenschaften sowie laminare Fließfähigkeit, Reibung und Öffnungs- / Schließkräfte der Klappe etc. verursacht. Die tatsächlichen Parameter der Klappe werden durch die Gorlin-Gleichung berechnet, um die notwendigen Voraussetzungen der minimalen, effektiven Öffnungsfläche = effective orifice area (EOA³⁹) oder (AEO, cm²) zu erfüllen, wie sie in der internationalen Norm nach ISO 5840 gefordert werden. Siehe Tabelle unten.

³⁹ siehe Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 19: Originalabschrift der Tabelle ISO 5840

Minimum device performance requirements, aortic								
Parameter	Deployed valve diameter within implant site (mm)							
	17	19	21	23	25	27	29	31
A _{EO} (cm ²) greater than or equal to	0,70	0,85	1,05	1,25	1,45	1,70	1,95	2,25

Quelle: Daten freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Boston Scientific. Eigenerstellung

Die effektive Öffnungsfläche EOA basiert auf Durchfluss und Druck, im Gegensatz zu einem geometrisch gemessenen Durchmesser, da dies ein Industriestandard ist und als Teil der Qualitätssicherung auf einem validierten Industriestandard-Prüfgerät (z. B. ViVitro Pulse Duplicator in-vitro Herz-Kreislauf-Hydrodynamik Tester) gemessen wird. Typischerweise:

N = 15 Tests,

E_{OA 23mm} ~ Mittelwert 1.75cm² SD +/- 0.133,

E_{OA 27mm} ~ Mittelwert 2.47 cm² SD +/- 0.256

Das bedeutet die BSLV mit dem Durchmesser 23 mm hat eine effektive Öffnungsfläche von 1,75 cm² (1,62 - 1,88 cm²), während die Prothese mit einem Durchmesser von 27 mm eine effektive Öffnungsfläche von 2.47 cm² (2,21 - 2,72 cm²) hat. Dies entspricht als maximaler Unterschied 62 Prozent vergrößerte, effektive Öffnungsfläche in Relation zur kleinen AK-Prothese.

Die Boston Scientific 23 mm wird im Annulus expandiert von 20 mm auf 23 mm Diameter, entsprechend von 62,8 auf 72,3 mm Perimeter, was 115 Prozent entspricht. Die 25er wird expandiert von 23 mm auf 25 mm Diameter und von 72,3 auf 78,5 mm Perimeter, was 108 Prozent entspricht. Die 27-er wird expandiert von 25 mm auf 27 mm Durchmesser und von 78,5 mm auf 84,8 mm Umfang, entsprechend 108,5 Prozent. Dies zeigt, dass die kleinen Prothesen den Annulus stärker ausdehnen als die größeren Modelle.

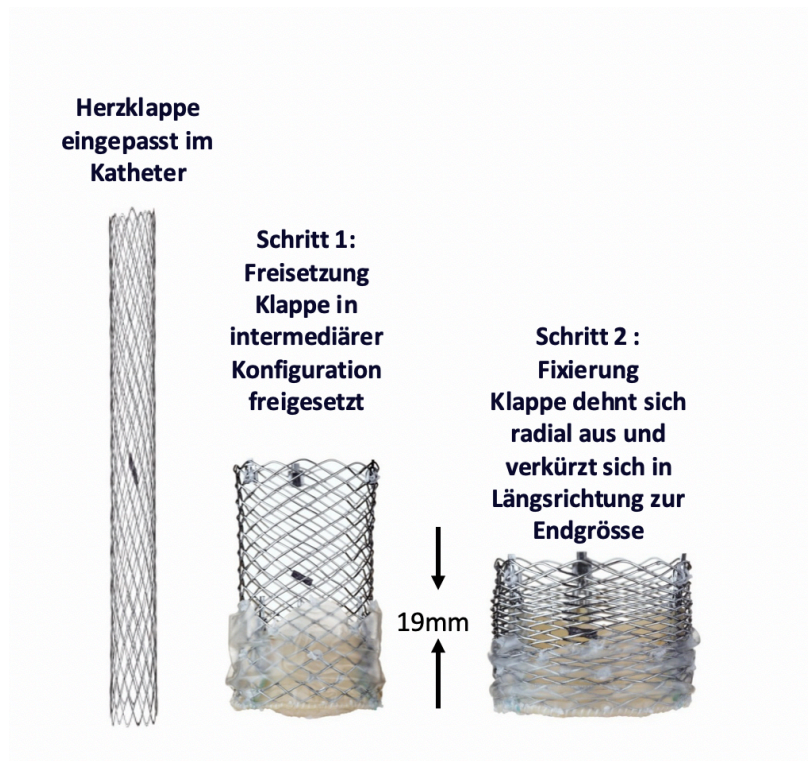


Abbildung 24: Lotus Prothese in unterschiedlicher Konfiguration

Quelle: Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung. Eigenerstellung

3.7.2.3 Besondere Eigenschaften der BSLV

- Klappe wird durch kontrollierte mechanische Expansion eingesetzt.
- Sie ist jederzeit repositionierbar, komplett reponierbar und selbst nach Platzierung im Bulbus aortae kann die Klappe noch vollständig geborgen werden.
- Klappenembolisierung ist sehr unwahrscheinlich.
- Kein „rapid pacing“ während der Freisetzung.

- Dadurch keine Hypotonie.
- Sicherheit für Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve
- Prothesenfunktionen frühzeitig (beim Einsetzen) und sofort kontrollierbar.
- Keine Okklusive Phase, mit der Gefahr einer LV-Dekompensation, während der Freisetzung.
- Die Prothese ist nach der Freisetzung stabil fixiert.

3.7.3 TAVI- Applikationssystem für die BSLV

Die Lotus TM -Klappe wird mit einem speziellen Applikationssystem mit steril verpackter Prothese geliefert



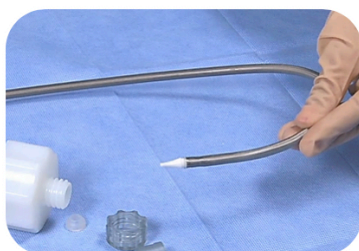
(A) Die Lotus Prothese wird in einem sterilen Gefäß geliefert.



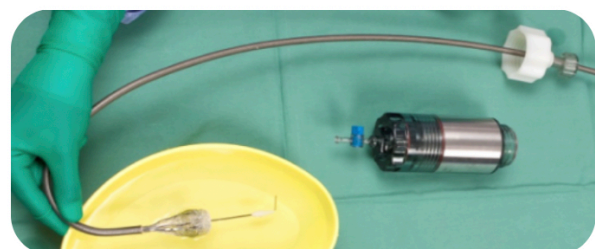
(B) Sie wird geöffnet und kontrolliert.



(C) Die Funktionsweise wird gewissenhaft getestet.



(D) Die Prothese wird wieder vollständig zurück in den Katheter eingezogen.



(E) Die Prothese wird für den Eingriff vorbereitet

Abbildung 25: Vorbereitungen der Lotus Prothese

Quelle: Bilder von Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung. Eigenerstellung

Das Lotus-Applikationssystem wird, entsprechend der verwendeten Prothese, mit einer 18-Fr.-Einführungsschleuse (Dilatator) kombiniert. Für die mittlere und große Lotus-Klappe ist ein 20-Fr.-Dilatator vorgesehen. Das System enthält, wie in Abbildung 26 zu sehen ist, ein großes Handstück „Sadra medical“, das durch verschiedene ausgeklügelte Manipulationen die mechanisch kontrollierte Freisetzung der Prothese ermöglicht. Wie bereits beschrieben, ist eine Veränderung der Position, eine Neupositionierung oder auch die komplette Rückführung und Bergung der Prothese jederzeit möglich.



Abbildung 26: Lotus Applikationssystem mit Prothese und Dilatator

Quelle: Bilder von Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung. Eigenerstellung

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) hat 2014 ein Positionspapier veröffentlicht (Kuck et al., 2015) und 2016 modifiziert (Kuck et al., 2016), in dem einheitliche Qualitätsstandards für TAVI-Eingriffe formuliert wurden. Eine transkathetergestützte Aortenklappenimplantation benötigt einen ausreichend großen Raum für die zusätzliche Unterbringung der Herz-Lungen-Maschine oder einem Gerät zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), Arbeitstischen zur Präparierung der TAVI-Klappe, Anästhesiearbeitsplatz, (3-D-)Echokardiographiegerät. Zusätzlich sollten Instrumente (z.B. Sternotomiesäge) und Verbrauchsmaterialien (z.B. Nahtmaterial, chirurgische Bioklappen), die für einen herzchirurgischen Eingriff notwendig sind, vorgehalten werden.

Mindestens die Raumluftklasse Ib ist erforderlich, um eine ausreichende Sterilität und Hygiene während des Eingriffs zu gewährleisten. Diese Voraussetzungen sind in einem Hybridkatheterlabor/Hybrid-OP gegeben.

3.8 Operationsaal + Katheterlabor = Hybrid-OP

Die TAVI-Prozeduren wurden in der Helios Herzklinik in einem hochmodernen Hybridoperationssaal durchgeführt (Schymik et al., 2014), einer Kombination aus Herzkatheterlabor und Herzchirurgieoperationssaal. Dieser erfüllt sämtliche Voraussetzungen, welche die Positionspapiere der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie fordern. Eine **Herz-Lungen-Maschine (HLM)** ist bei allen Eingriffen vorhanden.



Abbildung 28: Anästhesiologische Geräte: ACT-Messung, Wärme-Gerät, Monitore.

Quelle: Eigenerstellung



Abbildung 29: C-Bogen der Röntgen-Anlage, Monitore, KM-Pumpe im Vordergrund.

Quelle: Eigenerstellung

Im Hybrid-OP werden alle Vorbereitungen getroffen, das Herzteam ist zur katheter-gestützten Aortenklappenimplantation bereit. Ein Team aus Herzchirurgen, Kardiolo-gen und Anästhesisten führen den Eingriff gemeinsam durch. Ein Kardiotechniker ist ebenfalls anwesend. Das Management von potentiellen peripher-vaskulären, aorta-len, koronaren oder anderen kardialen Komplikationen ist mit dieser Strukturqualität deutlich optimiert (Kuck et al.,2016).

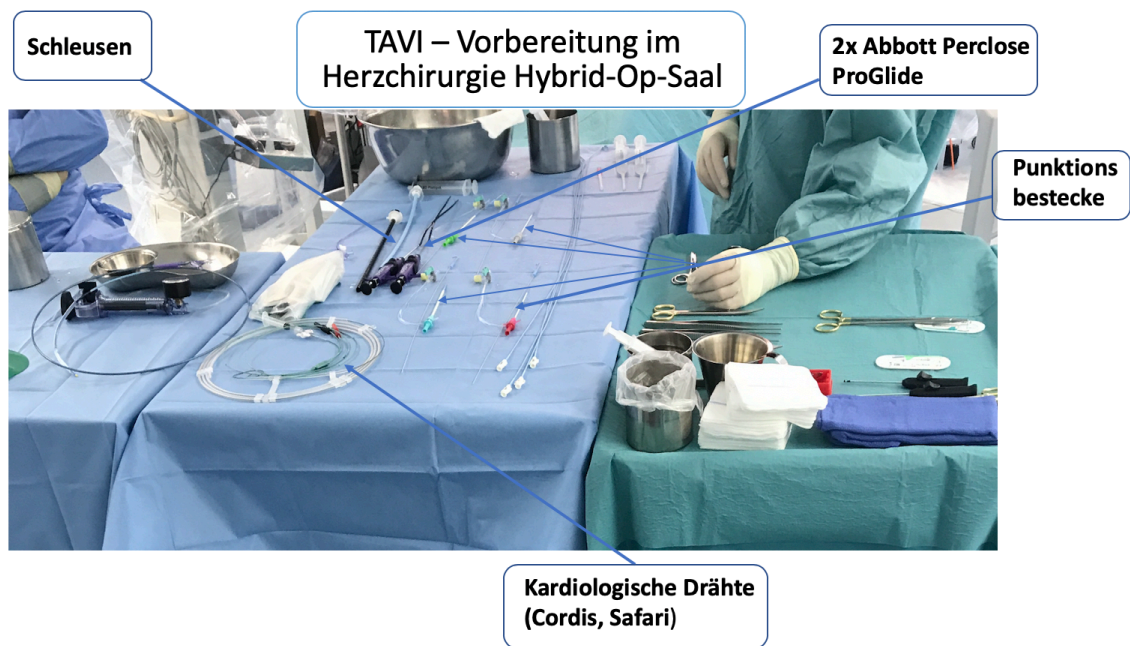


Abbildung 27: Vorbereitung TAVI im Hybrid-Op.

Quelle: Eigenerstellung.

3.9 Ablauf der TAVI- Prozedur

Anhand eines beispielhaften Patienten wird der Befund, OP-Bericht und Verlauf einer TAVI beschrieben. Bei diesem Patienten liegt eine symptomatische, kalzifizierte Aortenklappenstenose vor. Grundsätzlich besteht die Indikation zum operativen Aortenklappenersatz. Siehe Indikation AKE. Jedoch muss aufgrund des fortgeschrittenen Lebensalters (76J.), aufgrund von verschiedenen Begleiterkrankungen und insbeson- dere aufgrund einer **Porzellanaorta** mit einem erhöhten perioperativen Risiko (log. EuroSCORE 33 %) gerechnet werden. Patienten mit **Porzellanaorta** können nicht

mit einer konventionellen AKE versorgt werden, da hierbei eine arterielle Kanülierung sowie ein Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine nicht möglich ist.

Es wird daher, nach entsprechender Vorbereitung und ausführlicher Diskussion im Herz-Team, die Entscheidung zur interventionellen Therapie getroffen und diese gemeinsam durchgeführt. Da der Patient zusätzlich ausgeprägte Verkalkungen im LVOT und Annulus aufweist, wird er für eine BSLV eingeplant.

Nach Abschluss der Voruntersuchungen (Koronarangiographie, Becken-Bein-, Rotationsangiographie, TTE, TEE, MSCT und Labor) und Einverständniserklärung durch den Patienten, kann die kathetergestützte Prothesenimplantation durchgeführt werden.

Die Prozedur erfolgt in Lokalanästhesie/Analgesiedierung (Husser et al., 2018), selten kann eine ITN notwendig werden. Die TAVI-Prozedur wird in dem oben beschriebenen Hybridoperationsaal der Helios Herzklinik durchgeführt. Hier arbeiten die Kardiologen der beiden großen Krankenhäuser in Karlsruhe, die St. Vincentius Kliniken und das Städtische Klinikum Karlsruhe, mit den Kardiochirurgen in der Helios Klinik zusammen. Ein „in-house“ herzchirurgisches Back-up ist dadurch immer gewährleistet.

Die Voruntersuchungen, insbesondere die Rekonstruktion der Aortenwurzel mit Kontrast, wurden mit Visage Imaging 7.1 (Pro Medicus Limited, Richmond, Australien) und dem virtuellen 3D-Tool HeartNavigator (HeartNavigator, Philips, Amsterdam, Niederlande) im Herz-Team demonstriert. Die MSCT-angiographischen Untersuchungen zeigen, dass die Implantation einer kontrolliert mechanisch-expandierenden Aortenklappenprothese gut möglich ist. Es wird daher beschlossen, den Patienten mit einer Boston Scientific Lotus-Prothese der Größe 27 mm zu versorgen.

Die Identität des Patienten, Lokalisation sowie die Art des Eingriffes und das Vorhandensein der entsprechenden Implantate werden überprüft.

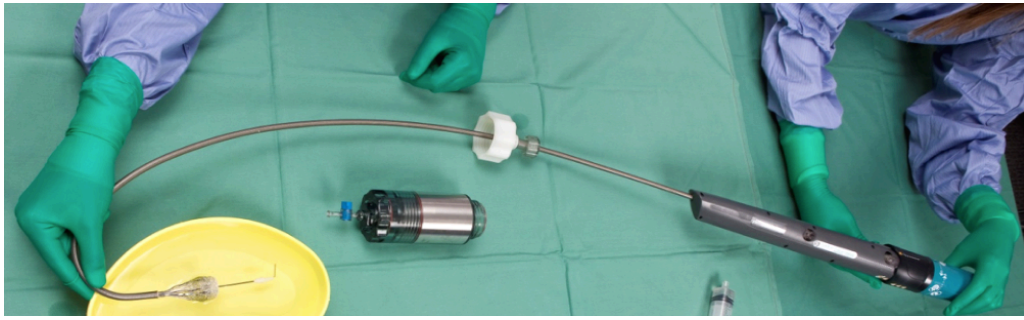


Abbildung 28 : Lotus-Prothese auf dem Einführungsbesteck

Quelle: Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung.

- Hautdesinfektion und steriles Abdecken des in Rückenlage befindlichen Patienten
- Der Eingriff wird in Lokalanästhesie und Off-Pump durchgeführt, es steht jedoch eine **Herz-Lungen-Maschine (HLM)** zum sofortigen Einsatz zur Verfügung (**Hybrid-Op.**)
- Der Anästhesist schiebt über die V. jugularis dextra eine **Herzschrittmacherelektrode** bis in den rechten Ventrikel. Die Funktionsprüfung zeigt eine zuverlässige, ventrikuläre Stimulation bei niedriger Reizschwelle. Dies ist notwendig, um später ein „Rapid pacing“ durchzuführen
- Punktion der A. femoralis sinistra, Einführen einer 5-Fr.-Schleuse
- Sodann wird über die Schleuse in der A. femoralis sinistra ein **IMA-Katheter** vorgeschoben, selektive angiographische Darstellung der rechtsseitigen Becken-Bein-Strombahn
- Punktion der A. femoralis dextra und Einbringen einer 4-Fr.-Schleuse mit liegendem **Cordis-Draht**
- Punktion der A. iliaca externa dextra
- Einbringen zweier Verschlussysteme (**Abbott Perclose ProGlide**) und



Abbildung 29: Verschlussystem und schematische Darstellung

Quelle: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/peripheral-intervention/perclose-proglide-suture-mediated-closure-system/ht-tab/single-device-deployment.html>. Datum: 26.04.2020

- Einführen einer 20-Fr.-Schleuse
- Wechsel des von links eingebrachten IMA-Katheters gegen einen
- **Pigtail-Katheter**, dieser wird bis in die Aortenklappenebene vorgeschoben
- Retrograde Passage der Aortenklappe mittels geradem **Terumo-Draht** über die rechte Leiste
- Wechsel auf einen **Safari-Draht**, mit Platzierung im Cavum des linken Ventrikels

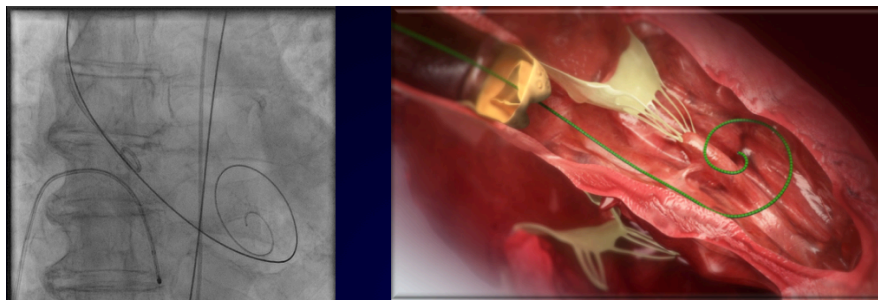


Abbildung 30: Safari-Draht im cavum

Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung

- Rückzug des Pigtail-Katheters und
- Vorschieben eines **23mm Valvuloplastieballons**,
- es folgt die Valvuloplastie der kalzifizierten Aortenklappe unter schneller, ventrikulärer Stimulation (Rapid pacing). Eine Valvuloplastie und ein rapid pacing ist bei der Implantation einer Lotus Prothese nicht immer notwendig.

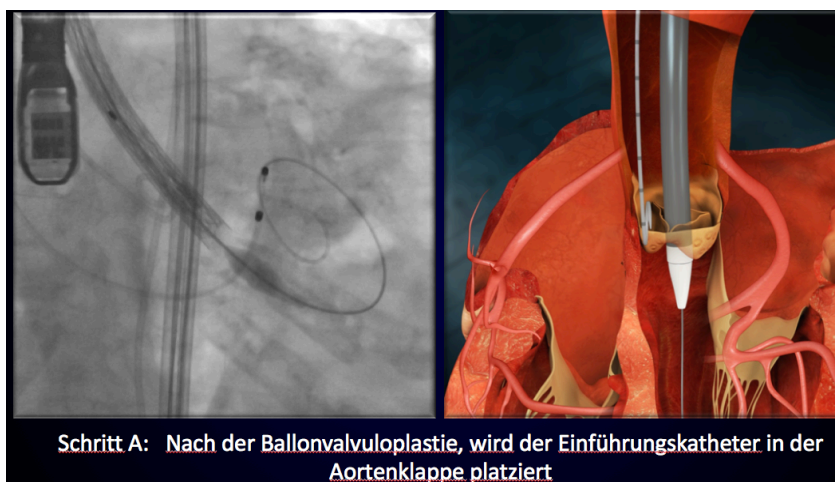


Abbildung 31: Ballonvalvuloplastie und Einbringung der Prothese

Quelle: Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung.

Modifiziert in Eigenerstellung

- Zum Zeitpunkt der maximalen Inflation des Ballons wird eine Aortenbulbusangiographie vorgenommen, es zeigt sich hier nochmals, dass die Implantation einer Boston Scientific Lotus Herzklappenprothese der Größe 27mm möglich ist
- Rückzug des Valvuloplastieballons
- Über die A. iliaca externa dextra wird das **Lotus-Einführungsbesteck** mit aufgesetzter **Lotus-Prothese (27mm)** unter Durchleuchtungskontrolle vorge-schoben

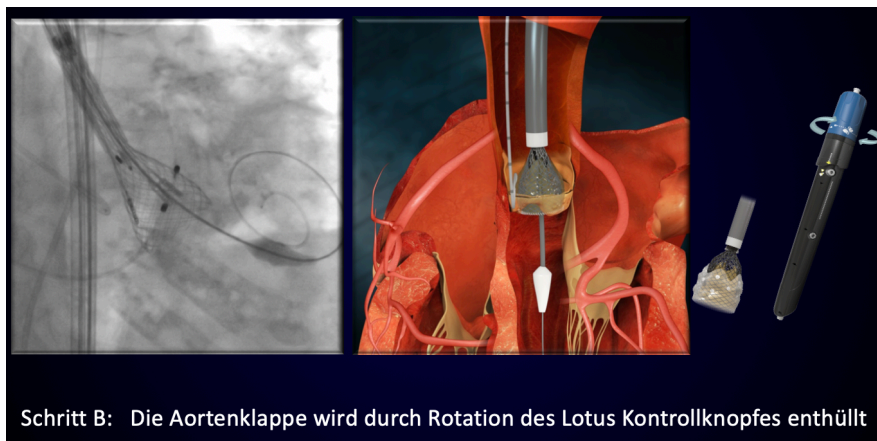


Abbildung 33: Einsetzen der Lotus-Prothese

Quelle: Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung.

Modifiziert in Eigenerstellung

- Die **Lotus-Prothese** besitzt einen zentralen Röntgenmarker. Der Marker wird in der entsprechenden Höhe über der Landezone im Annulus platziert. Es folgt

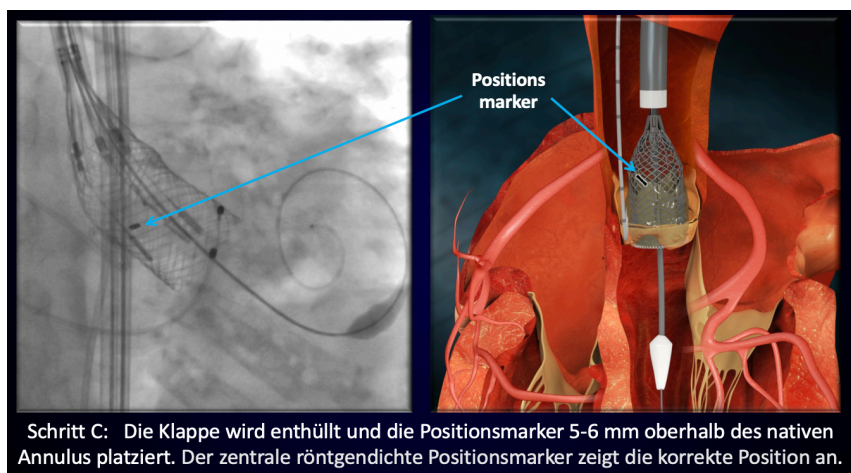


Abbildung 32: Optimale Platzierung mittels Röntgenmarker

Quelle: Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung.

Modifiziert. Eigenerstellung

eine Kontrolle der Position mittels Aortenbulbusangiographie.

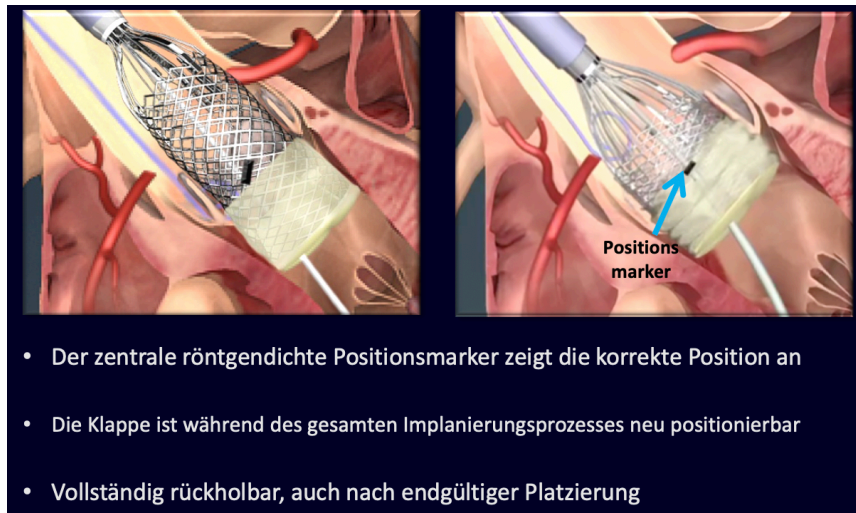


Abbildung 34: Optimale Platzierung (Schematisch)

Quelle: Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung.
Modifiziert in Eigenerstellung

Unter ständiger Röntgendurchleuchtungskontrolle wird nun die Lotus-Prothese im Aortenklappenring positioniert. Nachdem sie optimal platziert ist, wird sie mechanisch kontrolliert durch Rotation am Kontrollknopf freigesetzt. **Bis zu diesem Zeitpunkt kann die Lotus-Prothese jederzeit in der Position verändert werden oder durch**

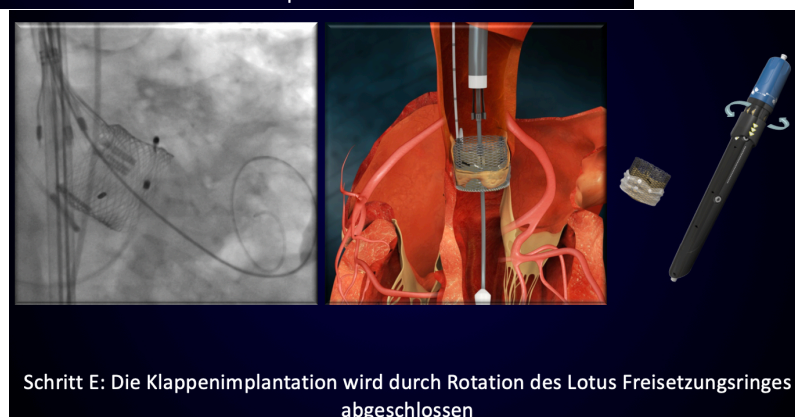
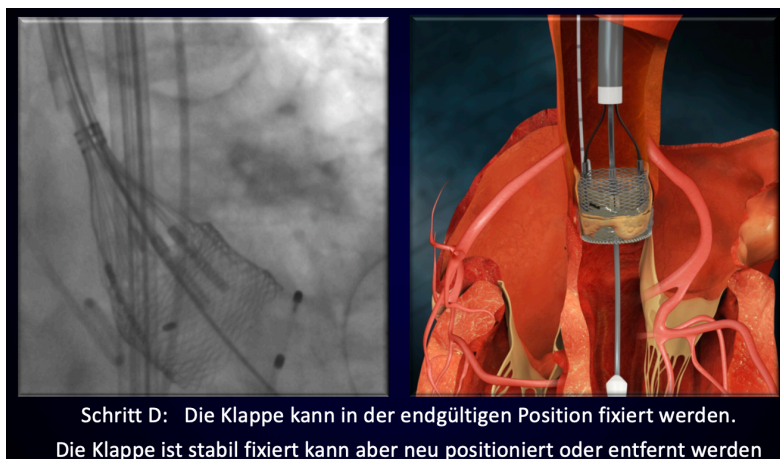


Abbildung 35: Freisetzung der Prothese

Quelle: Boston Scientific.Freundliche Genehmigung.Modifiziert in Eigenerstellung

eine andere Prothese ersetzt werden.

- Die postinterventionelle angiographische Kontrolle zur AI-Bewertung wurde nach vollständiger Freigabe der Lotus-Klappe und nach Abzug des Safari™-Drahtes (Boston Scientific) durch einen Pigtail-Katheter aus dem linken Ventrikel durchgeführt. Der Pigtail-Katheter für die Aortographie wurde direkt auf der Lotusklappe platziert und zeigte ein gutes Ergebnis, ohne residuale paravalvuläre Insuffizienz. Bei direkter Messung ist kein Gradient über der Aortenklappenprothese nachweisbar

Alternatives Vorgehen für den Fall, dass eine zu kleine Prothese eingesetzt wurde:

Bei der postinterventionellen angiographischen Kontrolle zur AI-Bewertung durch einen Pigtail-Katheter aus dem linken Ventrikel, nach vollständiger Freigabe der Lotus-Klappe und nach Abzug des Safari™-Drahtes (Boston Scientific), zeigte sich eine residuale paravalvuläre Insuffizienz. Bei direkter Messung ist ein Gradient über der Aortenklappenprothese nachweisbar. Es zeigt sich in der Röntgenaufnahme keine Taille an der Lotusklappe, was als deutlicher Hinweis für eine zu kleine Prothese zu verstehen ist. Die BSLV der Größe 23 mm wird problemlos durch eine BSLV der Größe 27 mm ersetzt, um dadurch die paravalvulären Leckagen zu beseitigen (PVL).

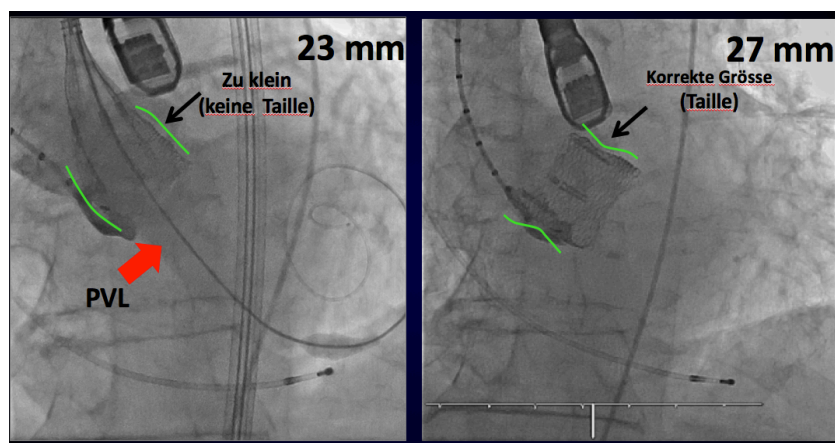


Abbildung 36: Wechsel der BSLV bei PVL

Quelle: Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung

- Rückzug des Einführungsbesteckes und der Schleuse.



Abbildung 37: Rückführung des Applikationssystems

Quelle: Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung.
Modifiziert in Eigenerstellung

- Verschluss der Punktion der A. iliaca externa dextra mit Hilfe der vorgelegten **ProGlide Verschluss-Systeme**.
- Die selektive angiographische Darstellung der rechtsseitigen Becken-Bein-Strombahn zeigt dann regelrechte Verhältnisse.
- Ebenfalls Verschluss der punktierten A. femoralis sinistra unter Zuhilfenahme eines
- **SJM-Angio-Seal-Verschluss-Systems** (Es wird dabei ein bioabsorbierbarer Anker auf der Gefässinnenseite entfaltet und mit einem Faden und Kollagenkleber fixiert).

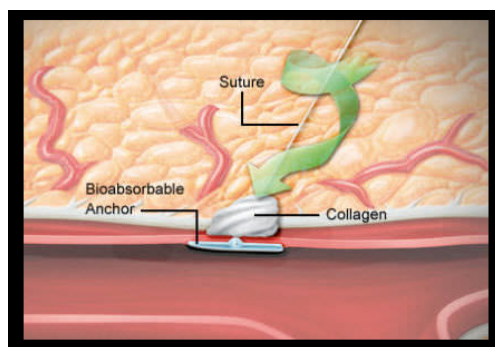


Abbildung 38 : Angio-Seal Verschluss

Quelle: <http://www.medicaexpo.de>. Datum 20.08.2017

Die untenstehende Abbildung zeigt eine Übersicht über alle, während der TAVI angelegten Zugänge, entsprechend dem oben aufgeführten OP-Bericht. Die Zahlen geben die zeitliche Abfolge wieder.

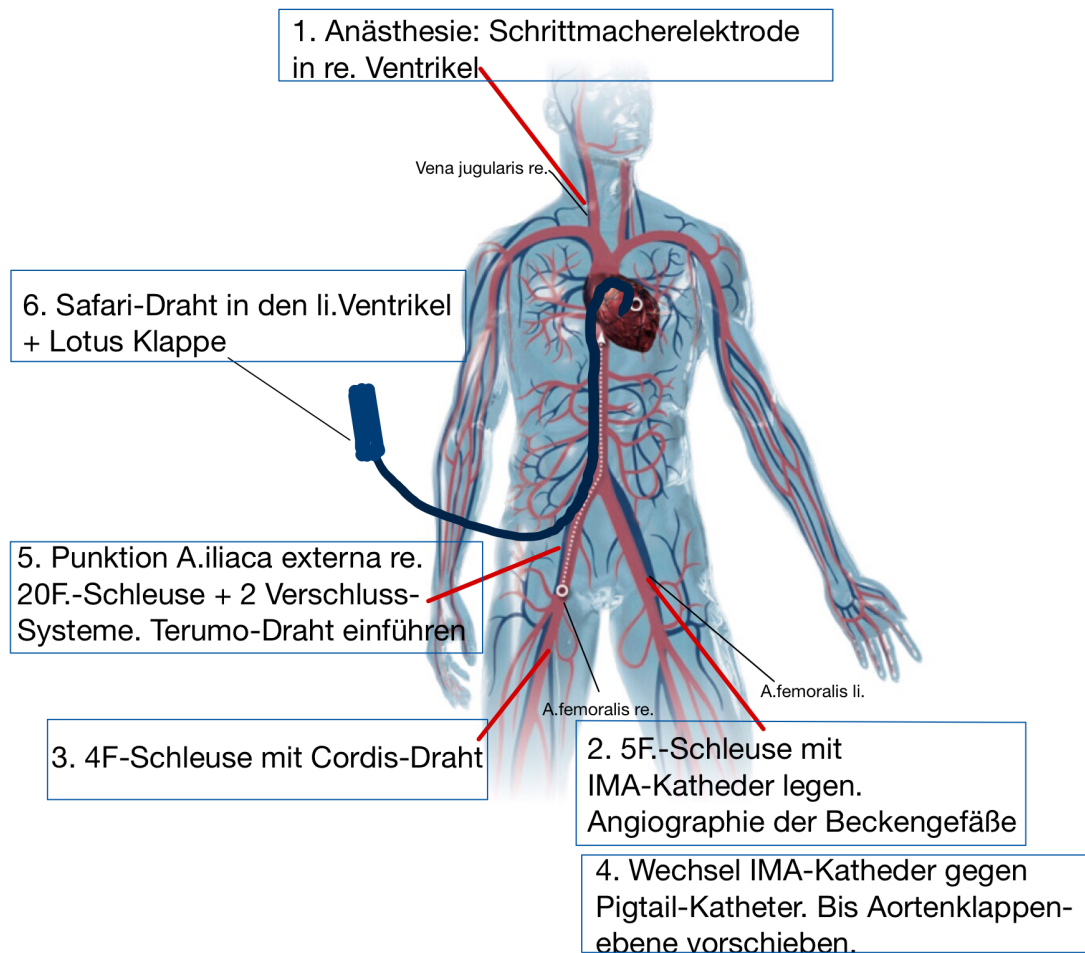


Abbildung 39: Visualisierung der Zugangswege

Quelle: Korpus von Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung. **Modifiziert in
Eigenerstellung**

4 Ergebnisse

Zwischen August 2015 und September 2016 wurde an 65 konsekutiven PatientInnen ein TAVI-Eingriff durchgeführt und eine Lotus-Klappe implantiert. Das Durchschnittsalter betrug $82,0 \pm 5,5$ Jahre, bei den Männern $81,6 \pm 5,7$ und bei den Frauen $83,0 \pm 5,7$ Jahre. Der Anteil der Frauen lag bei 41,5 % ($n = 27$) und der logistische EuroSCORE I betrug 22,9%, der Median 21,2%.

4.1 Präoperative Parameter

Die präoperativ erhobenen Daten geben Aufschluss darüber, welche Probleme oder Risikofaktoren bei den Patienten vor der Operation bestanden haben.

4.1.1 Konstitutionelle präoperative Parameter

Zunächst werden die konstitutionellen, präoperativen Parameter wie Alter, Geschlecht, BMI, Körperoberfläche und Aortenklappenöffnungsfläche aufgezeigt.

4.1.1.1 Altersverteilung

Die unten abgebildete Tabelle und die entsprechende Abbildung zeigen die Altersverteilung bei Frauen und Männern in dem vorliegenden Patientenkollektiv.

Tabelle 20: Altersverteilung

Alter	60-74	75-79	80-84	85-90	91-95	Gesamt
Männer	3	12	13	9	1	38
Frauen	1	7	10	6	3	27
Alle	4	19	23	15	4	65

Es besteht keine Gleichverteilung des Alters. Frauen sind im Durchschnitt eineinhalb Jahre älter und stellen die größte Gruppe der über 90-jährigen. Dies ist in dem unten abgebildeten Säulendiagramm sowie in dem darunter stehenden Box-Plot dargestellt.

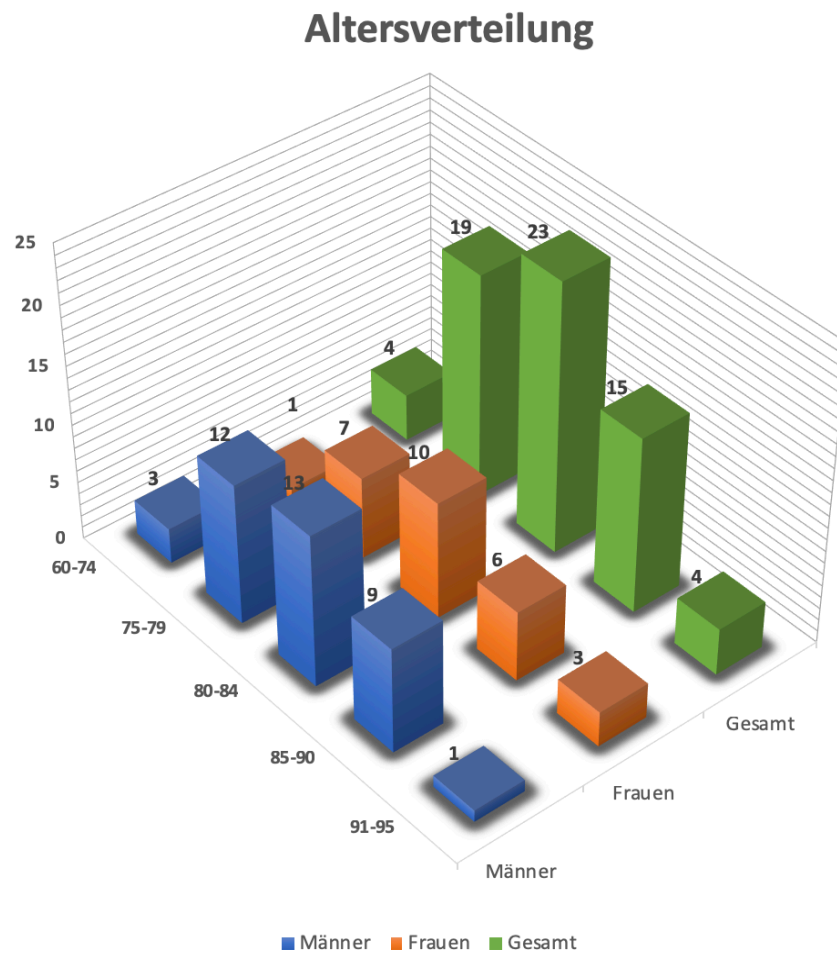


Abbildung 41: Altersverteilung des Patientenkollektivs

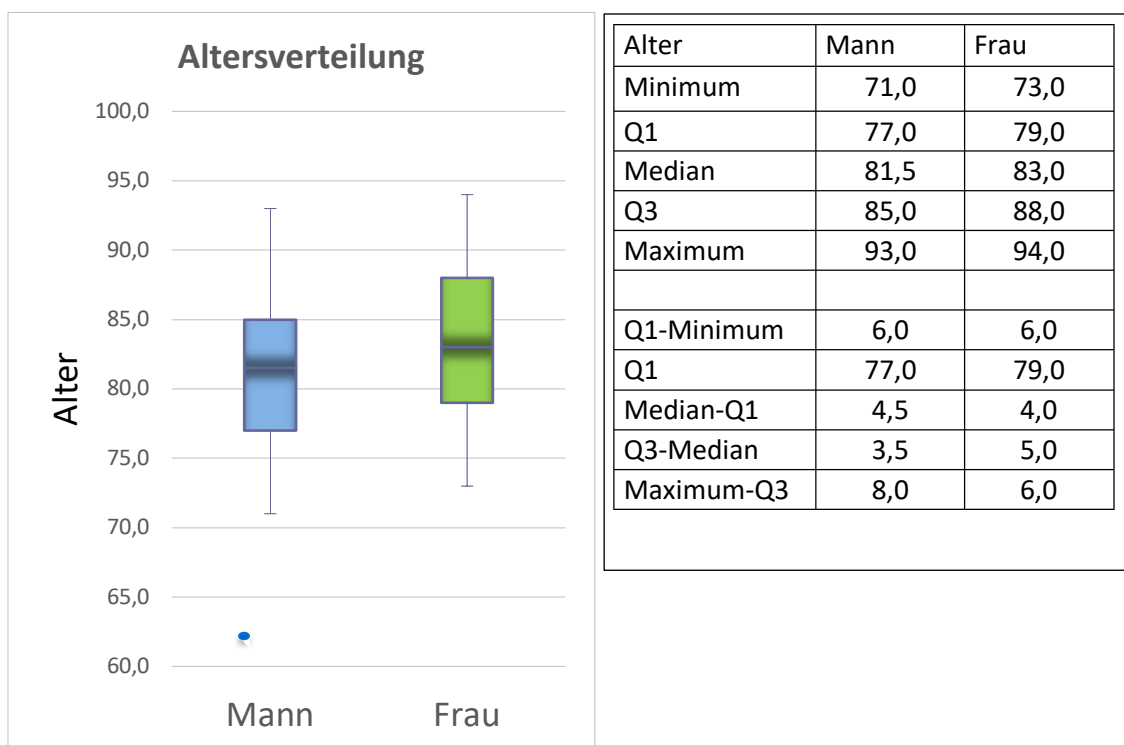


Abbildung 40: Box-Plot Altersverteilung

In der Männergruppe war ein sehr junger Patient mit 64 Jahren. Er wurde aus der Wertetabelle entfernt aber als Punkt im Diagramm eingetragen. Es zeigt sich, dass die Box der Frauen um ca. zwei Jahre in Richtung des höheren Alters verschoben ist. Auch beim Median und ersten Quartil unterscheiden sich Männer und Frauen um zwei Jahre, beim dritten Quartil sogar um drei Jahre. Dieser Unterschied bedeutet, dass Frauen einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei TAV-Implantationen unterliegen.

4.1.1.2 Geschlechtsverteilung

In dem vorliegenden Patientenkollektiv stimmte das zahlenmäßige Verhältnis von Männern zu Frauen nicht mit der Normalbevölkerung überein. Der Frauenanteil lag bei 41,5 Prozent, der Anteil der Männer lag bei annähernd 60 Prozent.

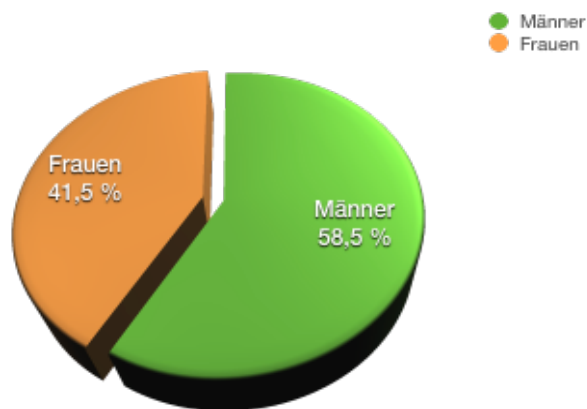
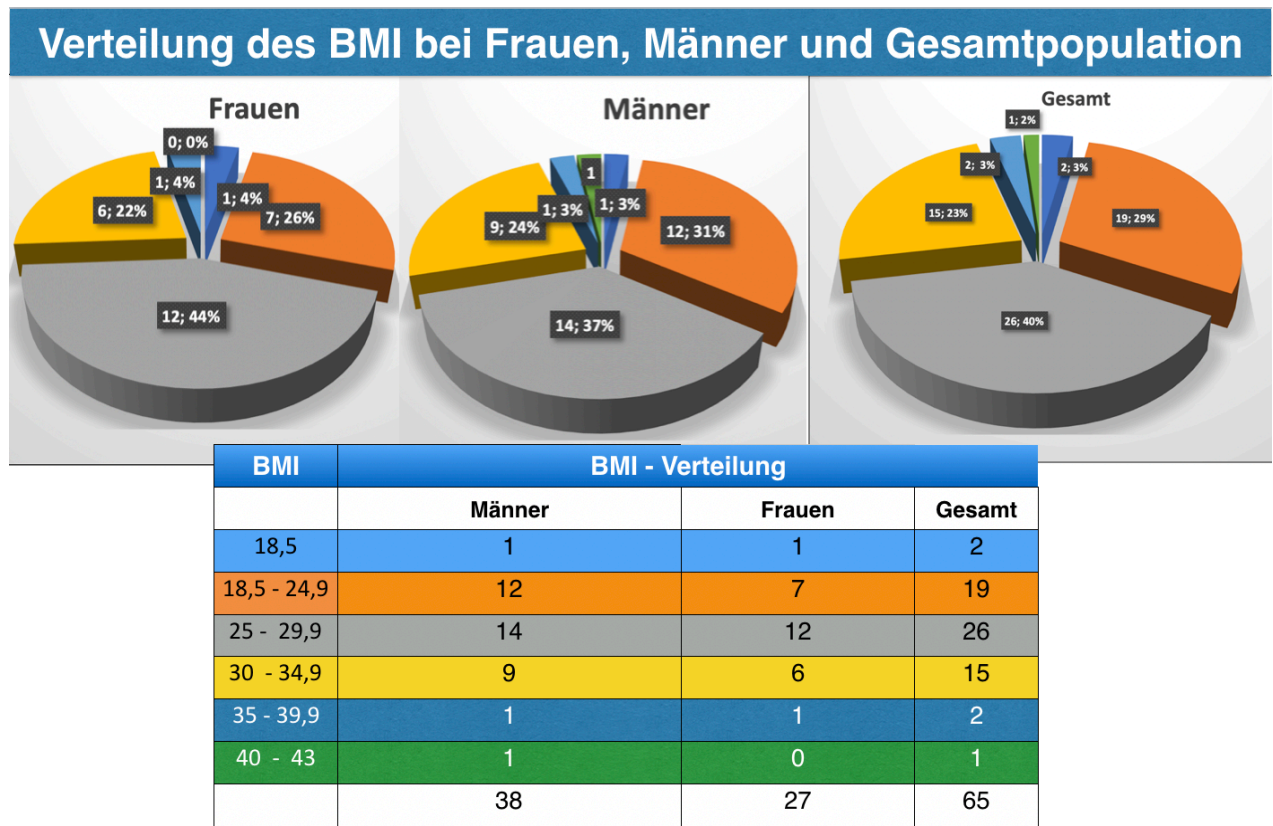


Abbildung 42: Prozentuales Verhältnis: Frauen/Männer

4.1.1.3 Body-Mass-Index (BMI) bei Frauen und Männer

Der BMI ist ein sehr gutes Maß zur Beurteilung des Ernährungsstatus. Aus den erhobenen Daten (Körpergewicht und Körpergröße) wurde der Body-Mass-Index (BMI) errechnet (Formel siehe 3.6.1.1). Ein erhöhter Body-Mass-Index ist für viele kardiovaskuläre Erkrankungen, für die Arteriosklerose sowie für die kalzifizierte Aortenklappenstenose ein bekannter Risikofaktor (Galderisi et al., 2014). Für die Prognose nach TAVI ist aber auch ein niedriger BMI von Bedeutung. In einer Studie von (Sannino 2017) war die Prognose bei einem BMI von < 20 signifikant schlechter als bei einem BMI > 20 .

Insgesamt drei der PatientInnen (zwei Männer, eine Frau) waren im Bereich kleiner 20. Bei einer weiteren Patientin lag der BMI bei 20,7.



Legende: Die Farben der Tabellenzeilen entsprechen den Tortenstücken

Abbildung 43: Häufigkeitsverteilung des BMI

4.1.1.4 Körperoberfläche bei Frauen und Männer

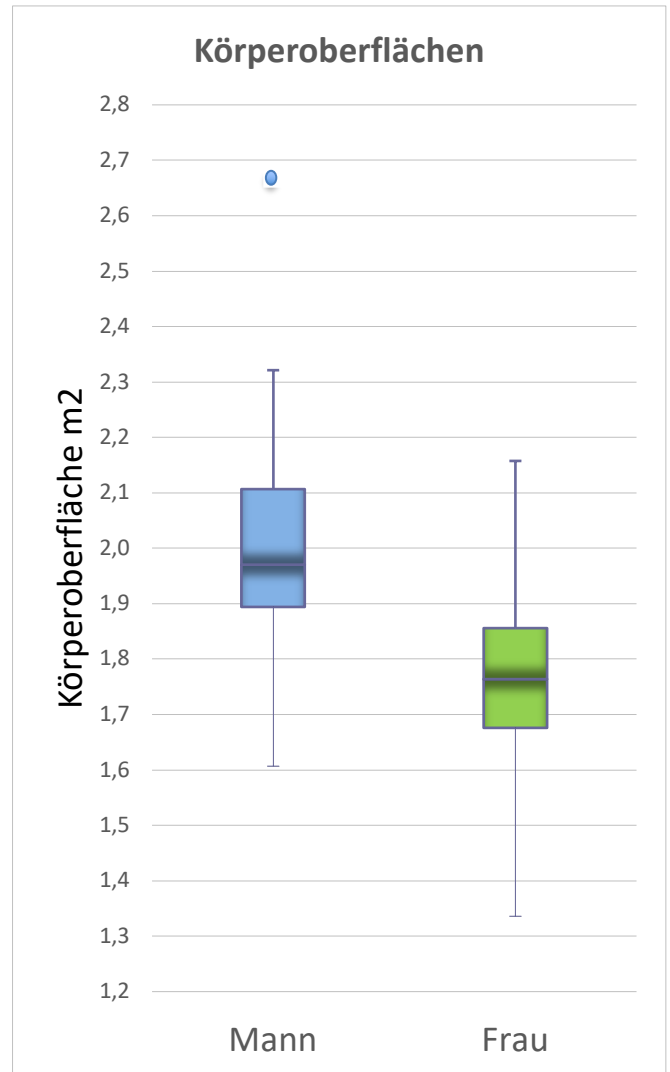
Um zu beurteilen ob eine ausreichende Klappenprothesengröße vorliegt, damit ein Patient Prosthesis Mismatch (PPM) verhindert werden kann, wird in der Regel die indizierte, effektive Aortenklappenöffnungsfläche (IEAKÖF) herangezogen. Aus den Patientendaten wurde die Körperoberfläche (KOF) mithilfe der nachstehenden Formel errechnet.

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = \frac{\sqrt{(\text{Körpergröße [cm]} * \text{Körpergewicht [kg]})}}{3600}$$

Tabelle 21: Signifikante Abweichungen der Körperoberfläche

Körperoberfl.	Frau	Mann
Mittelwert (m ²)	1,77	1,99
Standartabw.(m ²)	± 0,19	± 0,20

Körperoberfl.	Mann	Frau
Minimum	1,6	1,3
Q1	1,9	1,7
Median	2,0	1,8
Q3	2,1	1,9
Maximum	2,3	2,2
Q1-Minimum	0,3	0,3
Q1	1,9	1,7
Median-Q1	0,1	0,1
Q3-Median	0,1	0,1
Maximum-Q3	0,2	0,3

**Abbildung 46: Körperoberfläche nach Geschlechter**

Die mittlere Körperoberfläche betrug bei den Frauen $1,8 \pm 0,19\text{m}^2$. Die Körperoberfläche der männlichen Patienten war dabei signifikant größer, mit $2,0 \pm 0,2\text{m}^2$ ($p < 0,001$) (Abb.45 und Tab. 21).

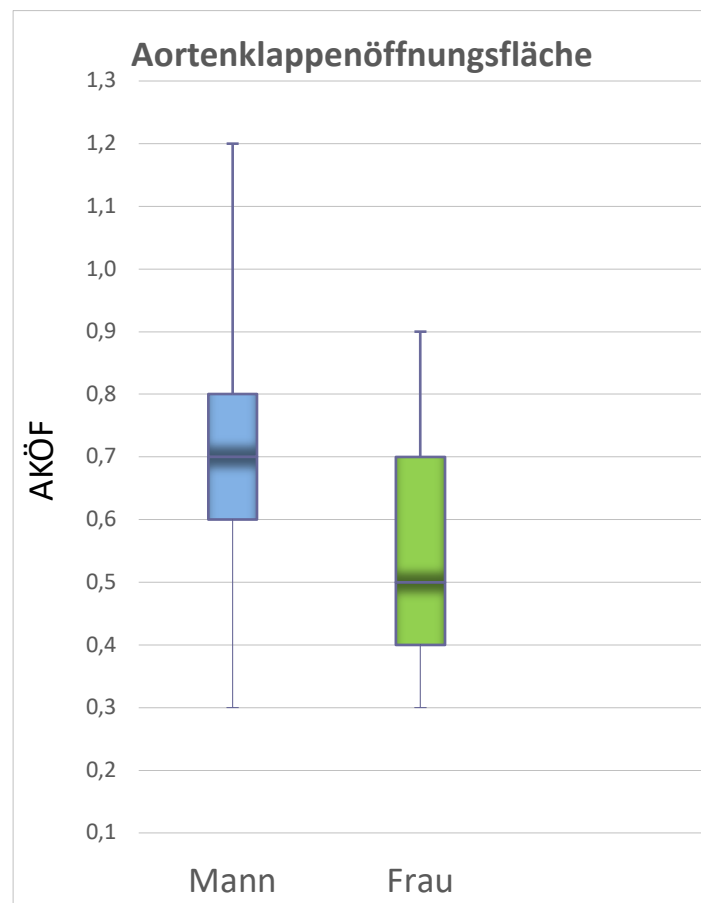
4.1.1.5 Aortenklappenöffnungsfläche bei Frauen und Männern

Die Aortenklappenöffnungsfläche (AKÖF) war bei den von uns behandelten Patienten im Durchschnitt $0,63 \pm 0,22 \text{ cm}^2$, was einer schweren Aortenklappenstenose entspricht. Die Öffnungsflächen bei den weiblichen Patienten waren signifikant kleiner.

Tabelle 22: Signifikante Abweichung der AKÖF

AKÖF	Frau	Mann
Mittelwert (cm ²)	0,54	0,7
Standartabw.(cm ²)	± 0,22	± 0,22

AKÖF	Mann	Frau
Minimum	0,3	0,3
Q1	0,6	0,4
Median	0,7	0,5
Q3	0,8	0,7
Maximum	1,2	0,9
Q1-Minimum	0,3	0,1
Q1	0,6	0,4
Median-Q1	0,1	0,1
Q3-Median	0,1	0,2
Maximum-Q3	0,4	0,2

**Abbildung 44: AKÖF bei Männern und Frauen**

Die mittlere Aortenklappenöffnungsfläche betrug bei den Frauen $0,54 \pm 0,22 \text{ cm}^2$.²Bei den männlichen Patienten war die AKÖF mit $0,7 \pm 0,22 \text{ cm}^2$ signifikant ($p < 0,001$) größer (Abb. 46 und Tab. 22).

Aus klinischer Sicht hat dieser signifikante Unterschied keine oder nur geringe Relevanz, da bei den Frauen, wie oben beschrieben, außer der Aortenklappenöffnungsfläche auch die Körperoberfläche kleiner ist. Entscheidend ist das richtige Verhältnis von Körperoberfläche zu Klappenöffnungsfläche, welches als indizierte, effektive Aortenklappenöffnungsfläche (IEAKÖF) bezeichnet wird. Hier waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen nachweisbar (Siehe auch PPM). In der unten stehenden Tabelle sind weitere, präoperativ erhobene Daten aufgezeigt.

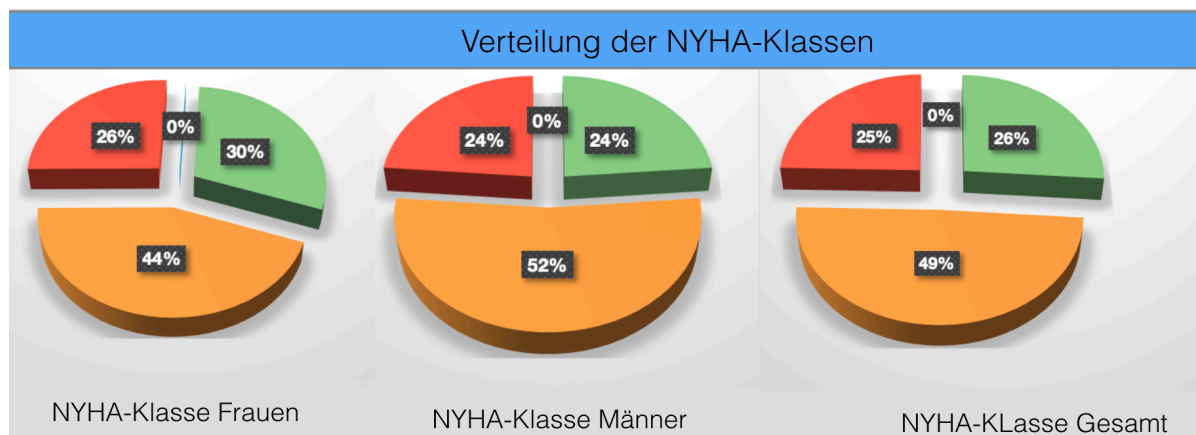
Tabelle 23: Übersicht präoperative Parameter nach VARC 2

Präoperative Parameter nach VARC 2		Patienten (n=65) Mittelwerte $\pm$ SD oder N (%).	
Alter (Jahre)	alle Patienten $82,0 \pm 5,5$	M. $81,6 \pm 5,7$	F. $83,0 \pm 5,7$
Weiblich		27 (41,5)	
Log. EuroSCORE I, %		$22,9 \pm 11,6\#$	Median 21,2
STS-Score			
- Sterblichkeitsrisiko		$3,9 \pm 2,6\#$	Median 4,1
- Morbidität oder Mortalität		$20,9 \pm 8,3\#$	Median 20,5
Gebrechlichkeit (Frailty)		14 (21,5)	
NYHA $\geq$ III		48 (73,8)	
Angina pectoris bei leichter Belastung = CCS III		52 (80,0)	
Diabetes mellitus		17 (26,2)	
Vorheriger zerebrovaskulärer Insult (Schlaganfall)		11 (16,9)	
COPD		17 (26,2)	
Präoperative Dialyse		1 (1,5)	
Kreatinin (mg / dl)		$1,2 \pm 0,9$	
Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 1,5$ mg/dl) davon		11(16,9)	
Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 2,0$ mg/dl)		7(10,8)	
BMI (kg / m ²)		$27,2 \pm 4,6$	
Periphere Arterielle Verschluss Krankheit		5 (7,7)	
Karotisstenose		10(15,4)	
Aneurysma der aufsteigenden Aorta		1 (1,5)	
Porzellanaorta		4 (6,2)	
LVEF (%)		$55,4 \pm 13,6$	
Aortenklappenöffnungsfläche (AKÖF) (cm ²)		$0,63 \pm 0,221$	
OP-Dringlichkeit		10(15,4)	
Implantierter Schrittmacher / AICD		5 (7,7)	
Frühere Herzoperationen*		5 (7,7)	
Endokarditis		0 (0,0)	
Koronare Herzkrankheit		40 (61,5)	
Diffuse Koronare Herzkrankheit		1(1,5)	
Koronare -1- Gefäßkrankheit		13(20,0)	
Koronare -2- Gefäßkrankheit		7 (10,8)	
Koronare -3- Gefäßkrankheit		19 (29,2)	
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte		10 (15,4)	

Präoperative Parameter nach VARC 2	Patienten (n=65) Mittelwerte $\pm$ SD oder N (%).
Kardiogener Schock	14 (21,5)
Vorhofflimmern	16 (24,6)
Pulmonale Hypertonie (> 55 mmHg)	35 (53,8)

Die Werte sind Mittelwerte $\pm$ SD oder N (%). *einschließlich einer degenerierten Aortenklappenbioprothese.
#Bei Euroscore und STS-Score wurde der Median angegeben. Da es sich um Werte einer Ordinalskala ist eine Berechnung der SD nicht erlaubt, allerdings wird dies in vielen Veröffentlichungen praktiziert, deshalb habe ich es wegen der Übersicht angegeben.

Die voranstehende Tabelle belegt, wie schwer die PatientInnen erkrankt waren. Der Society of Thoracic Surgeons Score (STS-Score) wurde per Online-Rechner (<http://riskcalc.sts.org>) bestimmt. Der Median des STS-Score für Morbidität oder Mortalität lag bei 20,5 und der Median für das Sterblichkeitsrisiko lag in unserem Patientenkollektiv bei 4,1. Weitere präoperative Patientenmerkmale sind in Tabelle 23 zusammengefasst. Bei 7,7 % der PatientInnen (n=5) war zuvor eine Herzoperation durchgeführt worden und bei 24,6 % der ProbandInnen (n=16) war Vorhofflimmern vorhanden. Bei der Mehrheit der Patienten (73,8 % der ProbandInnen (n=48) war mit NYHA-Klasse III oder IV eine schwere symptomatische Herzinsuffizienz vorhanden.



NYHA- Klassen	Anz. Ges.	Männer	Frauen
NYHA- I	0	0	0
NYHA- II	17	9	8
NYHA- III	32	20	12
NYHA- IV	16	9	7
Gesamt	65	38	27



Abbildung 45: Häufigkeitsverteilung der NYHA-Klassen

Neben den PatientInnen mit Herzinsuffizienz klagten auch 26,1 % der PatientInnen (n=17), mit COPD über Dyspnoe. Bei 21,5 % der PatientInnen (n=14), imponierte eine ausgeprägte Gebrechlichkeit und Schwäche (Frailty). Mit einer Prävalenz von 78,4 % bei den PatientInnen (n=51) war die Angina pectoris bei leichter Belastung = CCS III eine der häufigsten Beschwerden, über welche die PatientInnen klagten. In unserem Patientenkollektiv hatten 26,2% der PatientInnen (n=17) einen behandelten Diabetes mellitus Typ 2. Einige PatientInnen wurden mit oralen Antidiabetika behandelt, einige mit ICT, entsprechend der Basis/Bolus Behandlung.

Neurologische Störungen im Sinne eines vorher abgelaufenen zerebrovaskulären Insults (Schlaganfall) waren anamnestisch bei 16,9 % PatientInnen (n=11) vorhanden. Eine Arteria carotis interna Stenose (ACI-Stenose) war bei 15,4 % der PatientInnen (n=10) nachgewiesen worden. Eine periphere Arterielle Verschluss-Krankheit (pAVK) bestand bei 7,7 % der PatientInnen (n=5).

Einige PatientInnen hatten in mehreren Gefäßregionen pathologische Veränderungen, es bestanden ACI-Stenosen, zerebrovaskuläre Insulte, pAVK oder KHK nebeneinander. Bei unserer Kohorte waren 23,1% der PatientInnen (n=15) mit mindestens zwei Gefäßregionen betroffen. Schwerste pathologische Veränderungen an drei Gefäßregionen konnten bei 6,2 % der PatientInnen (n=4) aus dieser Subgruppe nachgewiesen werden.

Ein Patient mit schwerer terminaler Niereninsuffizienz war präoperativ schon längere Zeit dialysepflichtig. Aufgrund des hohen Alters war bei 16,9 % der PatientInnen (n=11) eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten $> 1,5$ mg/dl bekannt. Bei 10,8 % der PatientInnen (n=7) aus dieser Gruppe war die Niereninsuffizienz so schwerwiegend, dass der Kreatininwert oberhalb 2,0 mg/dl war. Wegen des erheblich erhöhten Risikos bei vorbestehender, instabiler KHK wurden alle PatientInnen im Vorfeld des Eingriffes mittels Koronarangiographie abgeklärt und bei Bedarf kardiologisch oder kardiochirurgisch behandelt. Eine dringend indizierte Bypassoperation ist eine Kontraindikation zur TAVI. 60 % unserer PatientInnen (n=39) hatten eine koronare Herzkrankheit, die Hälfte davon eine 3-Gefäßerkrankung.

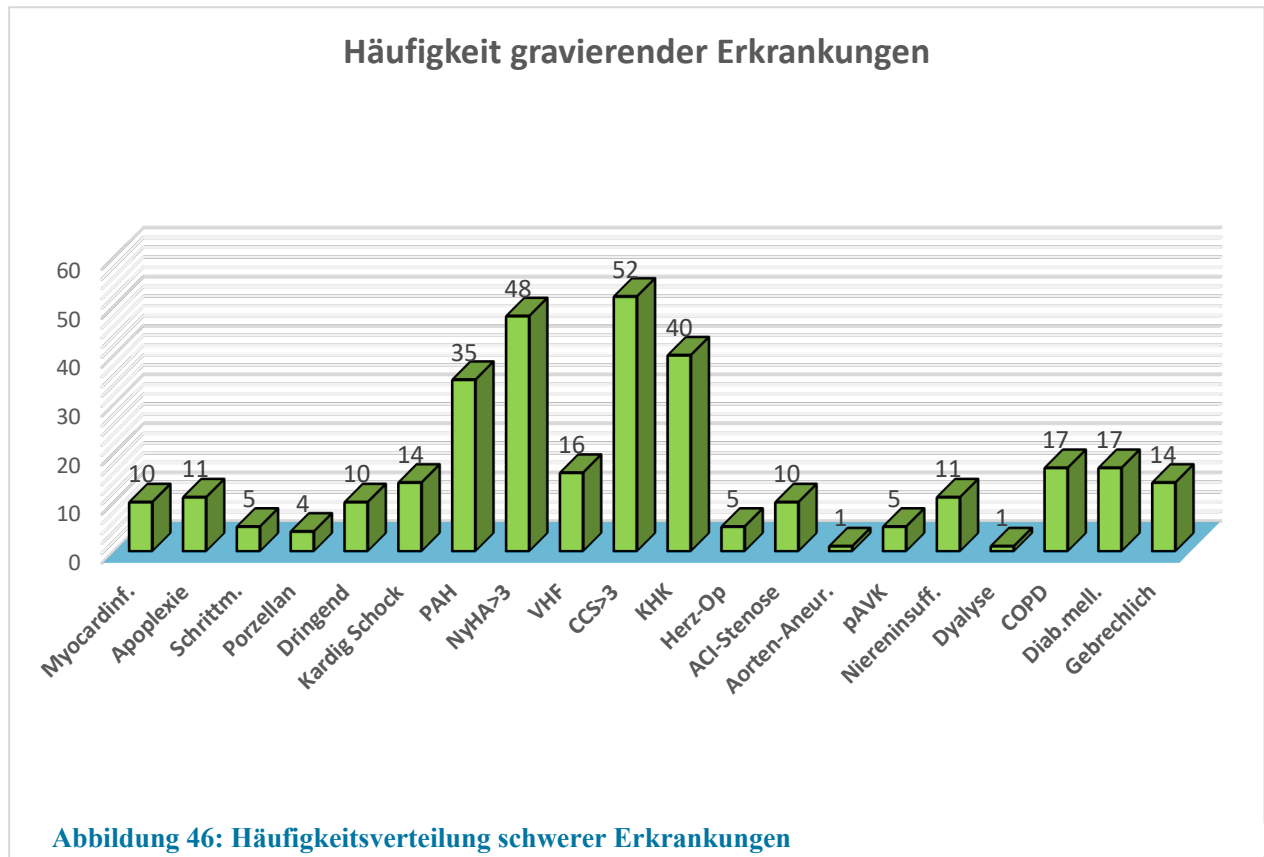
Nahezu jede sechste PatientIn (15,4 %) hat in der Vorgeschichte (n=10) einmal einen Myokardinfarkt erlitten. Präoperativ war bei 21,5 % unserer PatientInnen (n=14) ein kardiogener Schock aufgetreten.

Über die Hälfte (53 %) der PatientInnen (n=35) hatte als schwere Begleiterkrankung eine pulmonale Hypertonie mit einem Anstieg des (invasiv bestimmten) mittleren pulmonal arteriellen Drucks (PAPm) auf > 55 mmHg in Ruhe (Normalwert 14 ± 3 mmHg). Die durchschnittliche LVEF (%) unserer PatientInnen lag bei $55,4 \pm 13,6$.

Ein wichtiger Faktor, der auch in den Risikoscores berücksichtigt wird, ist die Dringlichkeit der Operation. Bei 15,4 % PatientInnen, entsprechend (n=10), wurde der Eingriff aufgrund der nahezu moribunden Patientensituation dringlich durchgeführt.

Einen implantierten Schrittmacher oder AICD hatten 7,7 % unserer PatientInnen (n=5) schon vor dem Eingriff. Die präoperativ durchgeführten Untersuchungen zeigten bei einem Patienten ein Aneurysma der Aorta ascendens (1,5 %).

Eine Porzellanaorta war bei 6,2 % der PatientInnen (n=4) vorhanden. Diese PatientInnen konnten nicht mit einer AKE behandelt werden, da dies, wie zuvor beschrieben, eine Kontraindikation ist. Sie wurden deshalb als TAVI geplant und wegen der massiven Verkalkungen im linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) und im Annulus mit einer BSLV versorgt.



4.2 Intraoperative Parameter

Die intraoperativ dokumentierten Parameter lassen sich hinsichtlich verfahrenstechnischer Merkmale und den sich daraus ergebenden Ereignissen unterscheiden.

4.2.1 Beschreibung der verfahrenstechnischen Parameter

Für 95,4 % der Fälle (n=62) wurde der transfemorale Zugangsweg gewählt. Dies hat den Vorteil, dass das Verfahren in Lokalanästhesie (LA) oder Analgosedierung durchgeführt werden kann. Nur bei 4,6 % der PatientInnen (n=3) war ein transaortaler Zugang notwendig. Eine Analgosedierung mit Lokalanästhesie wurde 35,4 % der Fälle (n=23) Fällen angewendet. In dem hier untersuchten Patientenpool fanden sämtliche verfügbaren Prothesengrößen Anwendung und wurden implantiert. Bei 21,5 % der PatientInnen (n=14) stellte sich der Annulus für eine Prothese der Größe

23 mm passend dar. In 3,1 % der Fälle (n=2) zeigte sich eine Aortenklappensuffizienz direkt nach der Freisetzung, so dass auf das nächst größere Modell gewechselt und dieses passend eingesetzt wurde. Dadurch wurden 18,5 % der PatientInnen (n=12) mit der Größe 23 mm versorgt und $8 + 2 = 10$ Patientinnen (15,4 %) mit der 25 mm BSLV. Die Größe 25 mm erhielten 18,5 % der Männer (n=12), so dass die BSLV 25 mm insgesamt 22 Mal in unserem Patientengut (33,8 %) implantiert wurde. Prothesen der Größe 27 mm erhielten 47,7 % der PatientInnen (n=31), 7,7 % davon wurden bei Frauen (n=5) und 40,0 % bei Männern (n=26) implantiert. Da bei 3,1 % der PatientInnen Fälle (n=2) zunächst eine zu kleine Prothese eingesetzt und anschließend durch eine größere Prothese ersetzt wurde, sind für 65 Patienten insgesamt 67 Prothesen verwendet worden.

4.2.2 Intraoperative konsekutive Ereignisse

Im Durchschnitt dauerte ein TAVI-Eingriff $89,6 \pm 79,7$ Minuten. Die Implantation einer Aortenklappenprothese über den transfemorale Zugang benötigte im Schnitt $82,4 \pm 69,4$ Minuten. Die drei transaortal eingebrachten Prothesen benötigten 183, 234 und 409 Minuten.

Die Röntgen-Durchleuchtungszeit lag im Schnitt bei $20,0 \pm 10,7$ Minuten.

Die Verwendung von Kontrastmittel ist meist abhängig von der Dauer und den Schwierigkeiten eines Eingriffs. Die durchschnittliche Kontrastmittelmenge in der Studienpopulation war 213 ± 123 ml Standardabweichung. Der Median lag bei 180 ml. Die Kontrastmittelgabe war bei PatientInnen, die innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstorben waren, mit $288 \text{ ml} \pm 159 \text{ ml}$ Standardabweichung und einem Median von 275 ml statistisch signifikant erhöht.

Die Box-Plot-Darstellung zeigt sehr eindrücklich, wie bei den verstorbenen Patienten die komplette Box und der Median nach oben, zu höheren Kontrastmittelmengen verschoben ist.

Kontrast. ml.	Patient	Verst.
Minimum	83,0	83,0
Q1	131,3	185,0
Median	180,0	275,0
Q3	250,0	304,0
Maximum	688,0	607,0
Q1-Minimum	48,3	102,0
Q1	131,3	185,0
Median-Q1	48,8	90,0
Q3-Median	70,0	29,0
Maximum-Q3	438,0	303,0

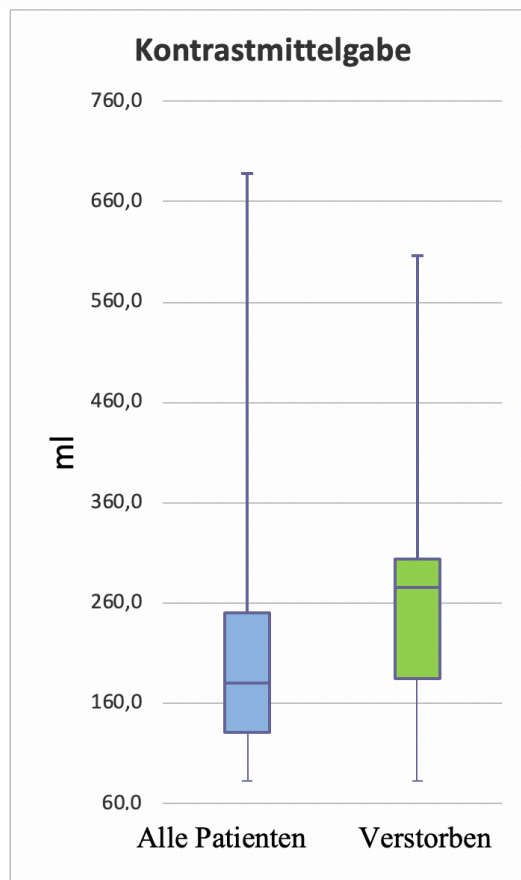


Abbildung 47: Signifikant erhöhte Kontrastmittelgabe bei den Verstorbenen

Zum Zeitpunkt der Untersuchung war die Helios Klinik in Karlsruhe eines der ersten Häuser, das bei RisikopatientInnen einen zerebralen Embolieschutz verwendeten. Ein erhöhtes Risiko besteht bei schweren Verkalkungen oder flottierenden Strukturen auf der nativen Aortenklappe, in der Aorta sowie beim Nachweis von Thromben im linken Ventrikel oder linksatrialem Herzohr. Für die betroffenen 4,6 % PatientInnen (n=3) wurde das Claret Sentinel™ Cerebral Protection System (Claret Medical Inc., Santa Rosa, Kalifornien, USA) verwendet. Bei diesen PatientInnen trat auch keine zerebrale Embolie auf. Eine Ballonvalvuloplastie vor dem Einsetzen ist bei der Lotusklappe wegen der besonderen mechanischen Eigenschaften nur gelegentlich notwendig. Dieses Verfahren ist ein zusätzlicher Indikator dafür, ob die gewählte Prothesengröße passen wird. Nur bei 18,5 % der Eingriffe (n=12) wurde eine BAV durchgeführt. Bei den übrigen 81,5 % der Eingriffe (n=53) konnte auf eine, für die PatientInnen riskante BAV mit schneller ventrikulärer Stimulation (rapid pacing) verzichtet werden. Nach der Implantation war bei einem Patienten eine Ballonaorto-valvuloplastie zur Beseitigung einer PVL indiziert.

Tabelle 24: Parameter der TAV-Implantation nach VARC 2

Parameter der TAV-Implantation nach VARC 2		Patienten (n=65) Mittelwerte $\pm$ SD oder N (%).	
Prothesengröße (mm)	F. ♀	M. ♂	Gesamt (n=67)
- 23	14 (20,9) -2 = 12 (17,9) alle F	0	14 (20,9)
- 25	8+2=10 (14,9)	12 (17,9)	22 (32,8)
- 27	5 (7,5)	26 (38,7)	31(46,2)
Lokalanästhesie / Analgosedierung		23 (35,4)	
Dauer des Eingriffs (min)		89,6 $\pm$ 79,7	
- Transfemoral (min)		82,4 $\pm$ 69,4	
- Transaortal (min)		183, 234; 409	
Röntgen-Durchleuchtungszeit (min)		20,0 $\pm$ 10,7	
Kontrastmittel (ml)		202 $\pm$ 112	
Zerebraler Embolieschutz ^a		3 (4,6)	
Pre- Ballonaortoavuloplastie		12 (18,5)	
Post-Ballonaortoavuloplastie		1 (1,5)	

4.2.3 Perioperative Ergebnisse

Die perioperativen Ergebnisse beziehen sich auf Ereignisse und Komplikationen, die direkt mit den Prothesen und der Implantation zusammenhängen. Einige Ereignisse werden bei der frühen Sicherheit und bei dem Sicherheitsendpunkt nach einem Jahr noch einmal erwähnt.

4.2.3.1 Perioperative Ergebnisse Device-Bezogen

Der Peak-to-Peak-Gradient lag durchschnittlich bei $3,5 \pm 4,2$ mmHg. Dieser wird sofort nach der Freisetzung der BSLV durch einen Pigtail-Katheter aus dem linken Ventrikel, direkt über der Lotusklappe invasiv gemessen. Allerdings wurden die Werte eines Patienten mit intraoperativ kritischer Verschlechterung seines LVOT-Gradienten (> 150 mmHg Spitze) nicht miteingerechnet.

Ein 87-jähriger Mann mit einer degenerierten, stentlosen 25 mm SORIN Solo Bioprothese erhielt als Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Implantation (ViV-TAVI)

eine 27 mm Lotus Prothese. Dabei kam es, durch einen Klappenanteil der alten Prothese, zu einem Verschluss des linken Hauptstammes. Diese äußerst kritische Situation konnte ohne kardiopulmonalen Bypass, durch sofortiges Stenting des Hauptstammes mit einem 4 × 18 mm DE-Stent (Conzelmann, et al., 2017) (Conzelmann et al., 2016) bewältigt werden. Zwei PatientInnen waren ursprünglich für eine Lotus-Prothese der Größe 23 mm vorgesehen, allerdings zeigte sich nach Freisetzung der Prothese eine nicht tolerable Aorteninsuffizienz, die nach der problemlosen Rückführung und dem Einsetzen einer 25-mm-Prothese völlig beseitigt war.

Die kontrolliert, mechanisch ausgelöste Klappe kann auch nach der endgültigen Platzierung im Bulbus aortae neu positioniert werden, um eine optimale Klappenposition zu erreichen. Gegebenenfalls kann sie auch vollständig entfernt werden. Aus diesem Grund konnten in unserem Patientenkollektiv Klappenembolisierungen oder Fehlpositionierungen der Klappenprothese verhindert werden. Erfreulicherweise sind auch keine gravierenden Komplikationen, wie Ventrikelperforation oder Herzbeutel-tamponade, eingetreten. Es musste auch keine TAV-in-TAV-Implantation durchgeführt werden. Die Umstellung auf eine Operation am offenen Herzen während des TAVI-Verfahrens war in 3,1 % der Fälle (n=2), gemäß VARC-2 (Kappetein et al., 2013), erforderlich. Der erste Fall betrifft eine 84-jährige Frau, bei der ein Wechsel vom transfemorale zum transaortalen Zugang notwendig war, da die Schleuse aufgrund massiver Kalzifikationen nicht verschoben werden konnte. Zusätzlich war die primär ausgewählte Prothese (23 mm) zu klein und wurde daher aus dem Annulus zurückgeführt. Eine größere Lotus-Klappe (25 mm) ergab ein gutes Ergebnis. Die Patientin verstarb jedoch zwei Tage nach dem Eingriff an einem fulminanten Multiorganversagen (MOF⁴⁰). Der zweite Fall betrifft eine 79-jährige Frau mit bikuspidaler Aortenklappe, die von einer intra-prozeduralen, akuten Aortendissektion Typ A (AADA), nach Implantation einer 23-mm-Lotus-Klappe, ereilt wurde (Tabelle). Die Patientin wurde sofort offen-herzchirurgisch an der Aorta in tiefem hypothermischen Kreislaufstillstand operiert und mit einem 21 mm biologischen Conduit (BIOCONDUITTM, BioIntegral Surgical, Mississauga, ON, Kanada) sowie einem RCA-Bypass versorgt. Eine Ruptur der Vena cava inferior konnte nur schwer kontrolliert werden. Während der Wiedererwärmung kam es zu einer disseminierten in-

⁴⁰ siehe Abkürzungsverzeichnis

travasalen Koagulopathie (DIC). Die Patientin verstarb intraoperativ im Rahmen des hämorrhagischen Schocks.

4.2.3.2 VARC 2 Komplikation: Perioperative Blutung

Blutungen werden nach dem „Bleeding Academic Research Consortium“ (BARC) in die drei Schweregrade „lebensbedrohlich“, „minor“ und „major“ eingeteilt. Klinisch relevante Blutungen mussten bei 13,8 % der PatientInnen (n=9) behandelt werden. Davon entsprachen 6,2 % der Fälle (n=4) den Kriterien für minor und erhielten weniger als zwei EK's. Eine Majorblutung wurde bei 1,5 % der PatientInnen (n=1) diagnostiziert. Im Rahmen von lebensbedrohlichen Blutungen verstarben 6,2 % der PatientInnen (n=4 (die vier tödlichen Aortenverletzungen).

4.2.3.3 VARC 2 Komplikation: Gefäßkomplikationen peri-interventionell

Gefäßbedingte Komplikationen der Zugangswege werden, ähnlich wie Blutungen, in major und minor unterteilt. Gefäßkomplikationen mit nachfolgendem Tod sind immer Major-Komplikationen. Ebenso werden intrathorakale Aortendissektionen, ungeplante Interventionen oder Operationen, irreversible Endorganschäden, Amputationen sowie Blutungen mit mehr als vier EK's als Major-Komplikationen bezeichnet. Vaskuläre Komplikationen gemäß VARC-2 traten bei insgesamt 12,3 % der PatientInnen (n=8). In unserer Studie erlitten 4,6 % der PatientInnen (n=3), vaskuläre Zugangs-komplikationen vom Typ minor, mit geringen aber klinisch relevanten Blutungen. Bei 1,5 % der PatientInnen (n=1) erfolgte eine Stentgraft-Implantation (Gefäßprothese) in die Iliakalarterien, ein Patient benötigte eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und ein Patient wurde gefäßchirurgisch versorgt.

Major vaskuläre Komplikationen traten bei 7,7 % der Fälle (n=5) auf, darunter 6,2 % tödliche Aortenverletzungen (n=4). Davon hatten 4,6 % eine akute Aortendissektion (n=3) vom Typ AADA. Eine Ruptur des Aortenbogens erlitt 1,5 % der PatientInnen (n=1). Aufgrund der Gefäßkomplikationen verstarben 3,1 % der PatientInnen (n=2) intraoperativ. Die detaillierte Darstellung folgt ab dem Kapitel 4.3.1.6 sowie bei den Falldarstellungen.

Tabelle 25: Perioperative Parameter nach VARC 2

Peri-Operative Parameter nach VARC 2	Patienten (n=65) Mittelwerte ± SD oder N (%).
Klappe in Klappen-Implantation	1 (1,5)
Änderung der Prothesengröße während des Verfahrens	2 (3,1)
Fehlpositionierung der Klappenprothese	0
TAV-in-TAV-Implantation	0
Ventrikelperforation	0
Herztamponade	0
Koronarostien-Verschluss	1 (1,5)
Peak-to-Peak-Gradient (mmHg) ^b	3,5 ± 4,2
Umstellung auf offene Chirurgie	2 (3,1)
Blutungen	9 (13,8)
- lebensbedrohlich	4 (6,2)
- Major	1 (1,5)
- Minor	4 (6,2)
Vaskuläre Zugangskomplikationen - Minor	3 (4,6)
- PTA, keine größeren Blutungen	1 (1,5)
- Stentgraft, keine größeren Blutungen	1 (1,5)
- Chirurgie, keine größeren Blutungen	1 (1,5)
Vaskuläre Zugangskomplikationen - Major	5 (7,7)
- Aortendissektion	3 (4,6)
- Bogenperforation	1 (1,5)
- PTA, starke Blutung	1 (1,5)
- Chirurgie, starke Blutung*bei Aortendissektion	1 (1,5)*
Intraoperative Mortalität^c	2 (3,1)

Die Werte sind Mittelwerte ± SD oder N (%) c Siehe auch Tabelle unten

4.3 Postoperative Parameter

Die postoperativ für das Studienprotokoll erhobenen Parameter sind übersichtlich in Tabelle 26 aufgeführt.

Tabelle 26: Patientendaten postoperativ

Postoperativ erhobene Parameter					
OP-Datum	Op-Gruppe	HLM	Op-Dauer	Operateur	Operateur 2
Op-Beschr.	AK-Verf.	AK-Typ	AK-Durchm	Porzellan-Aor	Al. post Op
Apopl.	Apopl Rank	HerzRhyt	SM bei E	Defi bei E	Infekt post
beatmet post	Kontrastmittel	Dialyse	Low Output	Neuro Def. post	Krea Post
Kardio.Schock	Myocardinfarkt	ICU ⁴¹ - Dauer	Reanim. post	Rethorax.	EK
FFP	TK	Entlassung	Entl. Grund	Todesdatum	Todesursache

Im Durchschnitt dauerte der Krankenhausaufenthalt bei unseren Patienten 11,2 Tage, $\pm 4,6$ Tage.

4.3.1 Die VARC 2-Kriterien

Die postoperativen, mittel- bis langfristigen Ergebnisse sind entsprechend der VARC-Kriterien in den unterschiedlichen Kategorien beschrieben. Entsprechend eingetragen sind die definierten, kombinierten Endpunkte erfolgreicher Prothesenimplantation sowie die frühen Sicherheitsendpunkte innerhalb von 30 Tagen und die kombinierten Endpunkte des therapeutischen Ansprechens innerhalb des ersten Jahres (Leon et al., 2011).

4.3.1.1 Device-Erfolg: Die erfolgreiche Klappenimplantation

Der Device-Erfolg (Leon et al., 2011) besteht aus einem erfolgreichen vaskulären Zugang, der richtigen Lage und Funktion der implantierten Klappenprothese ohne Beeinträchtigungen regionaler anatomischer Strukturen sowie die komplette und kom-

⁴¹ siehe Abkürzungsverzeichnis

plikationslose Rückführung der Implantationsinstrumente. Dies konnte bei 93,8 % der PatientInnen (n=61) erreicht werden.

4.3.1.2 VARC 2 Komplikation: Mortalität

Die Intraoperative Mortalität in unserem Studienkollektiv lag bei 3,1 % der Fälle (n=2). Eine Patientin erlag noch intraoperativ den Folgen einer Aortenbogenruptur. Dieses Ereignis trat direkt im Anschluß an die Katheterpassage durch den Aortenbogen auf. Eine zweite Patientin verstarb infolge einer sich fulminant entwickelnden AADA. Die Komplikation trat direkt nach dem Freisetzen der Lotus-Prothese im Anulus auf.

Die Mortalität im weiteren Verlauf der Studie wird weiter unten detailliert beschrieben.

4.3.1.3 VARC 2 Komplikation: Myokardinfarkt

Bei unserer Untersuchung war bei 4,6 % der PatientInnen (n=3) ein periprozeduraler Myokardinfarkt (innerhalb von 72 Stunden nach dem Eingriff) nachweisbar. Entsprechend den Empfehlungen wurden myokardiale Biomarker, präprozedural sowie zwölf, 24 und 72 Stunden post interventionem untersucht. Ein signifikanter Anstieg dieser myokardialen Biomarker wurde dokumentiert. Entsprechend der Literatur ist er assoziiert mit einem schlechten Ergebnis. In unserer Studie ist allerdings kein Patient an einem Myokardinfarkt verstorben.

4.3.1.4 VARC 2 Komplikation: Schlaganfall

Die Komplikation „Schlaganfall“ ist nach VARC 2 in drei verschiedene Schweregrade eingeteilt.

Bei einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) sind alle Symptome innerhalb von 24 Stunden vorüber und die Bildgebung zeigt keine pathologischen Veränderungen.

Die Kategorie „minor“ bedeutet weniger als zwei Punkte im modifizierten Rankin Score (Siehe Tabelle S. 69). Ein schwerwiegendes zerebrales Ereignis mit mehr als drei Punkten zählt als Schlaganfall der Kategorie „major“ (Rankin 3). Dies trat bei 7,7 % der PatientInnen (n=5) auf. Die Untersuchung fand postprozedural sowie am 30. und 90. Tag statt. Minor- und TIA-Ereignisse traten nicht auf. Die Patienten mit Apop-

lexie hatten auch weitere Endpunkte. Drei Patientinnen verstarben im Rahmen anderer Komplikationen.

Wir verwenden bei 4,6 % der RisikopatientInnen (n=3) das Claret Sentinel™ Cerebral Protection System (Claret Medical Inc., Santa Rosa, Kalifornien, USA). Bei diesen PatientInnen traten keine zerebralen Embolien auf.

4.3.1.5 VARC 2 Komplikation: Akutes Nierenversagen 2. und 3. Grades

Eine Nierenschädigung ersten Grades bedeutet einen Anstieg des Serumkreatinins auf 150 bis 199 %, eine Erhöhung von 0,3 mg / dl oder eine Urinausscheidung von weniger als 0,5 ml / kg / h für mehr als sechs aber weniger als zwölf Stunden (Mehta et al., 2007). Diese Kriterien waren bei 23,1 % der PatientInnen (n=15) erfüllt. Bei 4,6 % der PatientInnen (n=3) stieg der Kreatininspiegel um mehr als das Doppelte an, was einer Nierenschädigung zweiten Grades entspricht.

Keine PatientIn benötigte eine Nierenersatztherapie, auch Nierenversagen dritten Grades trat bei keiner PatientIn auf.

4.3.1.6 VARC 2 Komplikation: Gefäßzugangskomplikationen, AADA.

Komplikationen der Zugangswege werden als „major“ oder „minor“ klassifiziert. Gefäßkomplikationen mit Todesfolge, intrathorakale Aortendissektionen, ungeplante Interventionen, Operationen, irreversible Endorganschäden oder Amputationen sowie Blutungen die mehr als vier EK's benötigten, werden als Majorkomplikationen bezeichnet. Bei insgesamt 12,3 % der PatientInnen (n=8) traten vaskuläre Zugangskomplikationen gemäß VARC 2 auf.

Minorzugangskomplikationen mit geringen aber klinisch relevanten Blutungen ereigneten sich bei 4,6 % der PatientInnen (n=3). Eine Stentgraft-Implantation (Gefäßprothese) in die Iliakalarterien musste bei 1,5 % der PatientInnen (n=1) durchgeführt werden. Nachdem die eingelegte Schleuse wegen massiver Kalzifikationen nicht zu verschieben war, benötigten wir bei 1,5 % der Fälle (n=1) eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA). Eine gefäßchirurgische Versorgung war bei 1,5 % der Fälle (n=1) notwendig .

In unserem speziellen, hochselektionierten Patientenkollektiv traten ungewöhnlich häufig und gravierende, gefäßbedingte Komplikationen der Zugangswege vom Typ major auf. Peri-interventionell an diesen schwerwiegenden, vaskulären Komplikationen verstarben 7,7 % der PatientInnen (n=5). Die Ruptur des Aortenbogens tritt bei 1,5 % der Fälle (n=1) auf. Eine akute Aortendissektion Typ A führte bei 4,6 % der PatientInnen (n=3) zum Tod. Davon verstarben 3,1 % der PatientInnen (n=2) intraoperativ, eine weitere PatientIn entsprechend 1,5 % verstarb im Verlauf von zwei Tagen postoperativ (n=1).

Eine 94-jährige Patientin wurde von transfemoral mit einer 23-mm-Lotus-Klappe versorgt. Während des Instrumentendurchganges durch den ungewöhnlich verformten „Gotischen“ Aortenbogen kam es zu einer Ruptur des Aortenbogens. Die Patientin verstarb sehr rasch in tabula.

Bei einer 79-jährigen Frau mit bikuspidaler Aortenklappe, die an dieser intra-prozeduralen AADA nach Implantation einer 23 mm Lotus Klappe litt, wurde die Aorta ascendens unverzüglich kardiochirurgisch mithilfe der Herz-Lungen-Maschine mit einem 21 mm biologischen, klappentragenden Conduit (BIOCONDUIT™, BioIntegral Surgical, Mississauga, ON, Kanada) und einem RCA-Bypass in tiefem hypothermischen Kreislaufstillstand versorgt. Eine Ruptur der Vena cava inferior führte zu weiteren Blutverlusten. Während der Wiedererwärmung kam es zur disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) und anschließend zu einem tödlichen hämorrhagischen Schock.

Eine 88-jährige kachektische Patientin ohne vorbestehende, auffällige Aortenanatomie erlitt nach erfolgreicher Implantation einer 23-mm-Lotusklappe eine AADA mit Ursprung im Bereich des rechten Koronarostiums. Die Patientin war zunächst stabil ohne Zeichen einer kardialen Ischämie. Aufgrund des hohen Alters entschied man sich gegen eine operative Versorgung. Im weiteren Verlauf bildete sich dann doch eine rechtskardiale Ischämie mit einem letalen Rechtsherzversagen aus.

Bei den Voruntersuchungen war bei einem 85-jährigen Patient ein Knick von etwa 90° in der Aorta descendens aufgefallen. Im Anschluss an eine erfolgreiche TAVI mit

einer 27 mm Lotus Klappe trat eine Dissektion der Aorta descendens (AADB⁴²) sowie beider Iliakalarterien auf. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine retrograde AADA.

Werden die oben beschriebenen Majorkomplikationen der Aorta herausgerechnet, trat nur die unten angeführte Majorkomplikation der Zugangswege 1,5 % der PatientInnen (n=1) auf.

Aufgrund massiver Kalzifikationen am Zugangsgefäß konnte die Schleuse nicht vorgeschoben werden. Deshalb war bei der 84-jährigen Frau ein Wechsel vom transfemorale zum transaortalen Zugang notwendig. Die primär ausgewählte 23 mm Prothese wurde durch eine größere 25 mm Lotus Klappe ersetzt. Die Patientin verstarb zwei Tage später an einem fulminanten MOF.

Weitere Details zu diesen schwerwiegenden Gefäßkomplikationen sind in der Tabelle „Postoperative Parameter nach VARC 2“ dargestellt.

4.3.1.7 VARC 2 Komplikation: Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien

Wegen der anatomischen Nähe zum kardialen Reizleitungssystem ist bei der Implantation einer Aortenklappenprothese eine Beeinträchtigung der Reizleitung häufig. Einige Zugangsverfahren und/oder Klappenprothesenmodelle haben eine deutlich erhöhte, periprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit (Schymik et al., 2015) (van der Boon et al., 2013). Es bestanden problematische anatomische Verhältnisse mit Verkalkungsstrukturen, die teilweise bis hinein in den Ventrikel bis ins LVOT reichten. Außerdem bestanden ausgeprägte Kalzifikationen im Annulusbereich, die auch die Prothese, das IVS, den AV-Knoten und den Linken Tawara-Schenkel erreichten. Dies soll die untenstehende Abbildung veranschaulichen.

⁴² Abkürzungsverzeichnis

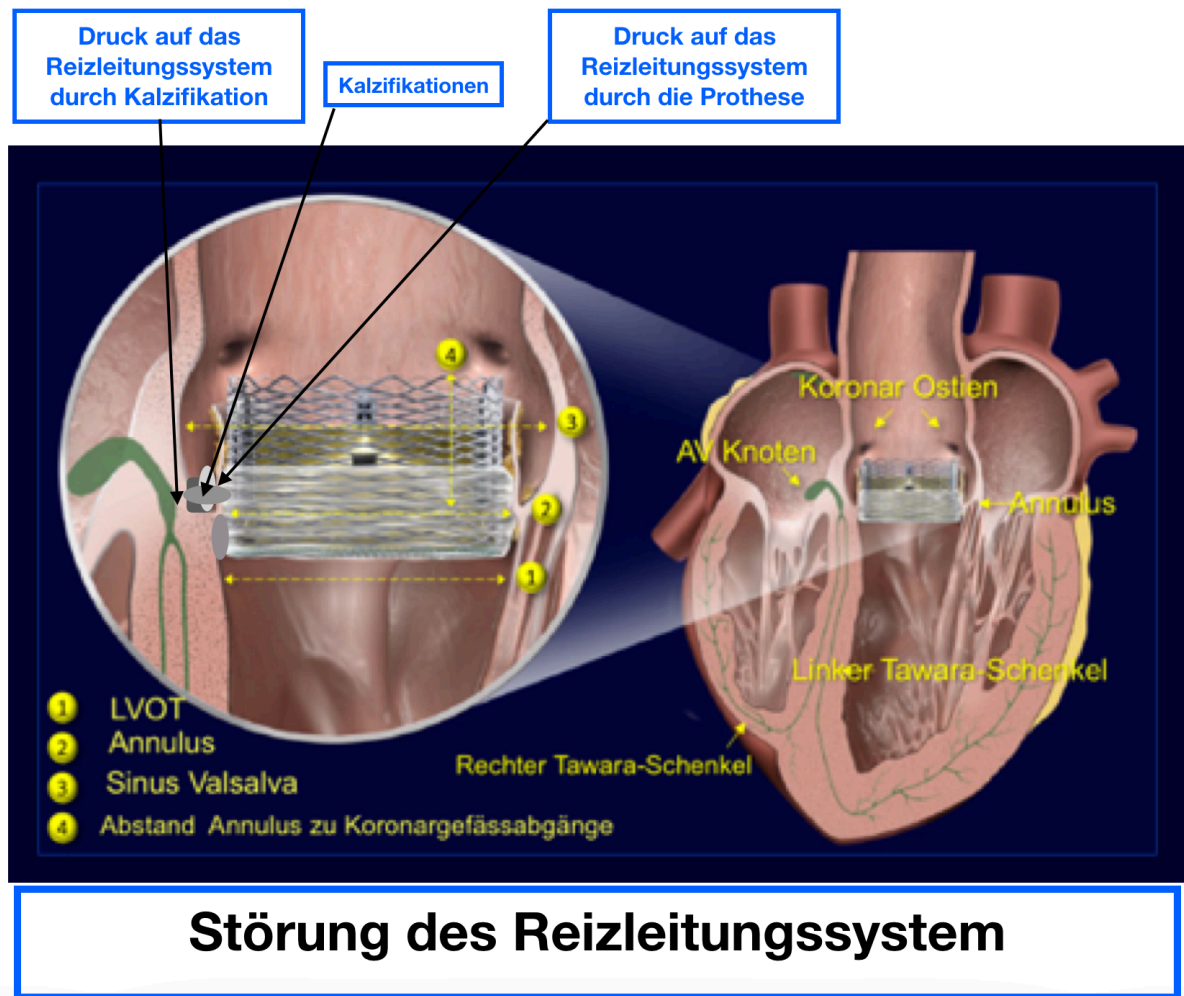


Abbildung 48: Beziehung Prothese zum Reizleitungssystem

Quelle: Bildmaterial von Boston Scientific mit freundlicher Genehmigung.
Modifiziert in Eigenerstellung.

Von unserem Studienkollektiv benötigten 24,6 % der ProbandInnen (n=16) eine neue, dauerhafte Schrittmacherimplantation. Davon waren 7,7 % Frauen (n=5) und 16,9 % Männer (n=11). Der Unterschied zwischen Männern und Frauen, zu Ungunsten der Männer, erschien uns deutlich auffällig, obwohl der Anteil der Frauen in unserem Patientenkollektiv mit 41,5 % der Probanden (n=27) etwas geringer war.

Die Kontrolle mit dem Chi Quadrat-Test zeigte jedoch in der Kontingenztafel, bei einem zuvor festgelegten Signifikanzniveau von 5 %, überraschenderweise keine Signifikanz. Dies ist nachstehend in der Kontingenztafel mit Rechenweg abgebildet.

Tabelle 27: Kontingenztafel Chi-Quadrat

Reale Verteilung				Berechnete-Verteilung			
	Männer	Frauen			Männer	Frauen	
SM	11	5	16	SM	9,35	6,65	16
Kein SM	27	22	49	Kein SM	28,65	20,35	49
	38	27	65		38	27	65

Legende: Das erste Feld B_1 wird berechnet Gesamtzahl SM-Patienten x Gesamtzahl Männer geteilt durch Gesamtzahl Patienten (Siehe Pfeile).

Tabelle 28: Berechnug Chi-Quadrat

	B_1 $= \frac{\text{GesSM} \times \text{GesM}}{\text{Ges}}$	$R - B$	$(R-B)^2$	X^2 $= \frac{(R-B)^2}{B}$
M.SM	$16 \times 38 / 65 = 9,35$	$11 - 9,35 = 1,65$	2,7225	$/9,35 = 0,2911$
F.SM	$16 \times 27 / 65 = 6,65$	$5 - 6,65 = -1,65$	2,7225	$/6,65 = 0,409$
M.KSM	$49 \times 38 / 65 = 28,65$	$27 - 28,65 = -1,65$	2,7225	$/28,65 = 0,095$
F.KSM	$49 \times 27 / 65 = 20,35$	$22 - 20,35 = 1,65$	2,7225	$/20,35 = 0,134$

$$\sum X^2 = 0,929$$

Wie voranstehend exemplarisch dargestellt, wurde bei allen vier Feldern verfahren. Die Ergebnisse wurden in die zweite Spalte der Tabelle 28 eingetragen. In der dritten Spalte wird die reale Verteilung von der berechneten Verteilung abgezogen. In Spalte vier wird der Wert quadriert, wodurch auch die negativen Werte positiv werden. Das Quadrat wird nun durch den jeweils berechneten Wert geteilt, in die fünfte Spalte eingetragen und die Einzelwerte addiert.

Unsere Stichprobe hat nur einen Freiheitsgrad, weshalb der kritische Signifikanzwert bei $X^2 = 3,84$ erreicht wird. Da unser Wert mit 0,929 kleiner ist, wird die Nullhypothese nicht verworfen, es liegt keine Signifikanz vor. Damit war klar, dass Männer nicht häufiger einen Schrittmacher erhielten als Frauen.

4.3.1.8 VARC 2 Komplikation: Sonstige TAVI-assoziierten Ereignisse

Eine Konversion zur offenen Chirurgie am Herzen ist in einigen Situationen indiziert, z. B. wenn größere Blutungen, Dissektionen oder andere Komplikationen nicht mehr mit den Möglichkeiten der Transkatheterchirurgie beherrschbar sind. (Walther, et al., 2015). Während der TAVI-Studie war dies in 3,1 % der Fälle (n=2) notwendig. Bei einer 84-jährigen Patientin konnte die transfemorale eingelegte Schleuse wegen massiver Verkalkung nicht vorgeschoben werden. Deshalb kam es zu einem Wechsel auf den transaortalen Zugang. Die ausgewählte 23 mm Prothese war zu klein, weshalb zu einer 25 mm Prothese gewechselt wurde. Intraoperativ war die Patientin kardiopulmonal stabil und mit guter Prothesenfunktion, trotzdem verstarb die Patientin einen Tag später an einem fulminanten Multiorganversagen (MOF). Bei einer 79-jährigen Frau mit bikuspidaler Aortenklappe trat eine intra-prozedurale AADA auf. Es erfolgte der sofortige Wechsel auf die offene Herzchirurgie mithilfe der Herz-Lungen-Maschine. Die Patientin wurde im tiefen hypothermischen Kreislaufstillstand mit einem klappentragenden, biologischen Conduit (BIOCONDUIT™, BioIntegral Surgical, Mississauga, ON, Kanada) und einem RCA-Bypass versorgt. Eine Ruptur der Vena cava inferior führte zu weiteren Blutverlusten. Während der Wiedererwärmung kam es zur disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) und anschließend zum tödlichen hämorrhagischen Schock. Eine Patientin benötigte eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) nachdem die Schleuse wegen massiver Kalzifikationen nicht zu verschieben war und eine blutende Dissektion der Beckenstrombahn auftrat. Eine Patientin mit AADA verstarb während der anschließenden gefäßchirurgischen Intervention. Weitere Details zu diesen schwerwiegenden Gefäßkomplikationen sind in der nachstehenden Tabelle: S.143 dargestellt.

4.3.1.9 VARC 2 Komplikation: Prothesendysfunktion

Eine mangelhafte Prothesenfunktion oder Prothesendysfunktion ist nach Varc 2 definiert als Stenose mit einer Aortenklappenöffnungsfläche $< 1.2 \text{ cm}^2$ und einem mittleren Druckgradienten über der Aorta $\geq 20 \text{ mmHg}$ oder V_{max} (maximale Geschwindigkeit) $\geq 3 \text{ m/s}$ oder als moderate bis hochgradige paraprothetische/prothetische Protheseninsuffizienz.

Bei den prothetischen Klappenstenosen tritt häufig das Problem des Patient Prothesis Mismatch (PPM) auf. Hier besteht ein Missverhältnis von Körperoberfläche zu einer unzureichenden Klappenöffnungsfläche.

Die BSLV 23 mm liegt deutlich über diesen Kriterien und hat eine effektive Öffnungsfläche EOA_{23mm} von $1.75 \pm 0.133 \text{ cm}^2$. (Vergl. Material und Methoden S.99) Die effektive Öffnungsfläche EOA basiert auf der Messung von Durchfluss und Druck mit einem validierten Industriestandard-Prüfgerät, im Gegensatz zu einem geometrisch gemessenen Durchmesser. Diese Werten entsprechen den tatsächlich gemessenen Parametern. Wegen dieser Eigenschaften der BSLV waren in unserem Patientenkollektiv keine prothetischen Klappenstenosen oder PPM nachweisbar. Der unten dargestellte Boxplot zeigt deutlich, dass auch bei den weiblichen Patientinnen kein PPM auftrat, obwohl bei diesen die kleinen 23 mm Lotusklappen verwendet wurden. Sie hatten auch die entsprechend kleineren Körperoberflächen. Auch bei den Männern ließ sich bei den jeweiligen Prothesengrößen kein PPM nachweisen.

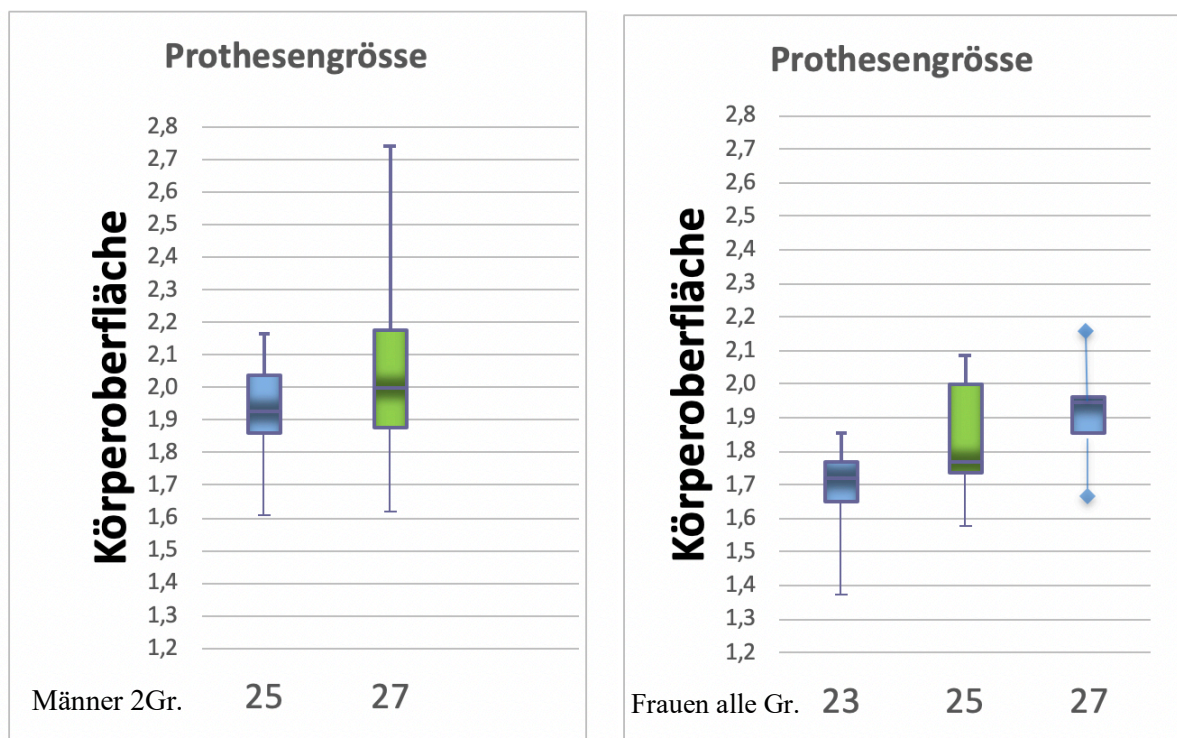


Abbildung 49: Passende Prothesenöffnungsfläche zu Körperoberfläche

Die Bauart der BSLV zeichnet sich aus durch einen Rahmen aus geflochtenen Nitinoldraht, der sich bei der Implantation in den Annulus axial verkürzt und gleichzeitig radial ausdehnt. Dabei wird eine äußere Dichtung aus Polyurethan mit Polycarbonat, das „Adaptiv Seal“, in die unregelmäßige Annulusoberfläche eingepasst. Dadurch wird das Risiko für paravalvulärer Lecks minimiert. Deshalb hatten wir bei 93,8 % der Fälle (n=61) einen Device success. Bei insgesamt 63 implantierten Prothesen konnten bei 93,7 % PatientInnen (n=59) keine oder maximal eine Spur einer Aorteninsuffizienz oder Paravalvulären Leakage nachweisen. Eine milde Aorteninsuffizienz wurde bei 6,3 % PatientInnen (n=4) nachgewiesen. Keine der PatientInnen in unserer Studienpopulation hatte eine gemäßigte oder gravierende Aorteninsuffizienz oder ein paravalvuläres Leck.

Bei einem 76-jährigen Mann stieg der LVOT-Gradient intraprozedural extrem an (> 150 mmHg Spitze). Aufgrund einer aggravierten HOCM war nach zwei Wochen ein chirurgischer Aortenklappenersatz notwendig. Die vorbestehende COPD exazerbierte und führte am 14. Tag zu einem tödlichen septischen Schock. Ein 77-jähriger Patient benötigte einen chirurgischen Aortenklappenersatz, nach einer Mini-Sternotomie wurde jedoch eine Porzellanaorta festgestellt. Nach Wundverschluss wurde im Hybrid-OP eine Lotus-Klappe erfolgreich implantiert. Bei einem 87-jährigen Mann kam es, bei einer Klappe-in-Klappe-Implantation einer 27 mm Lotus Klappe in eine degenerierte stentlose 25 mm SORIN Solo Bioprothese, zu einem Verschluss des Hauptstammes der linken Koronararterie (LCA). Dies konnte ohne kardiopulmonalen Bypass durch sofortiges Stenting des Hauptstamms mit einem 4 × 18 mm DE-Stent bewältigt werden. Vergleiche Tabelle: S.143 unten.

4.3.1.10 VARC 2 Kriterium: Lebensqualität

Bei den PatientInnen in der Herzchirurgie steht der Gewinn an Lebensqualität (Bekeredjian et al.,2010) im Vordergrund. Bei Ruhedyspnoe ist Gehen mit Gehwagen auf Stationsebene ein Erfolg. Die Lebensqualität lässt sich aber nur eingeschränkt quantifizieren.

4.3.2 Die kombinierten Sicherheitsendpunkte (30 Tage)

Der frühe Sicherheitsendpunkt trat bei 21,5 % PatientInnen ein (n=14). Die Gesamtmortalität nach 30 Tagen lag bei 10,8 %. Schwere neurologische Zwischenfälle, im

Sinne eines zerebrovaskulären Insults, klassifiziert als Schlaganfälle der Kategorie major, traten bei 7,7 % der PatientInnen (n=5) auf. Davon sind 3,1 % der PatientInnen (n=2) verstorben. Lebensbedrohliche Blutungen traten bei 6,2 % der PatientInnen (n=4) auf. Alle PatientInnen mit lebensbedrohlichen Blutungen sind verstorben. Ein periprozeduraler Myokardinfarkt wurde bei 4,6 % der PatientInnen (n=3) nachgewiesen und erfolgreich behandelt. In unserem Patientenkollektiv kam es in 23,1 % der Fälle (n=15) zu Niereninsuffizienz Stadium eins. Bei 4,6 % der PatientInnen (n=3) stieg der Kreatininspiegel um mehr als das Doppelte an, was einer Nierenschädigung zweiten Grades entspricht. Keine PatientIn erlitt ein Nierenschaden vom Grad drei oder benötigte eine Nierenersatztherapie.

Wie schon zuvor erwähnt, trat bei einer Klappe-in-Klappe-Implantation ein Koronararterienverschluss auf, der durch sofortiges Stenting des Hauptstammes der LCA therapiert werden konnte. Major vaskuläre Komplikationen traten bei 7,7 % der PatientInnen (n=5) auf, alle fünf verstarben innerhalb von 30 Tagen. Der Patient mit dem intraprozedural neu aufgetretenen, kritischen Anstieg des LVOT-Gradienten (> 150 mmHg Spitze) benötigte, wie oben beschrieben, nach zwei Wochen einen chirurgischen Aortenklappenersatz. Die vorbestehende COPD exazerbierte, ein tödlicher septischer Schock trat am 14. Tag auf (29.Tag nach TAVI).

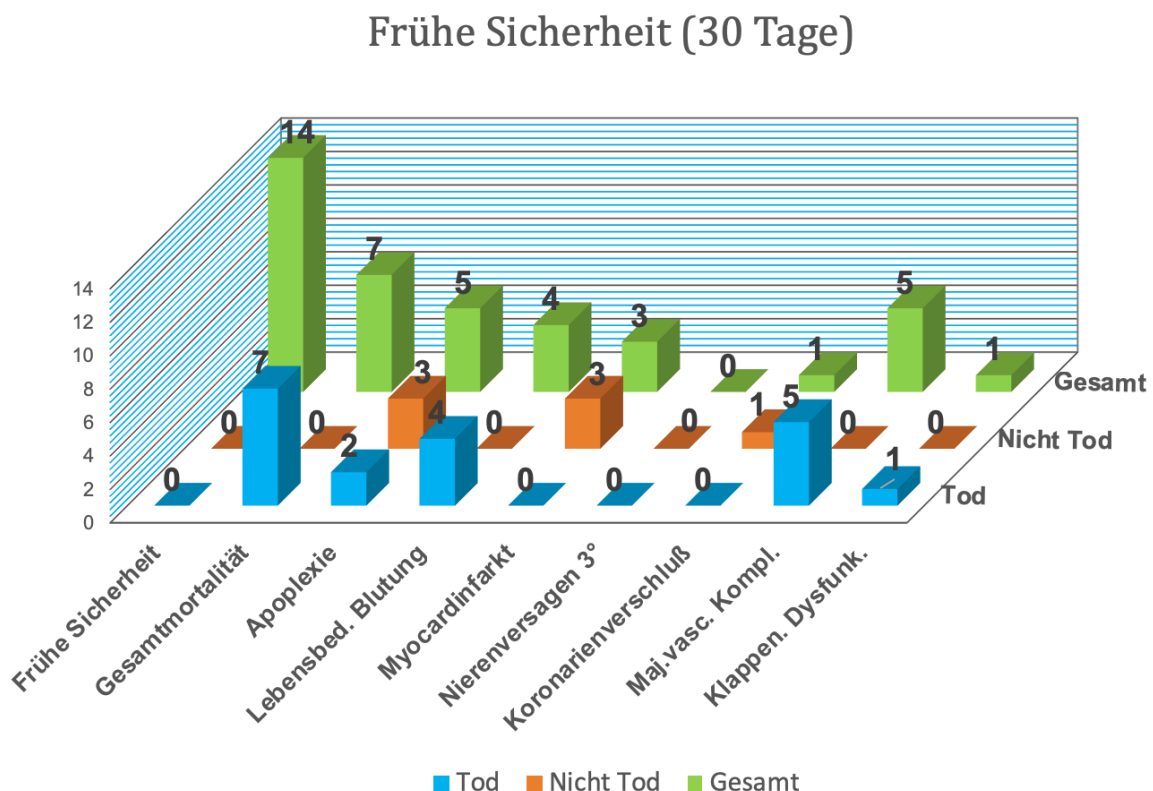


Abbildung 50: Früher Sicherheitsendpunkt nach 30 Tagen

4.3.3 Die kombinierten Endpunkte des therapeutischen Ansprechens (1 Jahr)

Die kombinierten Endpunkte des therapeutischen Ansprechens innerhalb des ersten Jahres umfassen die Gesamtmortalität, erneute stationäre Behandlung bei Klappendysfunktion, kardiovaskulärer Dekompensation oder Verschlechterung der Klappenfunktion im Untersuchungszeitraum von einem Jahr.

Die 30-Tage-Mortalität betrug 10,8 % ($n = 7$). Zwei PatientInnen starben intraoperativ, eine Patientin im Rahmen einer AADA, die andere Patientin an der zuvor beschriebenen Aortenbogenperforation und drei PatientInnen starben innerhalb der ersten 72 Stunden auf der Intensivstation an Multiorganversagen. Von diesen PatientInnen hatten zwei PatientInnen einen transaortalen Zugang. Der Patient mit dem intraprozedural neu aufgetretenen kritischen Anstieg des LVOT-Gradienten (> 150 mmHg Spitze) verstarb am 29. Tag postprozedural an einer nicht kardiovaskulären Ursache. Am 30. Tag verstarb eine siebte Patientin an MOV auf unserer Intensivstation. Zwei weitere PatientInnen verstarben jeweils an einer Lungenembolie, eine am 39. Tag und eine am 61. Tag nach dem TAVI-Eingriff. Der besseren Übersicht wegen wurde die Kaplan-Maier-Kurve auf 61 Tage begrenzt, in den nächsten 210 Tagen verstarben vier PatientInnen. Siehe Kaplan-Maier-Kurve unten.

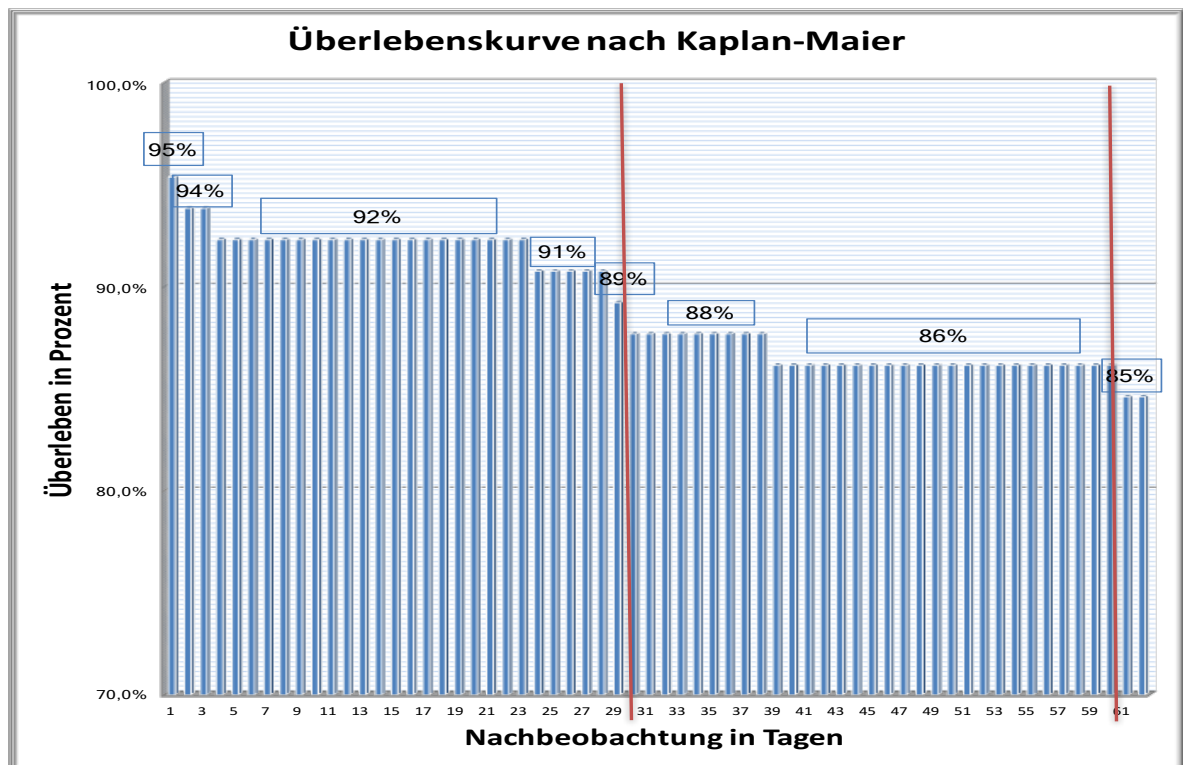


Abbildung 51: Kaplan-Maier-Überlebenskurve

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 461 ± 157 Tage. Die Nachbeobachtungszeit von einem Jahr war bei allen PatientInnen abgeschlossen. Vier weitere PatientInnen starben nach der Entlassung. Eine PatientIn starb am 131. Tag an Apoplexie, ein weiterer Patient erkrankte nach 233 Tagen tödlich an Pneumonie. Am 244. und 263. Tag verstarb jeweils eine PatientIn an Malignomen. Daher betrug die Follow-up-Mortalität 20,0 % ($n = 13$). Eine weitere Patientin verstarb nach Ablauf der Jahresfrist am Tag 570 an unbekannter Ursache.

In der nachstehenden Tabelle der postinterventionellen Parameter nach TAVI sind alle wichtigen Ergebnisse der frühen Sicherheitsendpunkte und der kombinierten Sicherheitsendpunkte bis zu einem Jahr übersichtlich aufgeführt.

Tabelle 29: Postinterventionelle Parameter nach TAVI

Postoperative Parameter nach VARC 2	Mittelwert $\pm$ SD; N (%) Patienten (n=65)
Krankenhausaufenthalt (Tage) a	11,2 $\pm$ 4,6
Schwerwiegendes Zerebrales Ereignis	5 (7,7)
Myokardinfarkt ($\leq$ 72h)	3 (4,6)
Neue dauerhafte Schrittmacherimplantation	16 (24,6)
Erfolgreiche TAV-Implantation	61 (93,8)
Früher Sicherheitsendpunkt	14 (21,5)
- Gesamtmortalität	7 (10,8)
- alle Schlaganfälle (Major)	3 (4,6) +2 b (3,1)
- lebensbedrohliche Blutung	0 (0) +4 b (6,2)
- Periprozeduraler Myokardinfarkt	3 (4,6)
- akutes Nierenversagen - Grad III (inklusive renaler Ersatztherapie)	0 (0)
- Koronararterienverschluss, der einen Eingriff erfordert	1 (1,5)
- Major vaskuläre Komplikationen	0 (0) +5 b (7,7)
- Klappenbedingte Dysfunktion, die ein Wiederholungsverfahren erfordert (BAV, TAVI oder SAVR)	0 (0) +1 b (1,5)
Akutes Nierenversagen	
- Stufe 1	15 (23,1)
- Stufe 2	3 (4,6)
- Stufe 3	0 (0)
Aorteninsuffizienz / Paravalvuläre Leckage ^a	
- keine / spur	59 (93,6)
- mild	4 (6,2)
- gemäßigt	0 (0)
- gravierend	0 (0)
72-stündige Mortalität	
- jede Ursache	5 (7,7)
- kardiovaskulär	5 (7,7)
- nicht kardiovaskulär	0 (0)
30-tägige Mortalität	
- jede Ursache	7 (10,8)
- kardiovaskulär	6 (9,2)
- nicht kardiovaskulär	1 (1,5)
- unbekannt	0 (0)
1 Jahr Mortalität	

Postoperative Parameter nach VARC 2	Mittelwert $\pm$ SD; N (%) Patienten (n=65)
- jede Ursache	13 (20,0)
- kardiovaskulär	7 (10,8)
- nicht kardiovaskulär	6 (9,2)
- unbekannt	0 (0)

Die Werte sind Mittelwerte $\pm$ SD oder N (%). Einschließlich aller erfolgreichen Lotus-Implantationen (n = 63). b Nummer jedes Endpunkts; Einige Patienten hatten zwei oder mehr Endpunkte. [Patienten sind in Folge anderer Ereignisse verstorben.](#)

4.3.4 Falldarstellungen

Die nachstehende Tabelle 30 beschreibt übersichtlich und prägnant PatientInnen mit Aortenverletzung während des TAVI-Verfahrens sowie schweren Gefäßkomplikationen. Fallbeispiele und Ereignisse, die bei sieben PatientInnen innerhalb der ersten 30 Tage zum Tode geführt haben, sind ebenfalls dargestellt.

Komplikationen der Zugangswege werden in die Kategorien major oder minor eingeteilt. Gefäßkomplikationen mit Todesfolge, intrathorakale Aortendissektionen, ungeplante Interventionen, Operationen, irreversible Endorganschäden oder Amputationen sowie Blutungen, die mehr als vier EK's benötigen werden als Majorkomplikationen bezeichnet.

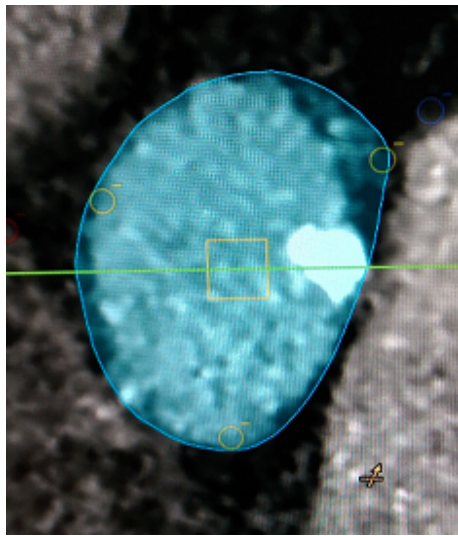
In unserem speziellen, hochselektierten Patientenkollektiv traten ungewöhnlich häufig und gravierende, gefäßbedingte Komplikationen der Zugangswege vom Typ „major“ auf. An diesen schwerwiegenden, vaskulären Komplikationen verstarben periinterventionell 7,7 % PatientInnen (n=5). Eine Patientin erlitt eine tödliche Ruptur des Aortenbogens (1,5 %). Eine akute Aortendissektion des Typ A führte bei allen 4,6 % PatientInnen (n=3) zum Tod. Intraoperativ verstarben zwei PatientInnen, eine weitere PatientIn starb zwei Tage postoperativ. Ohne major vaskuläre Komplikationen verstarb am Tag 29 und 30 jeweils eine weitere PatientIn.

Tabelle 30: Übersicht der 7 Todesfälle nach TAVI

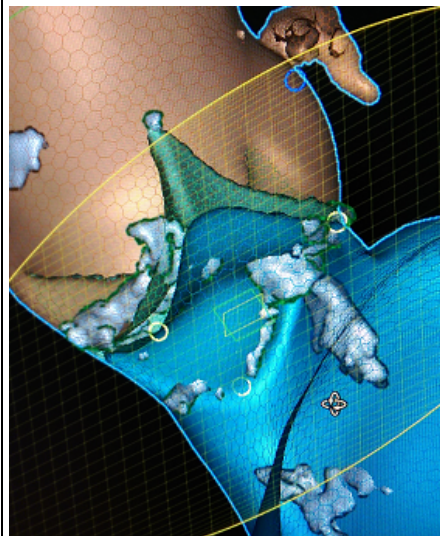
PATIENTEN	ALTER / GESCHLECHT / ES (%)	KLAPPEN- GRÖSSE (MM)	ERGEBNIS DER PATHOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG	BEHANDLUNG	ERGEBNIS
1	94 WEIBLICH 18,4	23	AORTENBOGENRUPTUR WÄHREND DES INSTUMENTENDURCHGANGS DURCH DEN „GOTISCHEN“ AORTENBOGEN	KEINE	VERSTORBEN WÄHREND TAVI
2	79 WEIBLICH 21,5	23	ANEURYSMA DER AORTA ASCENDENS, BIKUSPIDALE KLAPPE --> AADA	CONDUIT 21MM + RCA-BYPASS HLM	STARB IM OP WEGEN EINES UNMÖGLICHEN VERSCHLUSS EINER IVC- VERLETZUNG
3	88 WEIBLICH 13,3	23	AADA MIT BETEILIGUNG VON DER RCA	WAIT & SEE	STARB AM TAG 3 AN RECHTSHERZ- VERSAGEN
4	85 MÄNNLICH 12,0	27	AADB IN ENGEM AORTENBOGEN, MIT STARKEM KNICK IN DER AORTA DESCENDENS	CT -->DANN RETROGRADE AADA UNTER CPR IN OR	STARB 1 STUNDE NACH ERFOLGREICHER TAVI
5	84 WEIBLICH 32,9	WECHSEL VON 23 AUF 25 GESCHEITERT,	ERFOLGLOSER ZUGANG ZUR TF —>STARKE BLUTUNG AUS DEM ZUGANGSGEFÄSS WECHSEL ZUM TRANSAORALEM ZUGANG UND ÄNDERUNG DER KLAPPENGRÖSSE	PTA HLM	STARB AN TAG 2 NACH EINEM KARDIOGENEN SCHOCK IN MOF
6	76 MÄNNLICH 10,7	27	TF RE VIA A. FEM. RE.,PVL 1°UNTER LCC:GRADIENT LVOT / VENTRIKEL > 120MMHG; SAM:LEISTEN OK.	EXTUBIERT AUF ICU	STARB AN TAG 29 NACH TAVI ,RE-OP. SEPTISCHER SCHOCK
7	85 WEIBLICH 17,4	25	TF VIA A. FEM. RE. IN ITN; LEISTENDISSEKTION RE., BAV?,	BALLON, PTA MIT GUTEM ERGEBNIS EXTUBIERT AUF ICU	STARB AN TAG 30

Die unten abgebildeten MSCT-Scans und Rekonstruktionen zeigen den prä- und / oder intraoperativen Status der Aortenanatomie der entsprechenden PatientInnen.

In der nachfolgenden (Abb. 52) wird beispielhaft dargestellt, wie ausgeprägt die Verkalkungszonen zwischen Aortenannulus und LVOT bei den meisten PatientInnen waren.

**Bild A:**

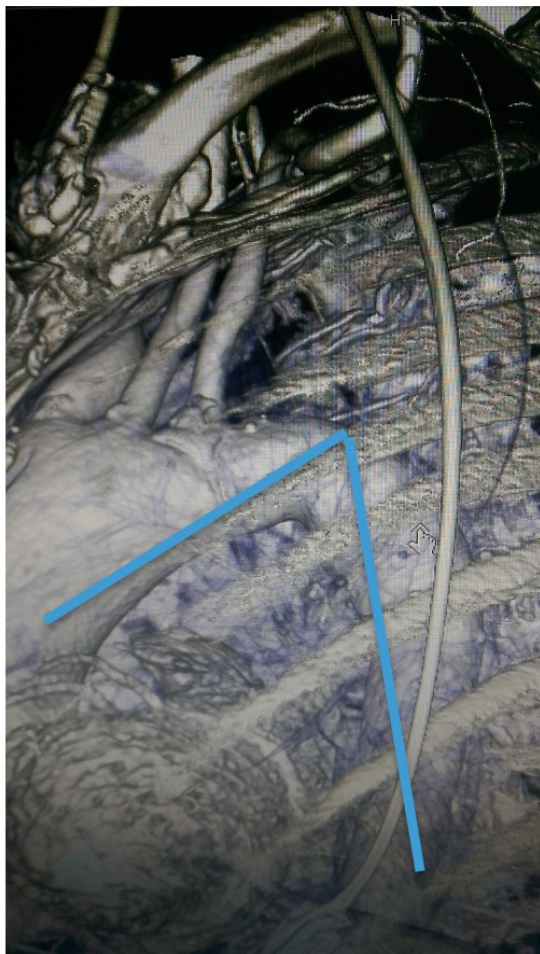
Ovaler Annulus, Ver kalkung

**Bild B:**

Ver kalkung: Klappen, Annulus und LVOT

Abbildung 52: Ausgeprägten Ver kalkung Annulus und LVOT

Quelle: Helios Klinik, HeartNavigator

**Abbildung 53: "Gotischer" Aortenbogen**

Quelle: Helios Klinik, HeartNavigator

Die voranstehende Abb. "Gotischer" Aortenbogen zeigt Patientin Nr.1 in der MSCT-Rekonstruktion, die spitzwinkelige Angulation des Aortenbogens von der Aorta ascendens in die Aorta descendens. Die blauen Linien zeigen den Knick, an dem die Aorta umbiegt, einem gotischen Bogen ähnlich. In diesem prädisponierten Bereich ereignete sich bei unserer 94-jährigen Patientin eine intraprozedurale Aortenbogenperforation.

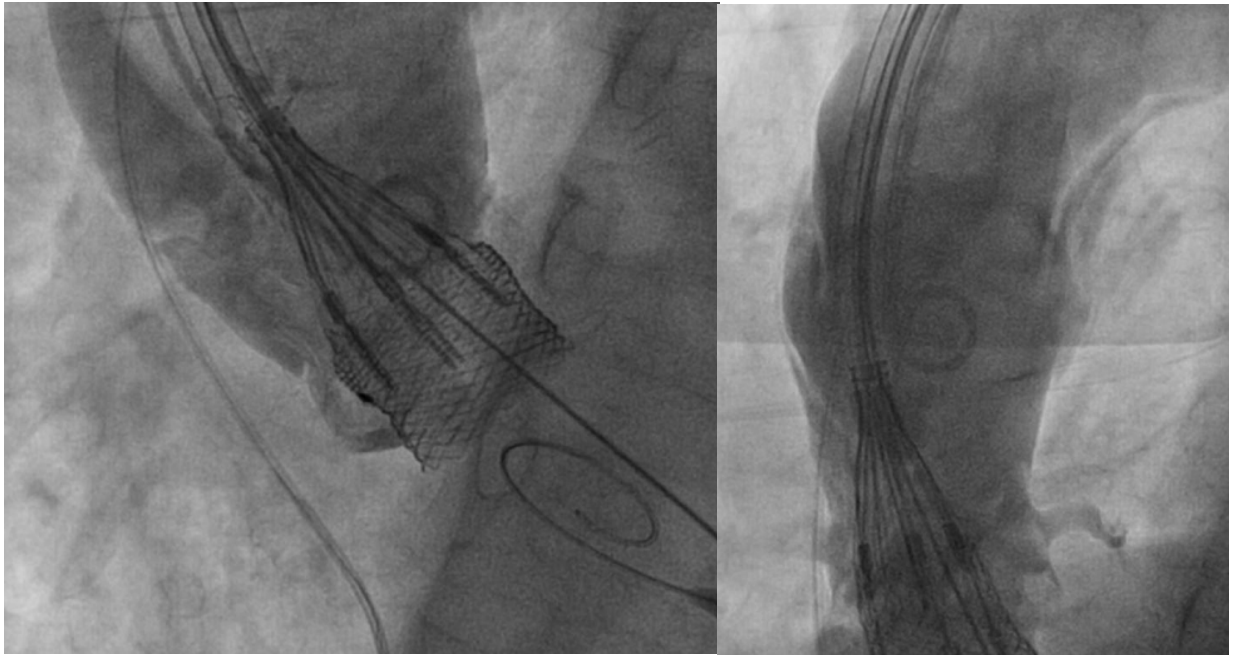


Abbildung 54: AADA in einer bikuspiden Aortenklappenstenose

Quelle: Helios Klinik, HeartNavigator

Die 79-jährige Frau (Patientin Nr. 2) erhielt eine TAVI in eine vorbekannte, bikuspidale Klappe. Eine 23-mm-Lotus-Prothese sollte nach einer zuvor durchgeführten Ballonaortovalvuloplastie freigesetzt werden. Die intraprozedural auftretende AADA ereignete sich genau in dem Moment, als die Prothese teilweise freigesetzt werden sollte. Die Prothese war in ihrer intermediären Konfiguration entfaltet, als die AADA mit Ursprung im rechten Koronarostium (RCA) begann (Abb. 54).

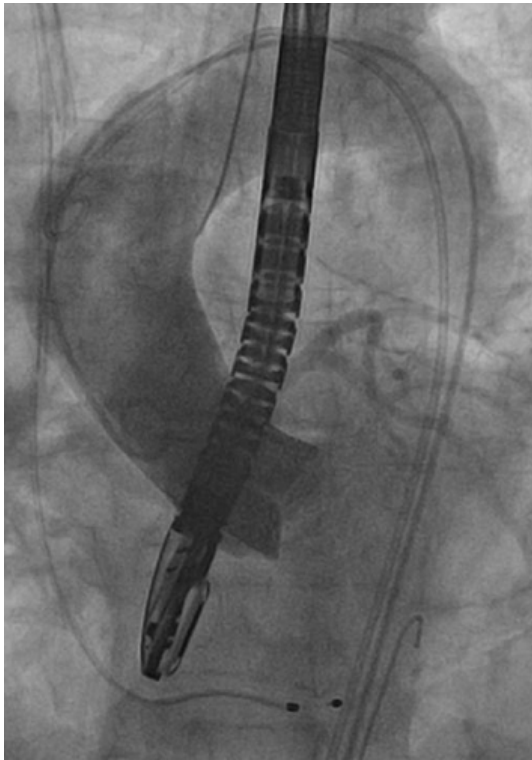


Abbildung 55: Patient Nr.3 AADA ohne vorbestehende Aortenanomalie

Quelle: Helios Klinik, HeartNavigator

Die Patientin Nr. 3 hatte keine vorbestehend spezifische Aortenanomalie (Abbildung 55). Nach der erfolgreichen Implantation einer 23-mm-Lotusklappe trat bei dieser 88-jährigen Frau eine AADA mit einem Eintrag um das rechte Koronarostium auf.

Die folgende Abbildung mit den Bildern A bis C zeigt die intraprozedurale Situation bei Patient Nr. 4 (Abb. 56).

Dieser 85-jährige Patient hatte als anatomische Variante einen Knick von etwa 90° in der Aorta descendens (Bild A). Er wurde einer erfolgreichen TAVI unterzogen und mit einer 27-mm-Lotus-Klappe versorgt. Auf dem Rückweg zeigte eine routinemäßig durchgeführte Angiographie der A. iliaca eine vollständige Dissektion der Aorta descendens und beider Iliakalarterien (Bild B). Eine zusätzliche Angiographie des Aortenbogens ergab eine AADB (Bild C). Eine retrograde AADA trat im weiteren Verlauf auf und wurde in der nachfolgenden CT-Untersuchung erkannt. Der Patient verstarb eine Stunde nach erfolgreicher TAV-Implantation.

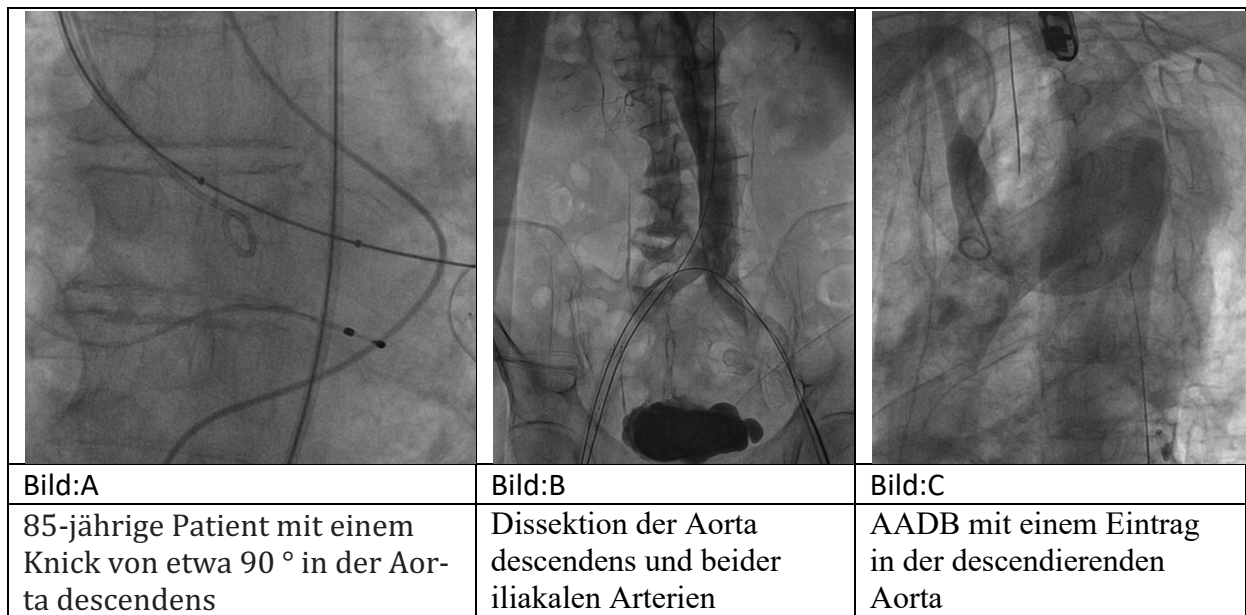


Abbildung 56: Entwicklung einer AADA bei Patient Nr. 4

Quelle: Helios Klinik, HeartNavigator

Bei einer 84-jährigen Frau (Patientin Nr. 5) war die Zugangsschleuse aufgrund massiver Kalzifikationen nicht vorschiebbar. Bei dem Versuch, die Schleuse vorzuschieben, trat eine Blutung vom Typ „major“ auf. Die Patientin erhielt eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA). Nach erfolgreichem Wechsel von einem transfemoralem zu einem transaortalen Zugang, unter Einsatz der HLM, konnte die Lotus-Klappe eingesetzt werden. Die primär ausgewählte Prothese (23 mm) war zu klein und wurde erfolgreich durch eine größere Lotus-Klappe (25 mm) ersetzt. Die Patientin verstarb jedoch zwei Tage später an einem fulminanten MOF.

Unser Patient Nr. 6 der Tabelle 30 war ein 76-jähriger Mann. Sein LVOT-Gradient war intraprozedural aufgrund einer aggravierenden HOCM extrem angestiegen (> 150 mmHg Spitze) und benötigte nach zwei Wochen als Re-Operation einen chirurgischen Aortenklappenersatz. Danach erlitt er bei vorbestehender COPD, im Rahmen einer Infektexazerbation, am 14. postoperativen Tag (29 Tage nach TAVI) einen tödlichen septischen Schock.

Bei der siebten Patientin wurde erfolgreich eine 25 mm Lotus Klappe implantiert. Danach trat eine rechtsseitige Leistendisektion auf. Sie erhielt eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA). Die Patientin verstarb an 30. Tag postinterventionell.

Die nachstehende Tabelle 31 beschreibt übersichtlich die Parameter von 13 PatientInnen, die in der Nachbeobachtungszeit von einem Jahr verstarben (+ eine Patientin am Tag 570). Die ersten fünf PatientInnen (rot) verstarben an major vaskulären Komplikationen. Vier von ihnen verstarben an Aortenverletzungen während der ersten 72 Stunden postoperativ. Weitere zwei PatientInnen (rosa) verstarben innerhalb der ersten 30 Tage. Blau markiert sind die sechs PatientInnen, die innerhalb von 365 Tagen nach dem Eingriff verstarben.

Tabelle 31: Zusammenstellung aller Todesfälle in der zeitlichen Abfolge

Nr	Ge- burtsd.	Ge- sch.	Al- ter	Grös- se	Ge- w.	Aufn.	Entl.	I C U	EURO SCOR E	Entl. Grund	Tage überl.	OP Datum	Todes- datum	Grund Tod	C O P D	p A V K
5	19.05.21	W	94	148	46	11.10.15	13.10.15	0	18,4	Tod	0	13.10.15	13.10.15	M.vask.,Aorten- bogenruptur		
62	20.02.37	W	79	153	42	18.08.16	23.08.16	0	21,52	Tod	0	23.08.16	23.08.16	M.vask., AADA Conduit +RCA	ja	
61	14.12.27	W	88	152	62	23.07.16	28.07.16	0	23,23	Tod	3	25.07.16	28.07.16	M.vask., AADA		J
52	09.01.31	M	85	183	98	30.05.16	01.06.16	2	24,1	Tod	0	01.06.16	01.06.16	M.vask. AADB->AADA		
49	28.09.31	W	84	158	60	10.05.16	25.05.16	0	32,8	Tod	1	24.05.16	25.05.16	M.vask.,Wechsel TF ->TA, 23->25		J
8	26.11.39	M	76	163	104	01.11.15	10.11.15	2	10,73	Beh. Reg	29	04.11.15	03.12.15	Pneumonie ->Sepsis	ja	
15	30.12.30	W	85	161	64	05.01.16	17.01.16	7	10,78	Verl. KrKhs	30	08.01.16	07.02.15	kardiovask	ja	
34	07.09.23	M	81	170	72	08.03.16	19.03.16	0	64,52	Ent. Reha.	39	09.03.16	17.04.16	LE		
22	14.10.32	W	83	163	85	02.02.16	18.02.16	1 4	16,06	Verl. KrKhs	61	03.02.16	04.04.16	LE		
51	29.12.38	W	77	168	60	09.06.16	23.06.16	2	33,54	Ent. Reha.	131	31.5.16	09.01.16	Apoplexie		
54	30.05.40	M	76	159	71	30.05.16	08.06.16	3	33,04	Ent. Reha.	233	13.6.16	01.02.17	Pneumonie	ja	J
60	10.02.52	M	64	169	55	01.07.16	18.07.16	2	18,66	Ent. Reha.	244	11.7.16	12.03.17	Malignom		
24	25.09.35	M	80	170	76	03.02.16	15.02.16	1	22,31	Ent. Reha.	263	8.2.16	28.10.16	Malignom	ja	
Tod nach mehr als einem Jahr																
1	16.05.36	W	79	167	66	02.09.15	10.09.15	3	23,39	Ent. Reha.	570	3.9.15	26.3.17			

Legende: rote Felder bedeuten Tod peri-interventionell, rosa Felder stehen für Tod bis 30 Tage, blaue Felder für Tod bis ein Jahr. Ein Patient starb nach 570 Tagen (grau).

5 Diskussion

In der Diskussion sollen die Ergebnisse und die Antworten auf die acht Zielfragen sowie die Leitfrage entsprechend den VARC 2-KRITERIEN erörtert werden.

Die Studie belegt die frühen Sicherheitsendpunkte innerhalb von 30 Tagen und die kombinierten Endpunkte des therapeutischen Ansprechens innerhalb eines Jahres nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) entsprechend VARC 2 mit einer Boston Scientific Lotus Valve.

5.1 TAV-Prothesen und Patienten

In den letzten Jahren hat sich die Anzahl der unterschiedlichsten Aortenklappenprothesen für eine TAVI kontinuierlich erweitert. Dadurch sind TAVI-Zentren heutzutage in der Lage, die verschiedensten Aortenanatomien zu behandeln. Die Wahl der richtigen Prothese für den jeweiligen Patienten ist bei der Planung des Eingriffs von enormer Bedeutung. Insbesondere Patienten mit hochgradiger Verkalkung des Aortenannulus und Verkalkungen des LVOT müssen vor Auswahl der entsprechenden Aortenklappenprothese besonders sorgfältig evaluiert werden. Diese spezifische Patientenpopulation zeigt bei Behandlung mit selbstexpandierenden Klappen deutlich erhöhte PVL-Raten. Im Gegensatz dazu, kommt es bei ballonexpandierenden Klappen (Schymik et al.,2015) gehäuft zu einer Ruptur des Aortenannulus. Schymik et al. zeigten bei 1000 Patienten mit unterschiedlichen TAVI-Systemen sechs Patienten mit Annulusruptur (Schymik et al.,2014), (Schymik et al.,2015).

Aus diesen Gründen haben wir die verfügbaren Prothesen für unser spezielles Patientengut mit schweren, fortgeschrittenen Kalzifikationen im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und /oder im Bereich des Annulus analysiert und nach einem TAVI-System geforscht, das paravalvulärer Lecks minimiert, zum Beispiel durch eine äußere Dichtung aus Polyurethan mit Polycarbonat. Dieses „Adaptive Seal“ passt sich unregelmäßigen anatomischen Oberflächen an und lässt dadurch das Risiko paravalvulärer Lecks minimieren. Die geflochtene Struktur aus Nitinoldraht verkürzt sich axial und dehnt sich während der Implantation radial aus, wodurch die Prothese fest und dicht freigesetzt wird.

Wegen dieser besonderen Eigenschaften haben wir uns für die Boston Scientific Lotus-Bioprotthese entschieden. Die BSC-Lotus-Bioprotthese verfügt über einen zentralen, röntgendichten Marker zur Unterstützung der präzisen Positionierung in der Landezone. Mithilfe ihres speziellen Halte- und Verriegelungsmechanismus kann die Klappe jederzeit, auch nach dem Schließen, wieder zusammengefaltet, entfernt und neu positioniert werden. Fehlpositionierungen und Embolisationen werden dadurch verhindert.

Dieser spezielle Haltemechanismus hat sich allerdings auch als Risiko erwiesen, unter anderem traten in einigen Studien beim Freisetzen der Prothese Probleme auf (Wöhrle et al.,2016). In der Folge führten diese Schwierigkeiten zur freundlichen Rücknahme der Lotusprothese durch den Hersteller.*

In unserer Klinik wurden PatientInnen nur dann für eine TAVI mit der Lotus-Prothese vorbereitet, wenn massive grobschollige Verkalkungen in der Implantationszone nachweisbar waren.

Es hat sich gezeigt, dass diese PatientInnen von der Behandlung mit der Lotusklappe besonders profitieren.

Allerdings finden sich bei diesen PatientInnen auch gehäuft schwierige Variationen der Aorten Anatomie, wie Knicke, arteriosklerotische Plaques oder Dilatationen der Aorta. Dadurch können schwerwiegende vaskuläre Komplikationen verursacht werden, wie bspw. fatale akute Aortendissektionen oder Rupturen während der Passage durch die Aorta bei der transvaskulären Klappenimplantation.

5.1.1 Sicherheitsendpunkte (30 Tage) bei Patienten mit fatalen Verkalkungen

Die kombinierten Sicherheitsendpunkte beinhalten die gesamte Mortalität (periprozedural und Gesamtmortalität), Hirninfarkte (major), lebensbedrohliche Blutungen (major), akutes Nierenversagen dritten Grades (bis 48 h postprozedural), periprozedurale Myokardinfarkte (periprozedural bis 72 h, definiert durch eine 10-fache CK-MB-Erhöhung im Vergleich zum Basiswert), vaskuläre Komplikationen (major/ minor) und Bedarf einer erneuten Klappen-Implantation (Kappetein et al.,2013).

*US Securities and Exchange Commission. Boston Scientific Corporation, Form 8-K. 23.02.2017. Available here: www.sec.gov/Archives/edgar/data/885725/000088572517000004/form8-kproductannouncement.htm

Seit der Einführung der BS-Lotus-Klappe schwanken die 30-Tage-Sterblichkeitsraten zwischen 0,9 % (Wöhrle et al.,2016) und 4,2 % (Meredith. et al.,2014) (Falk et al.,2017), (Gooley et al.,2015). Diese Zahlen stammen überwiegend aus Zulassungsstudien und deren Nachfolgeprojekten die von der Industrie initiiert wurden. Diese Untersuchungen enthalten verschiedene Einschluss- und Ausschlusskriterien, die es ermöglichen, ein gewünschtes Ergebnis wahrscheinlicher zu machen und Störfaktoren zu eliminieren. Einige Autoren fordern in der letzten Zeit eine Abkehr von dieser Art der Studien (Schäfer et al., 2018).

Unsere aktuelle Studienkohorte entspricht deshalb, gerade nicht den zuvor beschriebenen Publikationen. Es handelt sich, im Gegenteil, um ein hochselektiertes, ausgesprochen schwierig zu behandelndes Patientenkollektiv (Conzelmann et al.,2016), bei dem fast alle PatientInnen unter schweren Verkalkungen des Aortenannulus und / oder des LVOT litten. Einzige Ausnahme war ein Patient, der eine Klappe-in-Klappe-Implantation in eine degenerierte Bioprothese erhielt.

5.1.1.1 VARC 2 Komplikation: Mortalität, peri-interventionell, bis 30 Tage

Die intraoperative Mortalität in unserem Studienkollektiv lag bei 3,1 % (n=2) und peri-interventionell verstarben 7,7 % PatientInnen (n=5).

Die 30-Tage-Follow-up-Mortalität betrug 10,8 % (n=7). Die mittlere Nachbeobachtungszeit erstreckte sich über 461 ± 157 Tage. Der Überwachungszeitraum von einem Jahr war bei allen PatientInnen abgeschlossen. Nach einem Jahr lag die Follow-up-Mortalität bei 20,0 % (n = 13).

Damit waren die Mortalitätsraten in unserer Kohorte mit 10,8 % und 20,0 % jeweils sehr hoch. Wöhrle et al. belegten eine 30-Tage-Mortalität von 0,9 % bei 110 PatientInnen (Wöhrle et al.,2016). Erst kürzlich haben Meredith et al. ihre Ergebnisse aus der REPRISE IIE-Studie veröffentlicht. Die Gesamtmortalität nach einem Jahr lag bei einer Studiengröße von 250 Patienten bei 11,6 % (Meredith et al.,2017). In der Zulassungsstudie für die CE-Kennzeichnung der „REPRISE II“ betrug die Gesamtmortalität nach einem Jahr bei 120 Patienten 10,9 % (Meredith., et al.,2016).

Bei einem Vergleich des Versuchsprotokolls unserer aktuellen Patientenkohorte mit einem logistischen EuroSCORE I von 22,9 % und dem Median 21,2 % mit anderen Versuchsbeschreibungen, deren Patienten einen durchschnittlichen logistischen EuroSCORE I von $15,5 \pm 14,1$ % aufwiesen (Wöhrle et al.,2016), könnte die erhöhte Mortalität durch das deutlich gesteigerte operative Risiko erklärt werden. Auch das, gegenüber anderen Publikationen, höhere Durchschnittsalter unserer PatientInnen ist ein signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit. Dieser Zusammenhang ist in allen bisher durchgeführten Untersuchungen belegt worden und ist Bestandteil verschiedener Risikoscores geworden. Die männlichen Patienten waren im Durchschnitt $81,6 \pm 5,7$ Jahre alt. Die weiblichen Patientinnen wiesen ein Durchschnittsalter von $83,0 \pm 5,7$ Jahre auf. Deutlich älter waren PatientInnen, die innerhalb des frühen Sicherheitsendpunktes von 30 Tagen verstorben sind, sie waren im Durchschnitt $84,6 \pm 5,2$ Jahre alt.

5.1.1.2 Device-Erfolg: Die erfolgreiche Klappenimplantation

Ein Device-Erfolg besteht aus einem erfolgreichen vaskulären Zugang, einer richtigen Lage und korrekten Funktion der implantierten Klappenprothese, ohne Beeinträchtigungen regionaler anatomischer Strukturen und einer kompletten und komplikationslosen Rückführung der Implantationsinstrumente. (Leon et al.,2011)

Eine mangelhafte Prothesenfunktion, im Sinne einer residualen Stenose oder als moderate oder hochgradige paraprothetische/prothetische Protheseninsuffizienz, ist kein Erfolg.

Die bekannten Erfolgsraten der Lotus-Klappensysteme liegen zwischen 84 % und 96 % (Meredith et al.,2014), (Wöhrle et al.,2016) (Gooley et al.,2015). Dieses Ergebnis ist mit unserem Ergebnis 93,8 % vergleichbar. Die komplette und komplikationslose Rückführung der Implantationsinstrumente war bei diesen 61 PatientInnen erfolgreich. Bei den vier PatientInnen ohne Device-Erfolg handelte es sich um einen Mann, der eine 27 mm Lotus Prothese in eine degenerierte stentlose 25 mm SORIN Solo Bioprothese als Klappe-in-Klappe-Implantation erhielt. Ein Klappenanteil der alten Prothese verschloss den linken Hauptstamm. Diese äußerst kritische Situation wurde

durch sofortiges Stenting des Hauptstamms (Conzelmann, et al., 2017) erfolgreich bewältigt.

Beim zweiten Fall handelt es sich um einen 76-jährigen Mann mit intraprozedural extremen Anstieg des LVOT-Gradienten (> 150 mmHg Spitze) aufgrund einer HOCM. Nach zwei Wochen war ein chirurgischer Aortenklappenersatz notwendig. Die vorbestehende COPD exazerbierte und führte am 14. Tag zu einem tödlichen septischen Schock.

Fall drei: 94-jährige Patientin mit einer intra-prozeduralen Aortenbogenperforation im Bereich einer spitzwinkligen Angulation des Aortenbogens von der Aorta ascendens in die Aorta descendens, ähnlich einem gotischen Bogen. In diesem prädisponierten Bereich ereignete sich die intra-prozedurale Aortenbogenperforation.

Fall vier: Eine 79-jährige Frau, mit einer intra-prozeduralen AADA, nach Implantation einer 23 mm Lotus Klappe. Sofortiger Wechsel zur offenen Herzchirurgie, mit HLM in tiefem hypothermischen Kreislaufstillstand und Versorgung mit einem 21 mm biologischen Conduit (BIOCONDUITTM, BioIntegral Surgical, Mississauga, ON, Kanada) sowie einem RCA-Bypass.

Die zwei weiteren Fälle von AADA waren ein Device-Erfolg, da das Ereignis erst nach der vollständigen TAV-Implantation auftrat. Die Fälle werden nachstehend in der Rubrik „VARC 2: Gefäßzugangskomplikationen“ erörtert.

5.2 Die kombinierten Endpunkte des therapeutischen Ansprechens (1 J.)

Die kombinierten Endpunkte des therapeutischen Ansprechens innerhalb des ersten Jahres umfassen die Gesamtmortalität. Ein weiteres Kriterium ist die erneute stationäre Behandlung bei Klappendysfunktion oder kardiovaskulärer Dekompensation. Zusätzlich wird die Verschlechterung der Klappenfunktion in einem Zeitraum von einem Jahr untersucht.

5.2.1 VARC 2 Komplikation: Myokardinfarkt

Bei unserer Untersuchung war bei 4,6 % PatientInnen (n=3) ein peri-prozeduraler Myokardinfarkt (innerhalb von 72 Stunden nach dem Eingriff) anhand eines signifikanten Anstiegs myokardialer Biomarker nachweisbar. In unserer Studie starb keine PatientIn an einem Myokardinfarkt.

5.2.2 VARC 2 Komplikation: Schlaganfall

Die Komplikation „Schlaganfall“ ist nach VARC 2 in die drei Schweregrade transientschaemic attack (TIA), minor und major eingeteilt (Siehe Tabelle S. 67).

Ein schwerwiegendes zerebrales Ereignis mit mehr als drei Punkten und damit als Schlaganfall der Kategorie major (Rankin 3) trat bei 7,7 % Patienten (n=5) auf. Die Untersuchung fand postprozedural sowie am 30. und 90. Tag statt. Minor- und TIA-Ereignisse (Symptome verschwinden innerhalb von 24 Stunden ohne pathologischen Veränderungen) traten nicht auf. Die PatientInnen mit Apoplexie waren schon im Vorfeld schwer erkrankt und hatten auch weitere Endpunkte. Drei der PatientInnen verstarben im Rahmen anderer Komplikationen. Unsere PatientInnen hatten gegenüber Probanden anderer Untersuchungen einen höheren Euroscore, häufiger ACI-Stenosen und pAVK. In der Kohorte der Überlebenden verblieben 3,1 % der PatientInnen (n=2) mit Apoplexie. Die Schlaganfall-Rate betrug bei (Wöhrle et al., 2016) bei 110 PatientInnen 3,6 % (vier PatientInnen) und war niedriger als bei REPRISE II mit 5,9 % und in der CoreValve High Risk-Studie mit 4,9 % (Adams et al 2014).

In der randomisierten, multizentrischen PARTNER-A-Studie traten neurologische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach einer TAVI gehäuft bei 5,5 % der Fälle vs. 2,4 % gegenüber den mit konventionellen Aortenklappenersatz versorgten Patienten auf ($p = 0,046$) (Smith et al., 2011).

In zwei kürzlich veröffentlichten Metaanalysen mit je > 10.000 PatientInnen lag das Risiko für einen peri-prozeduralen Schlaganfall oder eine transitorisch ischämischen Attacke bei 2,9 % beziehungsweise 3,3 % (Bagur et al., 2017). Daten des GARY-Registers bescheinigen eine zerebrovaskuläre Ereignisrate von 1,7 Prozent. Die Zahlen aus dem AQUA-Register belegen 1,6 Prozent im Jahr 2013 (Hamm et al., 2014).

Wir verwendeten bei drei RisikopatientInnen (4,6 %) das Claret Sentinel™ Cerebral Protection System (Claret Medical Inc., Santa Rosa, Kalifornien, USA), bei diesen PatientInnen traten keine zerebralen Embolien auf.

Ob die Häufigkeit von Schlaganfällen durch den Einsatz von Embolie-Protektions-Systemen im Rahmen der TAVI-Prozeduren reduziert werden kann, ist aktuell Gegenstand von klinischen Studien. Kuck et al. verwies 2015 im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie auf die CLEAN-TAVI-Studie. Linke et al. konnte hier mithilfe der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie des Kopfes aufzeigen, dass sich das Auftreten von neuen Läsionen im Gehirn durch Embolieschutzsysteme signifikant vermindern lässt. Er berichtete auch über eine signifikant niedrigere Apoplexierate nach einer TAVI. Die Studie umfasste 50 PatientInnen mit Schutz sowie 50 ohne Schutz. Bei allen ProbandInnen wurde eine Medtronic CoreValve-Prothese implantiert. Die Ergebnisse wurden 2016 veröffentlicht (Haussig et al 2016). Der Stellenwert, in Bezug auf die Vermeidung klinisch relevanter Schlaganfälle ist allerdings weiterhin fraglich und benötigt noch weitere Studien. Insbesondere weil hier eine sehr geringe Patientenzahl und nur ein Prothesentyp untersucht wurden.

Seit 2016 wurde am Universitätsklinikum Ulm das Claret Sentinel™ Cerebral Protection System zur Protektion vor zerebralen Ereignissen bei TAVI-Eingriffen routinemäßig verwendet. Die monozentrische Studie analysierte die Daten von insgesamt 802 PatientInnen, die eine transfemorale TAVI erhielten. In 522 Fällen war der Eingriff ohne, bei 280 Fällen mit Einsatz des Protektionssystems durchgeführt worden. Von den 522 PatientInnen wurden 280 „gematcht“, sodass zwei Partner in Basisvariablen wie STS-Score, Vorhofflimmern, Klappentyp, Geschlecht und Diabetes weitgehend übereinstimmten. Die zwei Vergleichsgruppen von jeweils 280 PatientInnen unterschieden sich signifikant. In der TAVI-Gruppe mit Verwendung des zerebralen Protektionssystems traten mit 1,4 % vs. 4,6 % signifikant weniger Schlaganfälle auf (OR: 0,29, $p = 0,03$) (Seeger et al., 2017). Aber auch hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Die Durchleuchtungszeit und Eingriffszeit waren bei den Patienten mit Schutz länger als bei denen ohne Protektion. Auch die Pseudorandomisierung durch „matching“ ist eine Limitierung dieser Untersuchung. Derzeit kann keine generelle Empfehlung zur Verwendung eines zerebralen Protektionssystems ausgesprochen werden.

5.2.3 VARC 2 Komplikation: Akutes Nierenversagen 2. und 3. Grades

Das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz dritten Grades nach einer TAVI ist mit einer vierfach erhöhten, postinterventionellen Mortalität verbunden. Diese Risikofaktoren sind unabhängig von zusätzlich bestehenden Komorbiditäten (Bagur et al., 2010).

In verschiedenen anderen Studien variiert die Häufigkeit der Nierenfunktionsstörungen zwischen 9 %, 11 % und 19,6 % (Israel et al., 2012). Diese Unterschiede sind unter anderem auch auf abweichende Definitionen der Nierenfunktionsstörungen zurückzuführen. In den Studien, die vor 2013 abgeschlossen wurden, gelten noch die alten VARC-Kriterien als Standard, bei denen ein Nierenversagen erst ab Stadium drei dokumentiert wurde (Elhmidi et al., 2011) (Eggebrecht et al., 2011) (Bagur et al., 2010) (Barbash et al., 2012).

Eine Nierenschädigung ersten Grades bedeutet einen Anstieg des Serumkreatinins auf 150 bis 199 Prozent oder die Erhöhung von 0,3 mg / dl oder eine Urinausscheidung von weniger als 0,5 ml / kg / h für mehr als sechs aber weniger als zwölf Stunden. Diese Kriterien waren bei 23,1 % PatientInnen (n=15) erfüllt. Bei 4,6 % PatientInnen (n=3) stieg der Kreatininspiegel um mehr als das Doppelte an, was einer Nierenschädigung zweiten Grades entspricht (Mehta et al., 2007).

Nach den neuen VARC 2 Kriterien werden auch Nierenfunktionsstörungen zweiten und dritten Grades bewertet. Die Ergebnisse der Studie hinsichtlich Niereninsuffizienzen fielen sehr günstig aus. So litten 4,6 % an einer zweitgradigen und keine PatientIn an einer drittgradigen Niereninsuffizienz. Keine PatientIn benötigte eine Nierenersatztherapie. Dieser sehr günstige Bereich konnte erreicht werden, obwohl durch den hohen Altersdurchschnitt unseres Studienkollektivs altersbedingte Nierenfunktionseinschränkungen die Kompensationsmöglichkeiten bei über 80-Jährigen sehr schnell limitiert.

Verschiedene weitere Ursachen werden für die Nierenfunktionsstörungen bei TAVI genannt: Hypotension (zum Beispiel rapid pacing), Störungen der Durchblutung der

Nierenarterien und Kontrastmittelgabe (Barbash et al., 2012). Jeder dieser Faktoren muss bedacht werden. Wie oben beschrieben, ist eine postinterventionelle Niereninsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Aber auch vorbestehende Nierenerkrankungen im Endstadium (ESRD), die bei etwa 2 % bis 4 % der PatientInnen mit schwerer Aortenstenose bestehen, beeinflussen das Überleben. Zwischen April 2008 und März 2015 wurden im TAVI-Zentrum Karlsruhe 2.000 PatientInnen mit einer TAVI versorgt. Darunter waren auch die 2,8 % PatientInnen der "Dialysegruppe" (n=56). Nach herausrechnen aller anderen VARC-2-definierten Einflussfaktoren zeigte sich, dass DialysepatientInnen mit 10,7 % eine deutlich höhere, periprozedurale Mortalität vs. 1,7 % bei Nicht - DialysepatientInnen aufwiesen. Die Langzeitmortalität bei DialysepatientInnen scheint weitgehend durch die Nierenerkrankung und / oder die Dialyse selbst bestimmt zu sein. Deshalb sollten PatientInnen mit Niereninsuffizienz sehr sorgfältig, auch in Absprache mit den Kollegen aus der Dialyse, vorbereitet werden (Schymik et al., 2019).

5.2.4 VARC 2: Gefäßzugangskomplikationen (AADA, Aortenbogenruptur)

Major-Komplikationen der Zugangswege sind: Gefäßkomplikationen mit Todesfolge, intrathorakale Aortendissektionen, ungeplante Interventionen oder Operationen, irreversible Endorganschäden oder Amputationen sowie Blutungen, die mehr als vier EK's benötigen (Kappetein et al., 2013). Eine Ruptur des Aortenannulus wurde bei bis zu 2,0 % der PatientInnen berichtet, die sich einer TAVI unterziehen (Smith et al., 2011). Es ist eine Konsequenz der Ballonaortoavuloplastie oder der Implantation einer ballonexpandierenden Prothese, insbesondere wenn es zur deutlichen Überdimensionierung kommt und/oder eine erhebliche Verkalkung des LVOT oder des Annulus aufgetreten ist. In der Regel führt eine Annulusruptur zu einer Herztamponade und unbehandelt zum Tod.

Aortendissektionen während TAVI-Verfahren scheinen insgesamt sehr seltene Ereignisse zu sein. In der Literatur finden sich Abhandlungen, die über eine Inzidenz von bis zu 1,9 % berichten (Smith et al., 2011), (Eggebrecht et al., 2013).

Eggebrecht et al. berichteten im Rahmen einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013 über 9251 PatientInnen aus 46 Studien, bei denen nach einer TAVI ein notfallmäßiger, herzz chirurgischer Eingriff durchgeführt werden musste. Dies war bei 102 Patienten

(1,1 %) notwendig, von 88 PatientInnen lagen Informationen zur Ursache vor. Diese gliederten sich nach VARC 2 wie folgt: 40,9 % aufgrund einer Embolisation / Dislokation der implantierten Klappenprothese (n = 36), bei 15,9 % trat eine Aortendissektion / -perforation (n = 14) auf, ventrikuläre / atriale Wandperforation mit Blutung oder Tamponade konnten bei 13,6 % (n = 12) belegt werden (Eggebrecht et al.,2013)

Eine schwere AV-Regurgitation war bei 11,4 % der Studienteilnehmer (n = 10) der Grund für einen Notfalleingriff. Sechs Patientinnen erlebten eine Aortenklappenruptur (6,8 %). Bei (5,7 %) (n = 5) trat eine koronare Obstruktion auf. Bei den übrigen 5,7 % (n = 5) PatientInnen mit notfallmäßigem herzchirurgischen Eingriff traten Komplikationen auf, die nicht in VARC 2 definiert waren. Im Gesamtkollektiv von 9251 PatientInnen stellten die Aortendissektion / -perforation lediglich einen Anteil von 0,16 % dar (Eggebrecht et al.,2013).

In den Daten des Deutschen Transkatheter-Aortenklappen-Interventions-Register konnte lediglich bei 0,25 % von 1.975 PatientInnen eine Aortenperforation oder -dissektion nachgewiesen werden. Die Mortalität war mit 80 % sehr hoch (n = 4 von 5) (Hein et al., 2013).

Gerber et al., berichteten über zwei Fälle mit verzögerter Mortalität nach Aortendissektion im direkten Zusammenhang mit der erfolgreichen TAV-Implantation (Gerber et al.,2010). Die wirkliche Anzahl der Aortendissektionen in Folge von TAVI-Prozeduren, und hier insbesondere bei der Lotus-Klappe, ist vorerst unbekannt.

Es gibt insgesamt nur wenige Publikationen zu diesem Thema (Anmerkung: In PubMed gibt es nur 52 Treffer unter "TAVI" und „Aortendissektion“) (Zugriff :04.08.2017). Daher sind Informationen über die Krankheitsverläufe dieser PatientInnen nur spärlich vorhanden. Abgesehen von einigen Einzelfallberichten, ist über das Schicksal dieser PatientInnen wenig bekannt (Conzelmann et al.,2015), (Cigala et al.,2017), (Dachille et al.,2017), (Yashima et al., 2016), (Al-Attar et al., 2013), (Himbert et al.,2012).

In unserer speziellen, hochselektionierten Lotus Klappen Kohorte traten in vier Fällen (6,2 %) bedeutende vaskuläre Komplikationen der Zugangswege vom Typ major auf.

Dabei handelte es sich um eine tödliche Verletzung der Aorta, eine Ruptur des Aortenbogens (1,5 %) sowie drei AADA (4,6 %).

Die 94-jährige Patientin wurde von transfemoral mit einer 23 mm Lotus Klappe versorgt, während des Instrumentendurchgangs durch den ungewöhnlich verformten „Gotischen“ Aortenbogen kam es zur Ruptur des Aortenbogens. Die Patientin verstarb sofort in tabula.

Eine 79-jährige Frau mit bikuspidaler Aortenklappe litt nach der Implantation einer 23 mm Lotus Klappe an einer intraprozeduralen AADA. Die Aorta ascendens wurde unverzüglich kardiochirurgisch, mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine, mit einem 21 mm biologischen, klappentragenden Conduit (BIOCONDUIT™, BioIntegral Surgical, Mississauga, ON, Kanada) und einem RCA-Bypass versorgt. Die Patientin befand sich in tiefem hypothermischen Kreislaufstillstand. Eine Ruptur der vena cava inferior führte zu weiteren Blutverlusten. Während der Wiedererwärmung kam es zur disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) und anschließend zum tödlichen hämorrhagischen Schock.

Eine 88-jährige kachektische Patientin, ohne vorbestehende auffällige Aortenanatomie erlitt nach erfolgreicher Implantation einer 23 mm Lotusklappe eine AADA mit Ursprung im Bereich des rechten Koronarostiums. Sie verstarb drei Tage später auf unserer ICU.

Bei den Voruntersuchungen war bei einem 85-jährigen Patient ein Knick von etwa 90° in der Aorta descendens aufgefallen. Im Anschluss an eine erfolgreiche TAVI mit einer 27-mm-Lotus-Klappe trat eine Dissektion der Aorta descendens (AADB) und beider Iliakalarterien auf. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine retrograde AADA. Der Patient verstarb eine Stunde nach erfolgreicher TAV-Implantation.

Bei den, nach der Entlassung verstorbenen PatientInnen, ist der Grund für den Tod oft fraglich, da keine Autopsie durchgeführt wird und die klinischen Befunde von unbekannten Ärzten berichtet werden. So ist nicht bekannt, ob eine (verzögerte) Gefäßkomplikation vom Typ major verantwortlich ist. Im Vergleich zur nationalen und internationalen Literatur, ist eine Rate von sechs Prozent für schwerwiegende vaskuläre Komplikationen bei der Lotus-Klappe relativ hoch. Bei 120 PatientInnen der REPRISE-II-Studie zeigten nur 2,5 % schwere vaskuläre Komplikationen (Meredith

et al.,2014). Im August 2016 berichteten Wöhrle et al. über eine Majorkomplikationsrate von 4,5 % innerhalb von 30 Tagen bei 110 Lotus-Prothesen-PatientInnen (Wöhrle et al.,2016). Im Gegensatz zu unserer Studie, waren sämtliche major vaskulären Komplikationen auf das Versagen der Verschlussvorrichtung mit einer relevanten Abnahme des Hämoglobinspiegels zurückzuführen (Wöhrle et al.,2016). Vor Kurzem wurde eine Einzelfallbeschreibung publiziert. Dabei kam es bei einer 80 Jahre alten Frau direkt nach der Implantation einer 25-mm-Lotus-Klappe zu einer akuten Aortendissektion Typ B. Wahrscheinlich geschah dieses Ereignis während des Zurückziehens der Abgabevorrichtung (Cigala et al.,2017).

Einige wenige Fälle von Aortendissektionen während TAVI sind ebenfalls bekannt, jedoch mit unterschiedlichen Prothesentypen. Zum Beispiel gab es einen Patienten, mit einer AADA während der Implantation einer 27 mm Direct Flow Medical Prothese. Die AADA trat möglicherweise aufgrund des Reißens der dedizierten Hülle auf (Dachille et al.,2017).

Andere KollegInnen entdeckten den Fall einer 88-jährigen Frau, die mit einer ballon-expandierenden Klappe versorgt wurde und anschließend von einer AADA betroffen war (Yashima et al., 2016). Andere berichteten von dem Fall einer AADA, aufgrund einer Ballon-Aorten-Valvuloplastie während TAVI. Der Eintritt der Dissektion wurde erfolgreich mit der CoreValve Prothese verschlossen (Ong et al.,2011).

Jeweils eine weitere AADB trat auch nach Implantation einer 26 mm Evolut Prothese und einer 23 mm Sapien XT auf (Nagasawa et al.,2016), (Baikoussis et al.,2016).

Die Inzidenz von Aortendissektion / -ruptur in Studien mit transapikalem Zugang wurde in einem Übersichtsartikel zusammengefasst und lag zwischen null und fünf Prozent (Rahnavardi et al.,2012). Die in dem Review untersuchten Studien waren: Zierer et al. (1/21 = 5 %), Gurvitch et al. (4/101 = 3,9 %), Wenaweser et al. (1/43 = 2,3 %), et al. Thomas (5/575 = 0,7 %). In einer weiteren Kohorte von 100 PatientInnen, die entweder mit Sapien- oder CoreValve Prothesen behandelt wurden, traten bei neun Prozent schwere vaskuläre Komplikationen auf, wobei eine thorakale Aortendissektion einen chirurgischen Notfalleingriff zur Folge hatte (Mwipatayi et al.,2013). Die Häufigkeit lebensbedrohlicher Komplikationen, wie eine Annulusruptur oder Aortendissektion, blieben über die Zeit auf einem stabilen, niedrigen Niveau.

Eine Arbeit von (Guarracino et al.,2011), die sich mit der transaxillären TAVI-Methode befasst, berichtet von einer AADA bei 22 PatientInnen. Reza et al. berichtet

von einer Studie mit 389 TeilnehmerInnen (Rezq et al., 2012), bei denen eine Aortendissektion, mit einer Verzögerung von 24 Stunden nach der Implantation einer 26 mm Edwards Klappe, bei einem Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe auftrat. In der Vergangenheit waren bikuspidale Aortenklappen für TAVI-Eingriffe ungeeignet (dies war sogar eine Kontraindikation!). Experten gingen davon aus, dass ein deutlich höheres Risiko für Komplikationen an der Aorta und an der Aortenklappe besteht. Diese Annahme konnte nicht bestätigt werden. Es gibt allerdings einige dokumentierte Fälle mit TAV-Implantation in eine Bikuspidalklappe und konsekutiven Aortendissektion, einschließlich unserer 79-jährigen Patientin Nr. 2 (siehe vorangehende Erläuterungen). Himbert et al. beschreiben ähnliches bei 15, mit CoreValve Prothesen behandelten PatientInnen mit bikuspiden Aortenklappen. Dabei verstarb ein Patient an einer Aortendissektion (Himbert et al., 2012). Die Publikation von Al-Attar et al. stellte einen Fall von verzögerter Aortendissektion und -ruptur vor, welche mehrere Monate nach einer ereignislosen TAVI bei einem Patienten mit bikuspidaler Aortenklappenstenose auftrat (Al-Attar et al., 2013).

Ein weiteres Problem war, dass bei unserer Patientin Nr. 2 eine dilatierte, ascendierende Aorta ein Risikofaktor für eine Aortenverletzung während der TAVI sein könnte. In diesem Zusammenhang haben Rylski et al. (Rylski et al., 2014) PatientInnen untersucht, die eine Dilatation der Aorta ascendens aufwiesen. In ihrer Screeningpopulation konnte diese Variation in fast 25 % der Fälle diagnostiziert werden. Die anschließende TAV-Implantation führte zu einer intraoperativen Aortenruptur, eine iatrogene Dissektion konnte nicht nachgewiesen werden. Ihrer Meinung nach hat die Dilatation der Aorta ascendens keinen negativen Einfluss auf das mittelfristige Überleben bei einer TAVI (Zhao et al., 2015).

Eine AADA ist ein akut lebensbedrohlicher Zwischenfall, der bei 80 % der Fälle zum Tod führt. Die zugrundeliegenden Ursachen, Variationen und Einteilungen sind zuvor beschrieben worden. In unserem Patientenkollektiv sind insgesamt fünfmal majorvaskuläre Komplikationen aufgetreten, davon viermal die Aorta betreffend. Davon trat dreimal eine AADA und einmal eine Aortenbogenruptur auf. Diese außergewöhnlich hohe Anzahl findet sich in vergleichbarer Literatur nicht. Dies könnte zurückzuführen sein auf die wesentlichen Unterschiede in der Studienpopulation.

Bei der retrospektiven, intensiven Überprüfung der von uns berichteten Fälle mit schwerwiegenden vaskulären Komplikationen wiesen drei PatientInnen auffällige Aorten- (bogen-) anatomien auf. Die CT-Scans und prozedural durchgeführten Angiographien zeigten Knicke, enge und spitzwinklige Bögen, Dilatationen und großflächige Kalkplaques (siehe 2). Außerdem ist das Freisetzungssystem der Lotus Klappe ziemlich starr und großlumig, was ungünstig ist, um schwierige Aorten anatomien, wie sie oben beschrieben sind, zu überwinden. Auch die fehlende taktile Rückmeldung des Systems erlaubt keine filigrane Handhabung während der retrograden, transvasculären Einführung. Unserer Meinung nach gab es eine unglückliche Kombination aus patientenbezogenen, anatomischen Besonderheiten und gerätespezifischen Problemen, die zu den tödlichen Verläufen führten.

Ich möchte auf eine Veröffentlichung „Roter Hand Brief“ verweisen. In dem sogenannten „Rote-Hand-Brief“, als „Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker“, vom 26. Oktober 2018 wurde die Gabe von Fluorchinolone als erheblicher Risikofaktor für eine Aortendisektion innerhalb von zwei Monaten beschrieben. Die Arbeiten von (Pasternak et al., 2018), (Daneman et al., 2015), (Lee et al., 2015) belegen sehr deutlich ein erhöhtes Risiko nach Gabe von systemisch zugelassenen Fluorchinolonpräparaten wie Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin.

Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass auch in unserem Patientenkollektiv Fluorchinolone in dem entsprechenden Zeitfenster angewendet wurden.

5.2.5 VARC 2 Komplikation: Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien

Die Nähe zum kardialen Reizleitungssystem führt bei der Implantation einer Aortenklappenprothese häufig zu einer Beeinträchtigung der Reizleitung. Einige Zugangsverfahren und/oder Klappenprothesenmodelle haben eine deutlich erhöhte periprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit zur Folge (Schymik et al., 2015), (van der Boon et al., 2013).

In unserem Studienkollektiv benötigten 24,6 % PatientInnen (n=16) eine neue, dauerhafte Schrittmacherimplantation. Männer benötigten in 16,9 % (n =11) der Fälle einen Schrittmacher, während Frauen nur in 7,7 % (n=5) der Fälle ein Schrittmacher implantiert werden musste. Der augenscheinliche Unterschied zwischen Männern

und Frauen, zu Ungunsten der Männer, war bei der statistischen Kontrolle nicht signifikant.

Die vergleichbaren Untersuchungen, REPRISE II (28,6%) und RESPOND (30,0%), hatten ähnliche Implantationsraten. Einige weitere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse mit 24,1 % und 28 % (Meredith et al.,2014), (Falk et al.,2017), ((Wöhrle et al.,2016), (Gooley et al.,2015). In REPRISE II wurden Schrittmacher bei 88 % der Patienten mit Auftreten eines atrioventrikulären Blocks (AV⁴³)-Block dritten Grades eingesetzt. Dies führte zu einer Quote von Schrittmacherimplantationen bei kompletten atrioventrikulären Blocks von 25,2 %. In der Gesamtpopulation wurde insgesamt bei 28,6 % der Fälle ein Schrittmacher eingesetzt.

Die Versorgung mit einem Schrittmacher war in REPRISE I (23 mm Prothesen) bei 36 % der Patienten notwendig und bei REPRISE II (23 und 27 mm-Prothesen) wurde in 29 % der Fälle ein Schrittmacher implantiert.

Dennoch gibt es einen bemerkenswerten Unterschied: Die in unserer Untersuchung zugrundeliegende Patientenpopulation hatte starke Verkalkungen in der Region des Annulus und / oder LVOT, die auch die Prothese, das IVS, den AV-Knoten und den linken Tawara-Schenkel erreichten. Diese Befundkonstellation wurde auch in einer anderen Studie beschrieben. Die Rate der Schrittmacherimplantationen war bei PatientInnen mit Verkalkung im LVOT signifikant höher war als bei PatientInnen ohne eine solche (35,0 % vs. 14,4 %, $p = 0,03$)) (Wöhrle et al.,2016). Damit ist unsere 7. Leitfrage, ob unser spezielles Patientengut mit massiven Verkalkungen im Annulus und/oder im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes höhere Risiken für z. B. LSB oder andere Störungen des Reizleitungssystems hat, mit Ja beantwortet.

Das Vorhandensein einer schwerwiegenden LVOT-Verkalkung korreliert signifikant mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Schrittmacherimplantation.

⁴³ siehe Abkürzungsverzeichnis

Die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation mit der Lotusklappe war, im Vergleich zu den mit ballonexpandierbaren Klappen, auch in andern Publikationen (Gerber et al., 2010), (Cigala et al., 2017), (Yashima et al., 2016), (Nagasawa et al., 2016) deutlich erhöht. Gleichzeitig war sie ähnlich hoch wie die der selbstexpandierenden Klappen (Meredith et al., 2016), (Al-Attar et al., 2013). Somit sind unsere Ergebnisse, in Anbetracht der zuvor beschriebenen Daten, in einem guten Bereich.

Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit belegen, dass die Versorgung mit einem Schrittmacher keine negativen Langzeitfolgen hat (Al-Attar et al., 2013) (El-Gamel 2013).

Trotzdem könnte der erhöhte Bedarf nach einer dauerhaften Schrittmacherimplantationen bei der repositionierbaren Lotusklappen, im Gegensatz zu den ballonexpandierbaren Aortenklappen, negative Auswirkungen auf jüngere PatientInnen oder bei PatientInnen mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion haben (Schymik et al., 2015).

5.2.6 VARC 2 Komplikation: Sonstige TAVI-assoziierten Ereignisse

Eine Konversion zur offenen Chirurgie am Herzen ist in einigen Situationen indiziert. Darauf weist Walter et al. in seinem Artikel „Peri-operative results and complications in 15,964 transcatheter aortic valve implantations from the German Aortic valve Registry (GARY)“ mit Daten aus dem German Aortic Valve Registry (GARY) ausdrücklich hin (Walther, et al., 2015). In unserer TAVI-Studie war dies in 3,1 % der Fälle notwendig (n=2). Komplikationen der Aorta traten einmal in Form einer Aortenbogenruptur und dreimal als AADA auf.

Bei 2 Patientinnen war die ausgewählte 23 mm Prothese zu klein und wurde deshalb komplikationslos durch eine 25 mm Prothese ersetzt.

5.2.7 VARC 2 Komplikation: Prothesendysfunktion

Eine mangelhafte Prothesenfunktion oder Prothesendysfunktion ist nach Varc 2 definiert als Stenose oder als moderate bis hochgradige paraprothetische/prothetische Protheseninsuffizienz.

Bei den prothetischen Klappenstenosen tritt oft das Problem des Patient Prothesis Mismatch (PPM), als Missverhältnis von Körperoberfläche zu einer unzureichenden Klappenöffnungsfläche als. Bei einem konventionellen Aortenklappenersatz tritt dies häufig auf und PatientInnen profitieren nicht immer optimal vom Eingriff (Head et al., 2012). Bei kleinen Prothesen ist dies deutlich wahrscheinlicher. Berechnungen zeigen, dass eine 21 mm Prothese die Forderungen von 1,2 cm² Öffnungsfläche (Kappetein et al., 2013) nicht erfüllt (Tabelle 19). Allerdings ist es für einen Patienten mit z.B. 0,6 cm² Öffnungsfläche und turbulenter Strömung an der Klappe eine deutliche Verbesserung mit einer neuen Aortenklappenprothese mit laminarer Strömung und z.B. 1,1 cm² Öffnungsfläche zu leben

Die BSLV 23 mm liegt deutlich über diesen Kriterien und hat eine effektive Öffnungsfläche EOA 23 mm von 1.75 ± 0.133 cm². Wegen dieser Eigenschaften der BSLV war in unserem Patientenkollektiv keine prothetische Klappenstenose oder PPM nachweisbar.

Die BSLV der Größe 23 mm wurde in unserem Studienkollektiv ausschließlich bei Frauen implantiert. Dieser signifikante Vorgang stellte sich erst retrospektiv dar und war nicht beabsichtigt. Auch bei Wöhrle et al., 2016 wurden überwiegend Frauen mit der 23 mm BSLV versorgt.

Die Frage: Lassen sich Unterschiede hinsichtlich der Hämodynamik zwischen den Klappengrößen eines Klappentyps nachweisen? Ja, dafür gib es deutliche Hinweise. Ein PPM ist bei größeren Prothesen weniger wahrscheinlich, weshalb stets die nächst größere Prothese eingesetzt werden sollte.

Andererseits ist residuale Protheseninsuffizienz ein häufiges und prognostisch sehr ungünstiges Ergebnis nach einer TAVI. Milde AI scheinen keinen Einfluss auf das Überleben zu haben. Mehr als moderate paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienzen (PVL) gehen mit einer erhöhten Einjahres-Sterblichkeit einher (Sinning et al., 2013). Im deutschen GARY-Register lag die Rate an moderaten bzw. schwerwiegenden Klappeninsuffizienzen nach TF-TAVI bei sieben Prozent (Hamm et al., 2014).

Das Risiko von mäßigen oder schweren Aortenklappeninsuffizienzen bei ballonexpandierbaren TAVI-Prothesen lag zwischen fünf und zehn Prozent (Abdel-Wahab et al., 2014) (Kodali et al., 2015) (Schymik et al., 2015). Bei selbsexpandierbaren TAVI-

Prothesen lag es, sogar nach durchgeführter Postdilatation, zwischen 15 und 18 Prozent.

Wegen der besonderen Bauart der BSLV, mit einem „Adaptive Seal“, das sich der unregelmäßigen Annulusoberfläche anpassen lässt, ist das Risiko für paravalvulärer Lecks sehr gering. Deshalb konnten wir bei 93,6 % Prothesen (n=59) bei 63 erfolgreich implantierten Klappen keine oder nur eine Spur einer Aorteninsuffizienz oder Paravalvulären Leckage nachweisen. Eine milde Aorteninsuffizienz wurde bei 6,2 % Patienten (n=4) nachgewiesen. Keiner unserer PatientInnen hatte eine mäßige oder schwere Aorteninsuffizienz oder paravalvuläres Leck.

Daraus lässt sich schließen, dass die BSLV durch ihr besonderes Design zu einem deutlich reduzierten Auftreten paravalvulärer Leckagen, im Vergleich zu anderen kathetergestützten Aortenklappen, führt.

5.2.8 VARC 2 Kriterium: Lebensqualität

Profitieren die PatientInnen hinsichtlich der Hämodynamik und der Lebensqualität von der Klappenimplantation?

Bei den PatientInnen in der Herzchirurgie steht der Gewinn an Lebensqualität (Bekeredjian et al.,2010) im Vordergrund. Die Lebensqualität lässt sich aber nur eingeschränkt quantifizieren. Insgesamt profitiert der Großteil unserer PatientInnen von der Intervention. Dies zeigt sich in einer deutlich verbesserten Symptomatik sowie einer Änderung der NYHA-Klassifikation, CCS-Klassifikation, 6-Minuten-Geh-Test, des Kansas-City-Kardiomyopathie-Fragebogens (KCCQ) und der Lebensqualität. Leider war unsere Dokumentation zu Beginn, im Verlauf und in der Nachbeobachtung uneinheitlich, sodass das Datenmaterial für eine Auswertung nicht ausreichend war.

5.3 Die kombinierten Sicherheitsendpunkte nach 30 Tagen und nach 1 Jahr

Der frühe Sicherheitsendpunkt trat bei 21,5 % PatientInnen ein (n=14). Die Gesamtmortalität nach 30 Tagen lag bei 10,8 % Patienten (n=7). Schwere neurologische Zwischenfälle, im Sinne eines zerebrovaskulären Insults oder Schlaganfalls der Kategorie major, trat bei 7,7 % PatientInnen (n=5) auf. Davon sind zwei verstorben. Le-

bensbedrohliche Blutungen traten bei 6,2 % PatientInnen (n=4) auf, alle PatientInnen mit lebensbedrohlichen Blutungen sind verstorben. In 4,6 % Fällen (n=3) konnte ein periprozeduraler Myokardinfarkt nachgewiesen und erfolgreich behandelt werden. In unserem Patientenkollektiv kam es bei 23,1 % PatientInnen (n=15) zu Niereninsuffizienz Stadium eins. Bei drei PatientInnen (4,6 %) stieg der Kreatininspiegel um mehr als das Doppelte an, was einer Nierenschädigung zweiten Grades entspricht. Keine PatientIn erlitt ein Nierenschaden dritten Grades oder benötigte eine Nierenersatztherapie.

Wie schon zuvor erwähnt, trat bei einer Klappe-in-Klappe Implantation ein Koronararterienverschluss auf, der durch sofortige Stenting des Hauptstammes der LCA therapiert werden konnte. Major vaskuläre Komplikationen traten bei fünf PatientInnen auf, alle fünf verstarben innerhalb von 30 Tagen. Der Patient mit dem intraprozedural neu aufgetretenen, kritischen Anstieg des LVOT-Gradienten (> 150 mmHg Spitze) benötigte, wie oben beschrieben, nach zwei Wochen einen chirurgischen Aortenklappenersatz. Die vorbestehende COPD exazerbierte, ein tödlicher septischer Schock trat am 14. Tag auf (29. nach TAVI). Zwei PatientInnen starben intraoperativ, eine PatientIn im Rahmen einer AADA, eine andere PatientIn an der zuvor beschriebenen Aortenbogenperforation und 4,6 % PatientInnen (n=3) starben innerhalb der ersten 72 Stunden auf der Intensivstation an Multiorganversagen. Von diesen PatientInnen hatten zwei einen transaortalen Zugang. Am 30. Tag verstarb eine siebte Patientin an MOV auf unserer Intensivstation.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 461 ± 157 Tage. Die Nachbeobachtungszeit von einem Jahr war bei allen PatientInnen abgeschlossen. Zwei weitere PatientInnen verstarben an einer Lungenembolie, eine PatientIn am Tag 39 und eine PatientIn am Tag 61 nach dem TAVI-Eingriff. Vier weitere PatientInnen starben nach der Entlassung. Gründe hierfür waren eine Apoplexie am 131. Tag, eine tödliche Pneumonie am 233. Tag, am 244. und 263. Tag verstarb jeweils eine Patientin an einem Malignom. Daher betrug die Follow-up-Mortalität 20,0 % (n = 13).

5.4 Kritik an VARC 2-Kriterien.

Ziel des VARC war es, im Rahmen der Treffen in San Francisco (September 2009) und Amsterdam (Dezember 2009), (Leon et al.,2011), vergleichbare Kriterien für die Durchführung und Bewertung von Studien bei perkutanen TAVI zu definieren.

Dadurch sollten standardisierte, klinisch überprüfbare und weltweit vergleichbare Studiendaten generiert werden. Mit Hilfe dieser Daten sollte die Wahrscheinlichkeit der Komplikationen analysiert werden, die bei der Implantation von Aortenklappenprothesen verschiedener Hersteller sowie bei der Verwendung unterschiedlicher Zugänge auftreten können. Mit den Modifikationen durch VARC 2 (Leon et al., 2011), (Kappetein et al., 2013) sollte die Vergleichbarkeit von Studienpopulationen verbessert werden.

5.4.1 Kritische Anmerkungen zu VARC 2

Der gemeinsame Sicherheitsendpunkt wird als Prozentangabe der Endpunkte ausgewiesen. Die Prozentangaben werden in Bezug zur Patientenanzahl und den Endpunkten gesetzt. Da aber ein Patient in mehreren Rubriken Endpunkte erreichen kann, leidet die Übersichtlichkeit und die Prozentzahlen steigen an.

Sinnvoller wäre es, zu differenzieren und zu beschreiben, welche und wieviel Prozent der Patienten mehrere Endpunkte aufweisen. Dabei sollte jeweils die prozentuale Angabe innerhalb der Endpunkte angegeben werden, sowie beschrieben werden, wie viele Endpunkte Patienten mit tödlichen Verläufen haben.

6

Zusammenfassung

Heutzutage sind verschiedene Systeme für die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) verfügbar. Dadurch können Menschen mit unterschiedlichen pathologischen Veränderungen im Bereich der Aortenklappe adäquat behandelt werden. Aufgrund unserer eigenen Erfahrung, nach ca. 3.000 Implantationen von TAV-Prothesen verschiedener Hersteller, haben wir gesehen, dass das Vermeiden einer postoperative Aortenklappeninsuffizienz eine große Herausforderung darstellt. Die häufigsten Insuffizienzen treten paravalvulär auf. Es ist weitläufig bekannt, dass bei vielen Patienten mit ausgeprägten Kalzifikationen im Annulusbereich, die teilweise bis hinein in den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) reichen, das potenzielle Risiko einer höhergradigen paravalvulären Aorteninsuffizienz (PVL) und einer Annulusruptur besonders hoch ist.

Das Boston Scientific Lotus-Prothesensystem (BSLV) weist mit seinem Rahmen aus geflochtenen Nitinoldraht, der sich bei der Implantation radial ausdehnt und dabei das „Adaptive Seal™“ in die unregelmäßige Annulusoberfläche einpasst, eine besondere Bauart auf. Weil mit diesem Verfahren das Risiko für paravalvuläre Lecks minimiert wird, haben wir die BSLV für unsere Patienten ausgewählt.

Die bisher zu diesem Lotus-Prothesensystem publizierten Studien waren überwiegend von der Industrie initiierte Untersuchungen mit einem speziellen, für die entsprechenden Fragestellungen ausgewählten Studienklientel.

6.1 Zusammenfassende Einleitung

Unsere aktuelle Studienkohorte entspricht gerade nicht diesen Vorstellungen. Es handelt sich um ein hochselektiertes, ausgesprochen schwierig zu behandelndes Patientenkollektiv, bei dem fast alle PatientInnen unter schweren Verkalkungen des Aortenannulus und / oder des LVOT litten. Von den 65 PatientInnen waren (41,5 %) weiblich (n=27) und 58,5 % männlich. Unsere PatientInnen hatten ein höheres Durchschnittsalter und waren kränker als Vergleichspopulationen.

6.2 Zusammenfassender Hauptteil

Das Durchschnittsalter aller TeilnehmerInnen betrug $82,0 \pm 5,5$ Jahre, bei den Männern $81,6 \pm 5,7$ und bei den Frauen $83,0 \pm 5,7$. Der logistische EuroSCORE I betrug $22,9 \pm 11,6$ %, der Median 21,2 %.

Der Median des Society of Thoracic Surgeons Score (STS-Score) für Morbidität oder Mortalität lag bei $20,9 \pm 8,3$ % und der Median für das Sterblichkeitsrisiko lag in unserem Patientenkollektiv bei $3,9 \pm 2,6$ %. Eine Herzoperation war zuvor bei 7,7 % durchgeführt worden und bei 24,6 % der Patienten bestand permanentes Vorhofflimmern. Bei der Mehrheit der Patienten, 73,8 %, war mit NYHA-Klasse III oder IV eine schwere symptomatische Herzinsuffizienz vorhanden.

Über Dyspnoe bei einer schweren COPD klagten weitere 26,1 % PatientInnen, entsprechend n=17. Die Kriterien für eine ausgeprägte Gebrechlichkeit und Schwäche,

als Frailty definiert, war bei 21,5 % PatientInnen (n=14) vorhanden. Vier von fünf PatientInnen hatten eine Angina pectoris bei leichter körperlicher Belastung, entsprechend CCS III. Ein behandelter Diabetes mellitus Typ 2 lag bei 26,1 % PatientInnen, entsprechend (n=17) vor. Neurologische Störungen, im Sinne eines abgelaufenen zerebrovaskulären Insults (Schlaganfall), waren anamnestisch bei 16,9 % PatientInnen (n=11) vorhanden. Eine ACl-Stenose war bei 15,4 % PatientInnen (n=10) nachgewiesen worden. Einige PatientInnen hatten in mehreren Gefäßregionen pathologische Veränderungen. Eine periphere, arterielle Verschluss-Krankheit (pAVK) bestand bei 7,7 % der PatientInnen (n=5). Nahezu jeder sechste Patient (15,4 %) hatte in seiner Vorgeschichte einmal einen Myokardinfarkt erlitten. Im Rahmen dieses Ereignisses, oder in anderen kardiopulmonal belastenden Situationen, war bei 21,5 % unserer PatientInnen (n=14) ein kardiogener Schock im präoperativen Zeitraum aufgetreten.

Über die Hälfte der PatientInnen (53,8 %) hatte als schwere Begleiterkrankung eine pulmonale Hypertonie. Die durchschnittliche LVEF unserer PatientInnen lag bei $55,4 \pm 13,6$ %. Bei 15,4 % nahezu morbidem PatientInnen, entsprechend (n=10), wurde der Eingriff dringlich durchgeführt.

Fünf PatientInnen (7,7 %) hatten präoperativ einen implantierten Schrittmacher oder AICD. Ein Patient hatte ein Aneurysma der Aorta ascendens. Eine Porzellanaorta war bei 6,2 % PatientInnen (n=4) vorhanden. Sie wurden deshalb als TAVI geplant und wegen der massiven Verkalkungen im linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) und im Annulus mit einer BSLV versorgt.

6.3 Zusammenfassende Ergebnisübersicht

Ein transaortaler Zugang wurde bei 4,6 % der PatientInnen gewählt (n=3). Die 30-Tage-Follow-up Mortalität betrug 10,8 % (n = 7). Davon verstarben 3,1 % der PatientInnen (n=2) intraoperativ. Eine Patientin mit bikuspider Aortenklappe im Rahmen einer AADA. Eine andere Patientin starb an einer Aortenbogenperforation. 4,6 % weitere PatientInnen starben (n=3) innerhalb der ersten 72 Stunden auf der Intensivstation an Multiorganversagen. Von diesen hatten 3,1 % PatientInnen (n=2) jeweils eine AADA. Bei einer Patientin war der Umstieg auf einen transaortalen Zugang und Implantation eines klappentragenden Conduits Biointegral™, 21mm in ITN und ACVB

der RCA erfolgt. Bei der zweiten Patientin mit AADA war aufgrund des hohen Alters und der vorliegenden Komorbiditäten auf eine OP verzichtet worden. Der Patient mit dem intraprozedural neu aufgetretenen kritischen Anstieg des LVOT-Gradienten (>150 mmHg Spitze) bei HOCM verstarb am 29. Tag postprozedural an einer nicht kardiovaskulären Ursache. Am Tag 30 verstarb eine siebte Patientin an MOV auf unserer Intensivstation

Die bekannten Device-Erfolgsraten des Lotus-Klappensystems liegen zwischen 84 % und 96 %. Dies ist vergleichbar mit unserem Ergebnis von 93,8 %. Der frühe Sicherheitsendpunkt trat bei 21,5 % Patienten ein ($n=14$).

Im Rahmen unserer Untersuchung war bei drei PatientInnen (4,6 %) ein periprozeduraler Myokardinfarkt (innerhalb von 72 Stunden nach dem Eingriff) anhand eines signifikanten Anstiegs myokardialer Biomarker nachweisbar. Keine PatientIn ist an einem Myokardinfarkt verstorben.

Ein schwerwiegendes zerebrales Ereignis mit mehr als drei Punkten und damit als Schlaganfall der Kategorie major (Rankin 3) trat bei fünf PatientInnen (7,7 %) auf. Die Untersuchung fand postprozedural sowie am 30. und 90. Tag statt. Die PatientInnen mit Apoplexie waren schon im Vorfeld schwer erkrankt und hatten auch weitere Endpunkte. Drei PatientInnen verstarben im Rahmen anderer Komplikationen. Unsere PatientInnen hatten gegenüber Probanden anderer Untersuchungen einen höheren log. Euroscore I, häufiger ACI-Stenosen und pAVK. In der Kohorte der Überlebenden hatten nur zwei PatientInnen einen Apoplex. Wir verwendeten bei drei Risikopatienten (4,6 %) das Claret Sentinel™ Cerebral Protection System (Claret Medical Inc., Santa Rosa, Kalifornien, USA), bei diesen PatientInnen trat keine zerebrale Embolie auf.

Eine Nierenschädigung ersten Grades trat bei 15 PatientInnen (23,1 %) auf, bei drei PatientInnen (4,6 %) konnte eine Nierenschädigung zweiten Grades und bei keiner PatientIn wurde eine Schädigung dritten Grades diagnostiziert. Keine PatientIn benötigte eine Nierenersatztherapie.

Zwei PatientInnen verstarben am Tag 39 und am Tag 61 nach dem TAVI-Eingriff jeweils an Lungenembolie. Vier weitere PatientInnen starben nach der Entlassung.

Eine davon am Tag 131 an Apoplexie, ein weiterer Patient erkrankte nach 233 Tagen tödlich an Pneumonie. Am Tag 244 und 263 verstarb jeweils eine PatientIn an einem Malignom. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 461 ± 157 Tage. Der Überwachungszeitraum von einem Jahr war bei allen PatientInnen abgeschlossen. Nach einem Jahr lag die Follow-up-Mortalität bei 20,0 % ($n = 13$). Damit waren die Mortalitätsraten in dieser Kohorte mit 10,8 % und 20,0 % im Vergleich zu bekannten Studien jeweils sehr hoch.

6.4 Zusammenfassender Schluß

Diese Studie berichtet über die Ergebnisse einer hoch selektierten TAVI-Population, die mit dem Boston Scientific Lotus-Prothesensystem behandelt wurde - mit Schwerpunkt auf vaskulären Komplikationen. Es traten schwerwiegende vaskuläre Komplikationen in Form von akuten Aortendissektionen Typ A (AADA) und eine Aortenbogenruptur auf.

In der Retrospektive hatten alle drei PatientInnen mit AADA auffällige Anatomien der Aorta, wie Knicke, enge Bögen oder Dilatationen. Das Abgabesystem der Lotus-Prothese ist ziemlich starr, großlumig und vorgeformt, so dass es schwierig ist, Aortenproblemzonen zu passieren.

Es gab eine unglückliche Kombination aus patientenbezogenen anatomischen Spezifikationen und gerätetechnischen Merkmalen, die bei unserer schwierigen Patientengruppe zu tödlichen Endpunkten führte.

Ein Weg, um diese schwerwiegenden Gefäßkomplikationen zu vermeiden, könnte die vorzeitige, sorgfältige Bewertung des Weges von der Zugangsstelle zur Aortenklappe, die Passage durch die Aorta, sein. Man sollte Anomalien der Aorta genau studieren und mögliche Risiken bedenken. Bei allen vier tödlichen Aortenverletzungen waren wir uns über die auffälligen Verhältnisse in der Aorta bewusst. Wir haben aber wahrscheinlich die technischen Probleme und Möglichkeiten des Lotus-Protheseneinführungssystems während der TAVI und der Systemrückführung unterschätzt. In diesem Sinne sollte der Einsatz des Lotus-Prothese sorgfältig und bewusst geplant werden.

Literaturverzeichnis

1. Abdel-Wahab, Mohamed and Mehilli, Julinda and Frerker, Christian and Neumann, Franz-Josef and Kurz, Thomas and Tolg, Ralph and Zachow, Dirk and Guerra, Elena and Massberg, Steffen and Schafer, Ulrich and El-Mawardy, Mohamed and Richardt, Gert. et al., 2014. „Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial.“ *JAMA* 311 (15): 1503--1514.
2. Adams, David H and Popma, Jeffrey J and Reardon, Michael J and Yakubov, Steven J and Coselli, Joseph S and Deeb, G Michael and Gleason, Thomas G and Buchbinder, Maurice and Hermiller, James Jr and Kleiman, Neal S and Chetcuti, Stan and Heiser, John and Me. et al 2014. „Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis.“ *N Engl J Med*, 1790--1798.
3. Al-Attar N, Nataf P. et al.,2009. „Development of aortic valve implantation.“ *Herz* (Epub 2009/08/28) 34(5): 367-373.
4. Al-Attar, Nawwar and Himbert, Dominique and Barbier, Francois and Vahanian, Alec and Nataf, Patrick. et al., 2013. „{Delayed aortic dissection after transcatheter aortic valve implantation.}.“ *J. Heart Valve Dis.* 22 (5): 701--703.
5. Ambler, Gareth and Omar, Rumana Z and Royston, Patrick and Kinsman, Robin and Keogh, Bruce E and Taylor, Kenneth M. et al.,2005. „Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery.“ *Circulation* 112 (2): 224--231.
6. Andersen H R and Knudsen, L L and Hasenkam, J M. et al.,1992. „Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs.“ *Eur Heart J*, 704--708.
7. Anderson, R P. 1994. „First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database.“ *Ann Thorac Surg* 57 (1): 6--7.
8. Armijo, German and Nombela-Franco, Luis and Tirado-Conte, Gabriela. et al.,2018. „Cerebrovascular Events After Transcatheter Aortic Valve Implantation.“ *Frontiers in cardiovascular medicine*, 104; 104--104.
9. Aumiller, J and Schunkert,H. 2015. „TAVI: Erste Erfahrungen mit neuem Zugangsweg.“ *CardioVasc*, 20--20.
10. Bagur, Rodrigo and Solo, Karla and Alghofaili, Saleh and Nombela-Franco, Luis and Kwok, Chun Shing and Hayman, Samuel and Siemieniuk, Reed A and Foroutan, Farid and Spencer, Frederick A and Vandvik, Per O and Schäufele, Tim G and Mamas, Mamas A. et al., 2017. „Cerebral Embolic Protection Devices During Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-Analysis.“ *Stroke*, 1306-1315.
11. Bagur., Rodrigo and Webb, John G. and Nietlispach, Fabian and Dumont, Éric De Laroche, Robert Doyle, Daniel Masson, Jean Bernard Gutiérrez, Marcos J. Clavel, Marie Annick Bertrand, Olivier F. Pibarot, Philippe Rodés-Cabau, Josep. et al.,2010. „Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: Predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement.“ *Eur. Heart J*.

12. Baikoussis, Nikolaos G and Argiriou, Michalis and Kratimenos, Theodoros and Karameri, Vasiliki and Dedeilias, Panagiotis. et al.,2016. „{Iatrogenic dissection of the descending aorta: Conservative or endovascular treatment?}.“ *Ann. Card. Anaesth.* 3 (19): 554--556.
13. Barbanti, Marco and Yang, Tae-Hyun and Rodès Cabau, Josep and Tamburino, Corrado and Wood, David A and Jilaihawi, Hasan and Blanke, Phillip and Makkar, Raj R and Latib, Azeem and Colombo, Antonio and Tarantini, Giuseppe and Raju, Rekha and Binder, Ronald. et al., 2013. „Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement.“ *Circulation*, 244-53.
14. Barbash, Israel M. and Itsik Ben-Dor and Danny Dvir and Gabriel Maluenda and Zhenyi Xue and Rebecca Torguson and Lowell F. Satler and Augusto D. Pichard and Ron Waksman. et al., 2012. „Incidence and predictors of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement.“ *American Heart Journal* 163 (6): 1031 - 1036.
15. Bauernschmitt, Robert and Bleiziffer, S. and Ruge, H. and Mazzitelli, D. and Schreiber, C. and Tassani-Prell, P. and Hutter, A. and Opitz, A. and Libera, P. and Lange, R. et al., 2009. „Kathetergestützter Aortenklappenersatz: Alternative zur offenen Chirurgie bei Hochrisikopatienten.“ *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 23 (1): 2--8.
16. Baumgartner, Helmut and Falk, Volkmar and Bax, Jeroen J and De Bonis, Michele and Hamm, Christian and Holm, Per Johan and Iung, Bernard and Lancellotti, Patrizio and Lansac, Emmanuel and Rodriguez Muñoz, Daniel and Rosenhek, Raphael and Sjögren, Johan and. et al., 2017. „{2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease}.“ *European Heart Journal* 38 (36): 2739-2791.
17. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Cremer JT. et al.,2015. „Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery.“ *Thorac Cardiovasc Surg.*, 258-69.
18. Beckmann, A. and Hamm,C. and Figulla,H. R. and Cremer,J. and Kuck,K. H. and Lange,R. and Zahn,R. and Sack,S. and Schuler,G. C. and Walther,T. and Beyersdorf,F. and Böhm,M. and Heusch,G. and Funkat,A. K. and Meinertz,T. and Neumann,T. and Papoutsis,K. and. et al.,2012. „The German Aortic Valve Registry (GARY): A Nationwide Registry for Patients Undergoing Invasive Therapy for Severe Aortic Valve Stenosis.“ *Thorac cardiovasc Surg*, 319-325.
19. Bekereditjan, Raffi and Krumdorf, Ulrike and Chorianopoulos, Emanuel and Kallenbach, Klaus and Karck, Mathias and Katus, Hugo Albert and Rottbauer, Wolfgang. et al.,2010. „Usefulness of percutaneous aortic valve implantation to improve quality of life in patients >80 years of age.“ *Am J Cardiol*, 1777--1781.
20. Benamer, H and Chevalier, B and Roy, A and Bouzid, M A and Perdrix, C and Garot, P and Hovasse, T and Untersee, T and Champagne, S and Lefèvre, T. et al.,2016. „[Transfemoral TAVI procedure in women: Minimally-invasive technique].“ *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 35 (1): 41--46.
21. Bleiziffer, Sabine and Ruge, Hendrik and Mazzitelli, Domenico and Schreiber, Christian and Hutter, Andrea and Krane, Markus and Bauernschmitt, Robert and Lange, R,diger. et al.,2009. „Klappenimplantation am schlagenden Herzen.“ *Dtsch Arztebl International* 106 (14): 235-241.

22. Bonhoeffer Philipp and Boudjemline, Younes and Qureshi, Shakeel A and Le Bidois, Jerome and Iserin, Laurence and Acar, Philippe and Merckx, Jacques and Kachaner, Jean and Sidi, Daniel. et al.,2002. „Percutaneous insertion of the pulmonary valve.“ *J Am Coll Cardiol*, 1664--1669.
23. Bonow Robert O. and Carabello, Blase A. and Kanu Chatterjee and {De Leon}, {Antonio C.} and Faxon, {David P.} and Freed, {Michael D.} and Gaasch, {William H.} and Lytle, {Bruce Whitney} and Nishimura, {Rick A.} and O'Gara, {Patrick T.} and O'Rourke,. et al.,2006. „ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Manage.“ *Circulation*.
24. Bonow, R. O. B. A. Carabello, K. Chatterjee, A. C. de Leon Jr, D. P. Faxon, M. D. Freed, W. H. Gaasch, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, P. T. O'Gara, R. A. O'Rourke, C. M. Otto, P. M. Shah, J. S. Shanewise, R. A. Nishimura, B. A. Carabello, D. P. Faxon, M. D. et al.,2008. „focused update incorporated into the acc/aha 2006 guidelines for the manage- ment of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to re.“ *Journal of the American College of Cardiology*, 52(13): e1 – e142,.
25. Buehler, William J and Gilfrich, JV and Wiley, RC. 1963. „Effect of low-temperature phase changes on the mechanical properties of alloys near composition TiNi.“ *Journal of applied physics* 34 (5): 1475--1477.
26. Campeau, L. 1976. „{Letter: Grading of angina pectoris.}.“ *Circulation* (American Heart Association) 54 (3): 522--523.
27. Casanova, C and Celli, B R and Barria, P and Casas, A and Cote, C and de Torres, J P and Jardim, J and Lopez, M V and Marin, J M and Montes de Oca, M and Pinto-Plata, V and Aguirre-Jaime, A. et al.,2011. „The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries.“ *Eur Respir J*, 150--156.
28. Cigala, Emanuele and Monteforte, Ida and Piro, Orlando and Monda, Vittorio and Capozzolo, Claudia and Bonzani, Giulio. et al.,2017. „Lotus Sadra valve implantation complicated by type B aortic dissection: diagnosis and treatment.“ *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 18 (4): 325--328.
29. Clavel, M A and Webb, J G and Rodes-Cabau, J and Masson, J B and Dumont, E and De Larochelliere, R and Doyle, D and Bergeron, S and Baumgartner, H and Burwash, I G and Dumesnil, J G and Mundigler, G and Moss, R and Kempny, A and Bagur, R and Bergler-Klein. et al., 2010. „Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction.“ *Circulation* 122 (19): 1928--1936.
30. Conrotto, Federico and D'Ascenzo, Fabrizio and D'Amico, Maurizio and Moretti, Claudio and Pavani, Marco and Scacciarella, Paolo and Omedè, Pierluigi and Montefusco, Antonio and Biondi-Zoccai, Giuseppe and Gaita, Fiorenzo and Maisano, Francesco and Nietlis. 2016. „Outcomes of patients with low-pressure aortic gradient undergoing transcatheter aortic valve implantation: A Meta-analysis.“ *Catheter Cardiovasc Interv*, Nov.
31. Conzelmann Lars Oliver and Mehlhorn, Uwe and Schmitt, Claus and Schymik, Gerhard. et al.,2016. „Coronary obstruction after valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation: salvage with stent in the left main stem.“ *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 396--396.

32. Conzelmann Lars Oliver and Weigang, Ernst and Mehlhorn, Uwe and Abugameh, Ahmad and Hoffmann, Isabell and Blettner, Maria and Etz, Christian D and Czerny, Martin and Vahl, Christian F and {GERAADA Investigators}. et al.,2016. „Mortality in patients with acute aortic dissection type A: analysis of pre- and intraoperative risk factors from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA).“ *Eur J Cardiothorac Surg*, e44-52.
33. Conzelmann LO and Yousef, M and Schnelle, N and Grawe, A and Ferrari, M and Vahl, CF and Mohr, FW and Eggebrecht, H and L{\'a}mmer, J and Zierer, A and others. et al.,2015. „How should I treat a DeBakey type I acute aortic dissection four weeks after transcatheter aortic valve implantation in an old, fragile patient?“ *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, e1.
34. Conzelmann, Lars O and Würth, Alexander and Schymik, Gerhard and Schröfel, Holger and Anusic, Tonic and Temme, Stefanie and Tzamalīs, Panagiotis and Gerhardus, Jan and Mukherjee, Chirojit and Gonska, Bernd-Dieter and Schmitt, Claus and Mehlhorn, Uwe. et al.,2018. „Feasibility of transcatheter aortic valve implantation in patients with coronary heights ≤ 7 mm: insights from the transcatheter aortic valve implantation Karlsruhe (TAVIK) registry.“ *Eur J Cardiothorac Surg*, 752-761.
35. Conzelmann, Lars Oliver and Mehlhorn, Uwe and Schmitt, Claus and Schymik, Gerhard. et al., 2017. „Coronary obstruction after valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation: salvage with stent in the left main stem.“ *Eur J Cardiothorac Surg*, 396.
36. Cowell S Joanna and Newby, David E and Prescott, Robin J and Bloomfield, Peter and Reid, John and Northridge, David B and Boon, Nicholas A. et al.,2005. „A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis.“ *N Engl J Med* 352 (23): 2389--2397.
37. Cowell, S Joanna and Newby, David E and Prescott, Robin J and Bloomfield, Peter and Reid, John and Northridge, David B and Boon, Nicholas A. et al.,2005. „A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis.“ *N Engl J Med* 352 (23): 2389--2397.
38. Cribier Alain and Eltchaninoff, Helene and Bash, Assaf and Borenstein, Nicolas and Tron, Christophe and Bauer, Fabrice and Derumeaux, Genevieve and Anselme, Frederic and Laborde, Francoise and Leon, Martin B. et al.,2002. „Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis first human case description.“ Herausgeber: Am Heart Assoc. *Circulation* (Am Heart Assoc) 106 (24): 3006--3008.
39. Cribier Alain and Saoudi, Nadir and Berland, Jacques and Savin, Thierry and Rocha, Paulo and Letac, Brice. et al.,1986. „Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?“ *The Lancet* (Elsevier) 327 (8472): 63--67.
40. Cribier, Alain. 2016. „The development of transcatheter aortic valve replacement (TAVR).“ *Glob Cardiol Sci Pract*, e201632.
41. Cueff, Caroline and Serfaty, Jean-Michel and Cimadevilla, Claire and Laissy, Jean-Pierre and Himbert, Dominique and Tubach, Florence and Duval, Xavier and Iung, Bernard and Enriquez-Sarano, Maurice and Vahanian, Alec and Messika-Zeitoun, David. et al.,2011. „Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction.“ *Heart*, 721--726.

42. Dachille, Annamaria and Iacovelli, Fortunato and Giardinelli, Francesco and {De Cillis}, Emanuela and Signore, Nicola and Ciccone, Marco Matteo and Favale, Stefano and Contegiacomo, Gaetano and Bortone, Alessandro Santo. et al.,2017. „Acute aortic dissection during ineffective attempt of transcatheter implant of a fully resheathable, repositionable and retrievable aortic valve.“ *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 18 (2 Suppl 1): 31S--34S.
43. Daneman, Nick and Lu, Hong and Redelmeier, Donald A. et al.,2015. „Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study.“ *BMJ Open*.
44. Debry Nicolas and Delhay, Cedric and Azmoun, Alexandre and Ramadan, Ramzi and Fradi, Sahbi and Brenot, Philippe and Sudre, Arnaud and Moussa, Mouhamed Djahoum and Tchetché, Didier and Ghostine, Said and Mylotte, Darren and Modine, Thomas. et al.,2016. „Transcatheter Aortic Valve Replacement: General or Local Anesthesia.“ *JACC Cardiovasc Interv*, Oct: 2113--2120.
45. Deeb, G. Michael and Reardon, Michael J. and Chetcuti, Stan and Patel, Himanshu J. and Grossman, P. Michael and Yakubov, Steven J. and Kleiman, Neal S. and Coselli, Joseph S. and Gleason, Thomas G. and Lee, Joon Sup and Hermiller, James B. and Heiser, Joh. et al.,2016. „{3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement}.“ *J. Am. Coll. Cardiol.* 67 (22): 2565--2574.
46. Deutscher, S, Rockette HE, Krishnaswami V. et al.,1984. „Diabetes and hypercholesterinaemia among patients with calcific aortic stenosis.“ *J Chronic Dis*, 407--15.
47. Edmunds, Martin Sutton and Ted Plappert and Adam Spiegel and Joel S. Raichlen and Patricia Douglas and Nathaniel Reichek and L Henry. et al.,1987. „Early postoperative changes in left ventricular chamber size, architecture, and function in aortic stenosis and aortic regurgitation and their relation to intraoperative changes in afterload: a prospective two-dimensional echocardiographic study.“ *Circulation*, 77-89.
48. Eggebrecht H. 2017. „{Vergleichbare In-Hospital-Sterblichkeit nach Ballonvalvuloplastie oder Transkatheteraortenklappenersatz (TAVI)}.“ *Der Kardiolog*. 11 (5): 359--360.
49. Eggebrecht, Holger and Schäfer, Ulrich and Treede, Hendrik and Boekstegers, Peter and Babin-Ebell, Jörg and Ferrari, Markus and Möllmann, Helge and Baumgartner, Helmut and Carrel, Thierry and Kahlert, Philipp and others. et al., 2011. „Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for degenerated bioprosthetic heart valves.“ *JACC: Cardiovascular Interventions*, 1218--1227.
50. Eggebrecht Holger and Schmermund, Axel and Kahlert, Philipp and Erbel, Raimund and Voigtlander, T and Mehta, Rajendra H and others. et al.,2013. „Emergent cardiac surgery during transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a weighted meta-analysis of 9,251 patients from 46 studies.“ *EuroIntervention* 8 (9): 1072--1080.
51. El-Gamel Adam. 2013. „Cardiovascular Collapse During Transcatheter Aortic Valve Replacement: Diagnosis and Treatment of the "Perilous Pentad".“ *Aorta (Stamford, Conn.)* 1 (6): 276--282.

52. Elhmidi Yacine and Sabine Bleiziffer and Nicolo Piazza and Andrea Hutter and Anke Opitz and Ina Hettich and Matthias Kornek and Hendrik Ruge and Gernot Brockmann and Domenico Mazzitelli and Rüdiger Lange. et al., 2011. „Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.“ *American Heart Journal*, 735 - 739.
53. Erbel Raimund and Aboyans Victor and Boileau, Catherine and Bossone, Eduardo and Bartolomeo, Roberto Di and Eggebrecht, Holger and Evangelista, Arturo and Falk, Volkmar and Frank, Herbert and Gaemperli, Oliver and Grabenwö. et al., 2014. „{2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adultThe Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European S.“ *European Heart Journal* 35 (41): 2873-2926.
54. Erbel Raimund Dill, Thorsten Peter, W. Weber, M. D. Liu, Fengqi Kuchler, Robert Haude, Michael Rupprecht, H. J. Kuck, Karl Heinz Junbo, G. E. Hamm, Christiam W. et al., 1997. „The Comparison of Balloon versus Rotational Angioplasty (COBRA) study protocol: A prospective randomized study.“ *Journal of Interventional Cardiology*.
55. Erbel Raimund. and Sack, Stefan. et al., 2006. „Vitien II: Aortenklappenstenose.“ 31 (7): 617--619.
56. Erbel Raimund and Jakob, Heinz-Günter. et al., 2009. „Aktueller Stand der interventionellen und chirurgischen Aortenklappenimplantation.“ *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, Aug: 339--342.
57. Falk, Volkmar and Wöhrle, Jochen and Hildick-Smith, David and Bleiziffer, Sabine and Blackman, Daniel J and Abdel-Wahab, Mohamed and Gerckens, Ulrich and Linke, Axel and Ince, Hüseyin and Wenaweser, Peter and Allocco, Dominic J and Dawkins, Keith D and Va. et al., 2017. „Safety and efficacy of a repositionable and fully retrievable aortic valve used in routine clinical practice: the RESPOND Study.“ *European heart journal*, 3359-3366.
58. Faller Hermann and Steinbüchel, Thomas and Schowalter, Marion and Spertus, John A. and Störk, Stefan and Angermann, Christiane E. et al., 2005. „Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz.“ *Psychother Psych Med*, 200-208.
59. Farrell, B and Godwin, J and Richards, S and Warlow, C. et al., 1991. „The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results.“ *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 12 (54): 1044--1054.
60. Flachskampf. 2012. *Kursbuch Echokardiografie : unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Kursbuch Echokardiografie : unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. Stuttgart: Thieme.
61. Forman, Daniel E and Fleg, Jerome L and Kitzman, Dalane W and Brawner, Clinton A and Swank, Ann M and McKelvie, Robert S and Clare, Robert M and Ellis, Stephen J and Dunlap, Mark E and Bittner, Vera. et al., 2012. „6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure.“ *J Am Coll Cardiol*, Dec: 2653--2661.
62. 2019. *Framingham Heart Study Primary Risk Functions*. 17. 03. Zugriff am 17. 03 2019. <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-about/>.

63. 1948. *framinghamheartstudy*. Zugriff am 07. 12 2018. <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-about/>.
64. Frank, S and Johnson, A and Ross, J. et al.,1973. „Natural history of valvular aortic stenosis.“ *British Heart Journal*, 41--46.
65. Freeman, Rosario V. and Otto, Catherine M. et al.,2005. „Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease.“ *Circulation*, 3316--3326.
66. Gaasch, David A. Orsinell and Gerard P. Aurigemma and Stephen Battista and Steven Krendel and William H. 1993. „Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis: A high risk subgroup identified by preoperative relation wall thickness.“ *Journal of the American College of Cardiology*, 1679 - 1683.
67. Galante, A, Pietroiusti A, Vellini M, et al. et al.,2001. „C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis.“ *J Am Coll Cardiol*, 1078-82.
68. Galderisi Maurizio and Lancellotti, Patrizio and Donal, Erwan and Cardim, Nuno and Edvardsen, Thor and Habib, Gilbert and Magne, Julien and Maurer, Gerald and Popescu, Bogdan A. et al.,2014. „European multicentre validation study of the accuracy of E/e' ratio in estimating invasive left ventricular filling pressure: EURO-FILLING study.“ *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 810-6.
69. Gara, Patrick T. O. Braunwald, Eugene. et al.,2008. „to the Patient e8 Approach with a Heart Murmur.“ *Signs*.
70. Gerber, Robert T and Osborn, Michael and Mikhail, Ghada W. et al.,2010. „Delayed mortality from aortic dissection post transcatheter aortic valve implantation (TAVI): the tip of the iceberg.“ *Catheter Cardiovasc Interv*, 202-4.
71. Gerhardus, J. and Schymik,G. and Würth,A. and Gonska,B. D. and Schmitt,C. and Mehlhorn,U. and Conzelmann,L. O. et al.,2017. „TAVI in 66 Patients with Severe Calcification of the Left Ventricular Outflow Tract Using the Boston Scientific Lotus Valve: Increased Incidence of Lethally Acute Type A Dissections.“ *Thorac cardiovasc Surg*, OP299.
72. Gislason-Lee, Amber J and Keeble, Claire and Malkin, Christopher J and Egleston, Daniel and Bexon, Josephine and Kengyelics, Stephen M and Blackman, Daniel and Davies, Andrew G. 2016. „Impact of latest generation cardiac interventional X-ray equipment on patient image quality and radiation dose for trans-catheter aortic valve implantations.“ *Br J Radiol*, 20160269.
73. Glader CA, Birgander LS, Soderberg S, et al. et al.,2003. „Lipoprotein(a), Chlamydia pneumoniae, leptin and tissue plasminogen activator as risk markers for valvular aortic stenosis.“ *Eur Heart J*, 198--208.
74. Gonska, Birgid and Seeger, Julia and Rodewald, Christoph and Scharnbeck, Dominik and Rottbauer, Wolfgang and Wöhrle, Jochen. 2016. „Transfemoral valve-in-valve implantation for degenerated bioprosthetic aortic valves using the new balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve.“ *Catheter Cardiovasc Interv*, 636-643.
75. Gooley, Robert P. and Talman, Andrew H. and Cameron, James D. and Lockwood, Siobhan M. and Meredith, Ian T. et al.,2015. „{Comparison of Self-Expanding and Mechanically Expanded Transcatheter Aortic Valve Prostheses}.“ *JACC Cardiovasc. Interv.*

76. Greenbaum Adam B and O'Neill, William W and Paone, Gaetano and Guerrero, Mayra E and Wyman, Janet F and Cooper, R Lebron and Lederman, Robert J. et al.,2014. „Caval-aortic access to allow transcatheter aortic valve replacement in otherwise ineligible patients: initial human experience.“ *J Am Coll Cardiol*, 2795--2804.
77. Greenbaum, Adam B and Babaliaros, Vasilis C and Chen, Marcus Y and Stine, Annette M and Rogers, Toby and O'Neill, William W and Paone, Gaetano and Thourani, Vinod H and Muhammad, Kamran I and Leonardi, Robert A and Ramee, Stephen and Troendle, James F and. et al.,2017. „Transcaval Access and Closure for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Prospective Investigation.“ *J Am Coll Cardiol*, 511--521.
78. Grube, Eberhard and Laborde, Jean C. and Zickmann, Bernfried and Gerckens, Ulrich and Felderhoff, Thomas and Sauren, Barthel and Bootsvelde, Andreas and Buellesfeld, Lutz and Iversen, Stein. et al.,2005. „First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis.“ *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 66 (4): 465--469.
79. Guarracino, Fabio and Covello, Remo Daniel and Landoni, Giovanni and Baldassarri, Rubia and Stefani, Maurizio and Cariello, Claudia and Ruggeri, Laura and Franco, Annalisa and Gerli, Chiara and Pappalardo, Federico and Zangrillo, Alberto. et al.,2011. „Anesthetic management of transcatheter aortic valve implantation with transaxillary approach.“ *J Cardiothorac Vasc Anesth* 25 (3): 437--443.
80. Gutmann, Anja and Biever, Paul and Sorg, Stefan and Beyersdorf, Friedhelm and Zehender, Manfred and Bode, Christoph and Reinöhl, Jochen. et al.,2014. „Kathetergestützte Aortenklappenimplantation--TAVI 2014.“ Herausgeber: © Georg Thieme Verlag KG. *Innere Medizin up2date* (© Georg Thieme Verlag KG) 2 (02): 131--150.
81. Hagan, Peter G. and Nienaber, Christoph A. and Isselbacher, Eric M. and Bruckman, David and Karavite, Dean J. and Russman, Pamela L. and Evangelista, Arturo and Fattori, Rossella and Suzuki, Toru and Oh, Jae K. and Moore, Andrew G. and Malouf, Joseph F. a. et al., 2000. „{The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)New Insights Into an Old Disease}.“ *JAMA*, 897-903.
82. Hamm, Christian W and Möllmann, Helge and Holzhey, David and Beckmann, Andreas and Veit, Christof and Figulla, Hans-Reiner and Cremer, J and Kuck, Karl-Heinz and Lange, Rüdiger and Zahn, Ralf and Sack, Stefan and Schuler, Gerhard and Walther, Thomas and B. et al.,2014. „The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome.“ *Eur Heart J*, 1588-98.
83. Hasdai David and Lev, Eli I and Behar, Solomon and Boyko, Valentina and Danchin, Nicholas and Vahanian, Alec and Battler, Alexander. et al.,2003. „Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes.“ *Eur Heart J*, Apr: 623-9.
84. Haussig, Stephan and Mangner, Norman and Dwyer, Michael G and Lehmkuhl, Lukas and Lücke, Christian and Woitek, Felix and Holzhey, David M and Mohr, Friedrich W and Gutberlet, Matthias and Zivadinov, Robert and Schuler, Gerhard and Linke, Axel. et al 2016. „Effect of a Cerebral Protection Device on Brain Lesions Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial.“ *JAMA*, 592-601.

85. Head, Stuart J and Mokhles, Mostafa M and Osnabrugge, Ruben L J and Pibarot, Philippe and Mack, Michael J and Takkenberg, Johanna J M and Bogers, Ad J J C and Kappetein, Arie Pieter. et al., 2012. „The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years.“ *Eur Heart J*, 12: 1518-29.
86. Hein, Ralph and Abdel-Wahab, Mohamed and Sievert, Horst and Kuck, Karl-Heinz and Voehringer, Matthias and Hambrecht, Rainer and Sack, Stefan and Hauptmann, Karl and Senegès, Jochen and Zahn, Ralf and Mudra, Harald. et al., 2013. „German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry Investigators. Outcome of patients after emergency conversion from transcatheter aortic valve implantation to surgery.“ *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 446-51.
87. Hell M. and Achenbach, S. and Arnold, M. et al., 2015. „Aortic valve stenosis: computed tomography prior to transcatheter aortic valve implantation (TAVI).“ *Herz*, 576--582.
88. Himbert, Dominique and Pontnau, Florence and Messika-Zeitoun, David and Descoutures, Fleur and Détaint, Delphine and Cueff, Caroline and Sordi, Martina and Laissy, Jean-Pierre and Alkhoder, Soleiman and Brochet, Eric and Iung, Bernard and Depoix, Jean-Pol. et al., 2012. „Feasibility and Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients With Stenotic Bicuspid Aortic Valves.“ *American Journal of Cardiology*, 877--883.
89. Hoffmann, Rainer. 2000. „Klinische Kardiologie : Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße ; mit 312 Tabellen / hrsg. von E. Erdmann ... Unter Mitarb. von F. M. Baer ..“ In *Aortenstenose; 5., vollkommen überarb. und erw. Aufl.*, 1161-1170. Springer.
90. Hoppe, U. C. and Böhm, M. and Dietz, R. and Hanrath, P. and Kroemer, H. K. and Osterspey, A. and Schmaltz, A. A. and Erdmann, E. et al., 2005. „Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.“ *Zeitschrift für Kardiologie*, 01. Aug: 488-509.
91. O. Husser, B. Fujita, C. Hengstenberg, C. Frerker, A. Beckmann, H. Möllmann, T. Walther, R. Bekeredjian, M. Böhm, C. Pellegrini, S. Bleiziffer, R. Lange, F. Mohr, C. Hamm, T. Bauer, and S. Ensminger. Conscious Sedation Versus General Anesthesia in Transcatheter Aortic Valve Replacement: the German Aortic Valve Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 71(11):A1038, 2018.
92. Ibrahim, Karim and Quick, Silvio and Strasser, Ruth H. et al., 2012. „Kathetergestützter Aortenklappenersatz.“ *Kardio up*, 266-272.
93. Israel, M., Barbash, and Itsik Ben-Dor and Danny Dvir and Gabriel Maluenda and Zhenyi Xue and Rebecca Torguson and Lowell F. Satler and Augusto D. Pichard and Waksman, Waksman, Ron. et al., 2012. „Incidence and predictors of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement.“ *American Heart Journal*, 1031 - 1036.

94. Iung Bernard and Baron, Gabriel and Butchart, Eric G and Delahaye, Fran{\c{c}}ois and Gohlke-Bärwolf, Christa and Levang, Olaf W and Tornos, Pilar and Vanoverschelde, Jean-Louis and Vermeer, Frank and Boersma, Eric and others. et al.,2003. „A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease.“ *European heart journal* (Oxford University Press) 24 (13): 1231--1243.
95. Iung Bernard and Cachier, Agnès and Baron, Gabriel and Messika-Zeitoun, David and Delahaye, Fran{\c{c}}ois and Tornos, Pilar and Gohlke-Bärwolf, Christa and Boersma, Eric and Ravaud, Philippe and Vahanian, Alec. et al.,2005. „Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?“ *European heart journal*, 2714--2720.
96. Iung Bernard and Vahanian, Alec. et al.,2014. „Epidemiology of acquired valvular heart disease.“ *Can J Cardiol* (Oxford University Press) 30 (9): 962-70.
97. Jacobzon, Ehud and Wolak, Arik and Fink, Danny and Silberman, Shuli. et al.,2018. „Delayed aortic dissection and valve thrombosis after transcatheter aortic valve implantation.“ *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 1-3.
98. Jacobzon, Ehud and Wolak, Arik and Fink, Danny and Silberman, Shuli. et al.,2018. „Delayed aortic dissection and valve thrombosis after transcatheter aortic valve implantation.“ *Catheterization and Cardiovascular Interventions*.
99. Janeway, Charles A and Travers, Paul and Walport, Mark and Shlomchik, Mark J. 1997. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. Herausgeber: Current Biology. Bd. 1.
100. Jian, Q Jones, B. P L Li. et al.,2001. „Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-c in calcific aortic stenosis. 2001;159:321–7.“ *Am J Pathol*, 321–7.
101. Kaden, J. 2006. „Pathogenesis of Calcific Aortic Valve Stenosis.“ *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 620--628.
102. Kahlert, Philipp and Al-Rashid, Fadi and Weber, Marcel and Wendt, Daniel and Heine, Torsten and Kottenberg, Eva and Thielmann, Matthias and Kühn, Hilmar and Peters, Jürgen and Jakob, Heinz G. and Sack, Stefan and Erbel, Raimund and Eggebrecht, Holger. et al., 2009. „Vascular Access Site Complications after Percutaneous Transfemoral Aortic Valve Implantation.“ *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 398--408.
103. Kappetein A Pieter and Head, Stuart J and Généreux, Philippe and Piazza, Nicolo and Van Mieghem, Nicolas M and Blackstone, Eugene H and Brott, Thomas G and Cohen, David J and Cutlip, Donald E and van Es, Gerrit-Anne and others. et al.,2012. „Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document.“ *European heart journal*, 2403--2418.
104. Kappetein, A Pieter and Head, Stuart J and Généreux, Philippe and Piazza, Nicolo and Van Mieghem, Nicolas M and Blackstone, Eugene H and Brott, Thomas G and Cohen, David J and Cutlip, Donald E and van Es, Gerrit-Anne and others. et al.,2013. „Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document.“ *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 6--23.
105. Karnofsky, D. A. and J. H. Burchenal,. 1949. „The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer.“ *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, 196.

106. Kodali, Susheel and Pibarot, Philippe and Douglas, Pamela S and Williams, Mathew and Xu, Ke and Thourani, Vinod and Rihal, Charanjit S and Zajarias, Alan and Doshi, Darshan and Davidson, Michael and Tuzcu, E Murat and Stewart, William and Weissman, Neil J. et al., 2015. „Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes.“ *Eur Heart J* 36 (7): 449--456.
107. Kofler, M. and Unbehaun, A. and Klein, C. and Buz, S. and Hommel, M. and Falk, V. and Kempfert, J. et al., 2019. „Zugangswege der Transkatheter-Aortenklappen-Implantation.“ *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 33 (3): 165--172.
108. Koos et al, Ralf and Brandenburg, Vincent and Ketteler, Markus and Kühl, Harald Peter. 2006. „Prävalenz und Pathogenese von Aortenklappenkalzifikationen.“ *Herz*, 629--634.
109. Krane, Markus and Deutsch, Marcus-Andre and Bleiziffer, Sabine and Schneider, Lisa and Ruge, Hendrik and Mazzitelli, Domenico and Schreiber, Christian and Brockmann, Gernod and Voss, Bernhard and Bauernschmitt, Robert and Lange, Rudiger. et al., 2010. „Quality of life among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.“ *Am Heart J*, Sep: 451--457.
110. Kuck K.-H. and Eggebrecht, H. and Elsässer, A. and Hamm, C. and Haude, M. and Ince, H. and Katus, H. and Möllmann, H. and Naber, C. K. and Schunkert, H. and Thiele, H. and Werner, N. et al., 2016. „Quality criteria for the implementation of transcatheter aortic valve implantation.“ *Der Kardiologe*, 282--300.
111. Kuck K.-H. and Eggebrecht, H. and Figulla, H.R. and Haude, M. and Katus, H. and Möllmann, H. and Naber, C.K. and Schunkert, H. and Thiele, H. and Hamm, C. et al., 2015. „Quality criteria on the implementation of transcatheter aortic valve implantation (TAVI).“ *Der Kardiologe*, 11--26.
112. Kuck, Ulrich Schäfer and Yen Ho and Christian Frerker and Dimitry Schewel and Damian Sanchez-Quintana and Joachim Schofer and Klaudija Bijuklic and Felix Meincke and Thomas Thielsen and Felix Kreidel and Karl-Heinz. et al., 2012. „Direct Percutaneous Access Technique for Transaxillary Transcatheter Aortic Valve Implantation: “The Hamburg Sankt Georg Approach”.“ *JACC: Cardiovascular Interventions* 5 (5): 477 - 486.
113. Kurz Thomas and Thiele, Holger. et al., 2016. „TAVI überflügelt die Aortenklappen-OP.“ *MMW - Fortschritte der Medizin*, Mar: 49--54.
114. Kurz, Thomas and Thiele, Holger. et al., 2016. „Interventional therapy for aortic valve stenosis.“ *MMW - Fortschritte der Medizin*, 49--54.
115. Lang, Roberto M. and Bierig, Michelle and Devereux, Richard B. and Flachskampf, Frank A. and Foster, Elyse and Pellikka, Patricia A. and Picard, Michael H. and Roman, Mary J. and Seward, James and Shanewise, Jack S. and Solomon, Scott D. and Spencer, Kirk. et al., 2005. „Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echo.“ *Journal of the American Society of Echocardiography*, 1440--1463.

116. Lansky, Alexandra J and Messe, Steven R and Brickman, Adam M and Dwyer, Michael and van der Worp, H Bart and Lazar, Ronald M and Pietras, Cody G and Abrams, Kevin J and McFadden, Eugene and Petersen, Nils H and Browndyke, Jeffrey and Prendergast, Bernard. et al.,2017. „Proposed Standardized Neurological Endpoints for Cardiovascular Clinical Trials: An Academic Research Consortium Initiative.“ *J Am Coll Cardiol*, Feb: 679--691.
117. Lapp, Harald. and Krakau, Ingo. et al., 2013. *Das Herzkatheterbuch*. 4., vollständig überarbeitete Auflage 2013. Thieme (Verlag).
118. Lauten, PD Dr Alexander. 2016. „Überlebensvorteil der TAVI im Vergleich zum chirurgischen Klappenersatz.“ *Kardiologie.org*.
119. Lee, Chien-Chang and Lee, Meng-tse Gabriel and Chen, Yueh-Sheng and Lee, Shih-Hao and Chen, Yih-Sharn and Chen, Shyr-Chyr and Chang, Shan-Chwen. et al.,2015. „Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone Aortic Dissection and Aortic Aneurysm Risk With Oral Fluoroquinolone.“ *JAMA Internal Medicine*, 1839--1847.
120. Leon Martin B and Piazza, Nicolo and Nikolsky, Eugenia and Blackstone, Eugene H and Cutlip, Donald E and Kappetein, Arie Pieter and Krucoff, Mitchell W and Mack, Michael and Mehran, Roxana and Miller, Craig and Morel, Marie-angèle and Petersen, John and. et al.,2011. „Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium().“ Herausgeber: Oxford University Press. *European Heart Journal* (Oxford University Press) 32 (2): 205--217.
121. Leon Martin B and Smith, Craig R and Mack, Michael and Miller, D Craig and Moses, Jeffrey W and Svensson, Lars G and Tuzcu, E Murat and Webb, John G and Fontana, Gregory P and Makkar, Raj R and Brown, David L and Block, Peter C and Guyton, Robert A and. et al.,2010. „Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery.“ *N Engl J Med*, 1597-607.
122. Leon Martin B and Smith, Craig R and Mack, Michael and Miller, D Craig and Moses, Jeffrey W and Svensson, Lars G and Tuzcu, E Murat and Webb, John G and Fontana, Gregory P and Makkar, Raj R and Brown, David L and Block, Peter C and Guyton, Robert A. et al.,2010. „Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery.“ *N Engl J Med*, 1597-607.
123. Leon Martin B. and Smith, Craig R. and Mack, Michael J. and Makkar, Raj R. and Svensson, Lars G. and Kodali, Susheel K. and Thourani, Vinod H. and Tuzcu, E. Murat and Miller, D. Craig and Herrmann, Howard C. and Doshi, Darshan and Cohen, David J. and Pic. et al.,2016. „Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients.“ *New England Journal of Medicine*, 1609-1620.
124. Leon Martin, B. M.D., Craig R. Smith, M.D., Michael Mack, M.D., D. Craig Miller, M.D., Jeffrey W. Moses, M.D., Lars G. Svensson, M.D., Ph.D., E. Murat Tuzcu, M.D., John G. Webb, M.D., Gregory P. Fontana, M.D., Raj R. Makkar, M.D., David L. Brown, M.D. et al.,2010. „Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery.“ *New England Journal of Medicine*.

125. Leon, Martin B and Piazza, Nicolo and Nikolsky, Eugenia and Blackstone, Eugene H and Cutlip, Donald E and Kappetein, Arie Pieter and Krucoff, Mitchell W and Mack, Michael and Mehran, Roxana and Miller, Craig and Morel, Marie-angèle and Petersen, John. et al.,2011. „Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium().“ Herausgeber: Oxford University Press. *European Heart Journal* (Oxford University Press) 32 (2): 205--217.
126. Leon, Martin B. and Smith, Craig R. and Mack, Michael J. and Makkar, Raj R. and Svensson, Lars G. and Kodali, Susheel K. and Thourani, Vinod H. and Tuzcu, E. Murat and Miller, D. Craig and Herrmann, Howard C. and Doshi, Darshan and Cohen, David J. et al.,2016. „Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients.“ *New England Journal of Medicine*, 1609-1620.
127. Ley, Klaus and Laudanna, Carlo and Cybulsky, Myron I. and Nourshargh, Sussan. et al.,2007. „Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated.“ *Nat Rev Immunol*, 09: 678--689.
128. Libby, RO Bonow and DL Mann and DP Zipes and P. et al.,2011. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th edition*. Elsevier Science.
129. Lindroos, Magnus and Kupari, Markku and Heikkilä, Juhani and Tilvis, Reijo. et al.,1993. „Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample.“ *Journal of the American College of Cardiology* (Elsevier) 21 (5): 1220--1225.
130. Longo D. L., Dietel, M. and Harrison, T. R. et al.,2013. *Harrisons Innere Medizin*. Bd. 18. Auflage. Berlin,: ABW Wissenschaftsverlag GmbH,.
131. Losmanova, Tereza and Tosoni, Ivo and Fahrni, Stella and Ballmer, Peter Ernst. et al.,2018. „Autopsy case of aortic dissection after transcatheter aortic valve implantation (TAVI).“
132. López-Aguilera, José and Segura Saint-Gerons, José M and Mazuelos Bellido, Francisco and Suárez de Lezo Herreros de Tejada, Javier and Pineda, Soledad O and Pan Álvarez-Ossorio, Manuel and Romero Moreno, Miguel Ángel and Pavlovic, Djordje and Suárez de Le. 2016. „Effect of New-Onset Left Bundle Branch Block After Transcatheter Aortic Valve Implantation (CoreValve) on Mortality, Frequency of Re-Hospitalization, and Need for Pacemaker.“ *Am J Cardiol*, Nov: 1380-1385.
133. Mönckeberg, J.G. 1904. „Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen.“ *Virchows Arch Pathol Anat*, 472--514.
134. Mack, Michael J and Leon, Martin B and Smith, Craig R and Miller, D Craig and Moses, Jeffrey W and Tuzcu, E Murat and Webb, John G and Douglas, Pamela S and Anderson, William N and Blackstone, Eugene H and Kodali, Susheel K and Makkar, Raj R and Fontana,. et al.,2015. „5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial.“ *Lancet* 385 (9986): 2477--2484.
135. Mader, N. and Rudolph, T. and Baldus, S. and Wahlers, Th. 2016. „TAVI-Implantationen in Deutschland.“ *Herz*, 97--101.

136. Makkar, Raj R. and Fontana, Gregory and Jilaihawi, Hasan and Chakravarty, Tarun and Kofoed, Klaus F. and De Backer, Ole and Asch, Federico M. and Ruiz, Carlos E. and Olsen, Niels T. and Trento, Alfredo and Friedman, John and Berman, Daniel and Cheng, Wen. et al.,2015. „Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves.“ *New England Journal of Medicine*, 2015-2024.
137. Mehran, Roxana and Rao, Sunil V and Bhatt, Deepak L and Gibson, C Michael and Caixeta, Adriano and Eikelboom, John and Kaul, Sanjay and Wiviott, Stephen D and Menon, Venu and Nikolsky, Eugenia and Serebruany, Victor and Valgimigli, Marco and Vranckx, Pasc. et al.,2011. „Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials.“ *Circulation* 123 (23): 2736--2747.
138. Mehta, Ravindra L and Kellum, John A and Shah, Sudhir V and Molitoris, Bruce A and Ronco, Claudio and Warnock, David G and Levin, Adeera. et al.,2007. „Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.“ *Crit Care* 11 (2): R31.
139. Meredith Ian T. and Darren L. Walters and Nicolas Dumonteil and Stephen G. Worthley and Didier Tchétché and Ganesh Manoharan and Daniel J. Blackman and Gilles Rioufol and David Hildick-Smith and Robert J. Whitbourn and Thierry Lefèvre and Rüdiger Lang. et al.,2016. „1-Year Outcomes With the Fully Repositionable and Retrievable Lotus Transcatheter Aortic Replacement Valve in 120 High-Risk Surgical Patients With Severe Aortic Stenosis: Results of the REPRISE II Study.“ *JACC: Cardiovascular Interventions*, 376 - 384.
140. Meredith, Ian T and Dumonteil, Nicolas and Blackman, Daniel J and Tchetché, Didier and Walters, Darren L and Hildick-Smith, David and Manoharan, Ganesh and Harnek, Jan and Worthley, Stephen G and Rioufol, Gilles and Lefevre, Thierry and Modine, Thomas and. et al.,2017. „Repositionable percutaneous aortic valve implantation with the LOTUS valve: 30-day and 1-year outcomes in 250 high-risk surgical patients.“ *EuroIntervention* 13 (7): 788--795.
141. Meredith, Ian T. and Hood, Kristin L. and Haratani, Nicole and Allocco, Dominic J. and Dawkins, Keith D. et al.,2012. „Boston Scientific Lotus valve.“ *EuroIntervention*.
142. Meredith., AM Ian T and Walters, Darren L and Dumonteil, Nicolas and Worthley, Stephen G and Tchétché, Didier and Manoharan, Ganesh and Blackman, Daniel J and Rioufol, Gilles and Hildick-Smith, David and Whitbourn, Robert J and others. et al.,2014. „Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the REPRISE II study.“ *Journal of the American College of Cardiology*, 1339--1348.
143. Meredith., Hashrul N Z Rashid and Robert Gooley and Liam McCormick and Sarah Zaman and Satish Ramkumar and Damon Jackson and Ameera Amiruddin and Arthur Nasis and James Cameron and Ian T. et al.,2016. „Safety and efficacy of valve repositioning during transcatheter aortic valve replacement with the Lotus Valve System.“ *Journal of Cardiology*.
144. Metzler, B. 2011. „SYNTAX-, STS-und EuroSCORE-Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen?“ *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*, 355--361.
145. Mohammed Imran, Ghare and Alexandra, Lansky. et al.,2018. „Understanding Neurologic Complications Following TAVR.“ *Interv Cardiol*, 27--32.

146. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, et al. et al.,1991. „Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerotic risk factors – a causal relationship?“ *Clin Cardiol*, 995-9.
147. Mwipatayi, Bibombe P and Picardo, Alarick and Masilonyane-Jones, Taolo Vijay and Larbalestier, Robert and Thomas, Shannon and Turner, Jennifer and Vijayan, Vikram and Yong, Gerald. et al.,2013. „Incidence and prognosis of vascular complications after transcatheter aortic valve implantation.“ *J Vasc Surg* 58 (4): 1028--1036.
148. Nagasawa, Atsushi and Shirai, Shinichi and Hanyu, Michiya and Arai, Yoshio and Kamioka, Norihiko and Hayashi, Masaomi. et al.,2016. „{Descending aortic dissection injured by tip of the sheath during transcatheter aortic valve implantation}.“ *Cardiovasc. Interv. Ther.* 31 (2): 122--127.
149. Nashef, Samer AM and Roques, Francois and Michel, Philippe and Gauducheau, E and Lemeshow, S and Salamon, R and EuroSCORE Study Group. et al.,1999. „European system for cardiac operative risk evaluation (Euro SCORE).“ *European journal of cardio-thoracic surgery*, 9--13.
150. Nashef., Samer AM and Roques, Francois and Sharples, Linda D and Nilsson, Johan and Smith, Christopher and Goldstone, Antony R and Lockowandt, Ulf. et al.,2012. „EuroSCORE II.“ *Eur J Cardiothorac Surg* 41 (4): 734--744.
151. Ndrepepa, Gjin and Schuster, Tibor and Hadamitzky, Martin and Byrne, Robert A and Mehilli, Julinda and Neumann, Franz-Josef and Richardt, Gert and Schulz, Stefanie and Laugwitz, Karl-Ludwig and Massberg, Steffen and Schömig, Albert and Kastrati, Adn. et al.,2012. „{Validation of the Bleeding Academic Research Consortium Definition of Bleeding in Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention}.“ *Circulation* 125 (11): 1424--1431.
152. Ng K, Arnold C. T. and Delgado Victoria and van der Kley Frank and Shanks Miriam and van de Veire Nico R. L. and Bertini Matteo and Nucifora Gaetano and van Bommel Rutger J. and Tops Laurens F. and de Weger Arend and Tavilla Giuseppe and de Roos Albert. et al.,2010. "Comparison of Aortic Root Dimensions and Geometries Before and After Transcatheter Aortic Valve Implantation by 2- and 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography and Multislice Computed Tomography." *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2018/11/12: 94--102.
153. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, O'Rourke RA, ShahPM. et al.,2008. „ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anest.“ *Circulation* (118): 887-896.
154. Nishimura, Rick A and Otto, Catherine M and Bonow, Robert O and Carabello, Blase A and Erwin, John P 3rd and Guyton, Robert A and O'Gara, Patrick T and Ruiz, Carlos E and Skubas, Nikolaos J and Sorajja, Paul and Sundt, Thoralf M 3rd and Thomas, James D. et al.,2014. „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.“ *J Am Coll Cardiol* 63 (22): 2438--2488.
155. Nkomo, Vuyisile T and Gardin, Julius M and Skelton, Thomas N and Gottdiener, John S and Scott, Christopher G and Enriquez-Sarano, Maurice. et al.,2006. „Burden of valvular heart diseases: a population-based study.“ Herausgeber: Elsevier. *The Lancet* 368 (9540): 1005--1011.

156. Novaro, Gian M and Sachar, Ravish and Pearce, Gregory L and Sprecher, Dennis L and Griffin, Brian P. et al.,2003. „Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease.“ *Circulation*, Oct: 1804--1808.
157. Nucifora, Gaetano and Tantiogco, John-Paul and Crouch, Gareth and Bennetts, Jayme and Sinhal, Ajay and Tully, Phillip J and Bradbrook, Craig and Baker, Robert A and Selvanayagam, Joseph B. 2016. „Changes of left ventricular mechanics after trans-catheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: A tissue-tracking cardiac magnetic resonance study.“ *Int J Cardiol*, Nov: 184-190.
158. O'Brien, Sean M and Shahian, David M and Filardo, Giovanni and Ferraris, Victor A and Haan, Constance K and Rich, Jeffrey B and Normand, Sharon-Lise T and DeLong, Elizabeth R and Shewan, Cynthia M and Dokholyan, Rachel S and Peterson, Eric D and Edwards,. et al.,2009. „The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery.“ *Ann Thorac Surg* 88 (1 Suppl): S23-42.
159. Omran, Heyder Sommer and Harald Schmidt and Matthias Hackenbroch and Stefan Illien and Peter Bernhardt and Giso von der Recke and Rolf Fimmers and Sebastian Flacke and Günter Layer and Christoph Pohl and Berndt Lüderitz and Hans Schild and Torsten. et al.,2003. „Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study.“ *The Lancet*, 1241 - 1246.
160. Ong, Sea Hing and Mueller, Ralf and Gerckens, Ulrich. et al.,2011. „Iatrogenic dissection of the ascending aorta during TAVI sealed with the CoreValve revalving prosthesis.“ *Catheter Cardiovasc Interv* 77 (6): 910--914.
161. Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, et al. et al.,2001. „The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis.“ *Heart*, 635--8.
162. Otto C M and Mickel, M C and Kennedy, J W and Alderman, E L and Bashore, T M and Block, P C and Brinker, J A and Diver, D and Ferguson, J and Holmes, D R. et al.,1994. „Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis.“ Herausgeber: Inc. American Heart Association. *Circulation* 89 (2): 642--650.
163. Otto C.M. 2009. „Pathophysiology and clinical features of valvular aortic stenosis in adults.“ *UpToDate. Waltham, MA*.
164. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL. et al.,1997. „Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome.“ *Circulation* 95 (9): 2262--70.
165. Otto R. O. Bonow and Blase A.Carabello and Kanu Chatterjee and Antonio C. de Leon Jr and David P. Faxon and Michael D. Freed and William H. Gaasch and Bruce W. Lytle and Rick A. Nishimura and Patrick T. O'Gara and Robert A. O'Rourke and Catherine M. et al.,2008. „2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to.“ *Journal of the American College of Cardiology*, e1 - e142.
166. Otto, C. M. 2000. „Timing of aortic valve surgery.“ *Heart*, 211--218.

167. Otto, CM. 1999. „Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly.“ *N Engl J Med.* (341): 142-147.
168. Overtchouk Pavel and Ibrahim Alqdeimat and Augustin Coisne and Khalil Fattouch and Thomas Modine. et al.,2017. „Transcarotid approach for TAVI: an optimal alternative to the transfemoral gold standard.“ *Annals of Cardiothoracic Surgery.*
169. Overtchouk Pavel and Modine, Thomas. et al., 2018. „Alternate Access for TAVI: Stay Clear of the Chest.“ *Interv Cardiol*, Sep: 145--150.
170. Pape, Hans-Christian. Kurtz, Armin Silbernagl, Stefan. et al.,2014. *Physiologie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.* Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag.
171. Parsonnet, V and Dean, D and Bernstein, A D. et al.,1989. „A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease.“ *Circulation* 79 (6 Pt 2): 3-12.
172. Pasternak, Björn and Inghammar, Malin and Svanström, Henrik. et al.,2018. „Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study.“ *BMJ.*
173. Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S. et al.,2001. „Progression of Aortic Valve Calcification: Association With Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Factors.“ *Circulation.*, 1927–1932.
174. Pomerance A, Darby AJ, Hodgkinson HM. et al.,1978. „Valvular calcification in the elderly: possible pathogenic factors.“ *J Gerontol*, 672- 5.
175. Rahimtoola, SH. 2010. „Choice of prosthetic heart valve in adults an update.“ *J Am Coll Cardiol.* 55 (22): 2413-26.
176. Rahnavardi, Mohammad and Santibanez, Jaime and Sian, Karan and Yan, Tristan D. et al.,2012. „{A systematic review of transapical aortic valve implantation.}.“ *Ann. Cardiothorac. Surg.* 1 (2): 116--128.
177. Rajamannan, D, Subramaniam, M M ,Rickard. et al.,2003. „Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype.“ *Circulation*, 2181-4.
178. RANKIN, J. 1957. „Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis.“ *Scott Med J* 200--215.
179. Rashid, Hashrul N.Z. and Robert Gooley and Liam McCormick and Sarah Zaman and Satish Ramkumar and Damon Jackson and Ameera Amiruddin and Arthur Nasir and James Cameron and Ian T.Meredith. 2016. „Safety and efficacy of valve repositioning during transcatheter aortic valve replacement with the Lotus Valve System.“ *Journal of Cardiology.*
180. Rayger, C. 1679. „Anatome hominis subito extincti, cujus valvulae semilunares, ad aortae ostium sitae, osseae repertae sunt.“ *Anatome hominis subito extincti, cujus valvulae semilunares, ad aortae ostium sitae, osseae repertae sunt.*, 702.
181. Rezaq, Ahmed and Basavarajaiah, Sandeep and Latib, Azeem and Takagi, Kensuke and Hasegawa, Tasuku and Figini, Filippo and Cioni, Micaela and Franco, Annalisa and Montorfano, Matteo and Chieffo, Alaide and Maisano, Francesco and Corvaja, Nicola and Alfieri, et al.,2012. „Incidence, management, and outcomes of cardiac tamponade during transcatheter aortic valve implantation: a single-center study.“ *JACC Cardiovasc Interv* 5 (12): 1264--1272.

182. Roques Francois and Michel, Philippe and Goldstone, AR and Nashef, SAM. et al.,2003. „The logistic euroscore.“ *European heart journal*, 882--883.
183. Roques, F and Nashef, SA and Michel, P. 2001. „Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program.“ *The Journal of heart valve disease* 10 (5): 572--7.
184. Roques., F and Gabrielle, F and Michel, P and De Vincentiis, C and David, M and Baudet, E. et al.,1995. „Quality of care in adult heart surgery: proposal for a self-assessment approach based on a French multicenter study.“ *Eur J Cardiothorac Surg* 9 (8): 433--439.
185. Rosengart TK, Feldman T, Borger MA, Vassiliades TA, Gillinov AM, Hoercher KJ, Vahanian A, Bonow RO, O'Neill W. et al.,2008. „Percutaneous and minimally invasive valve procedures – a scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia, council on clinical cardiology, functional genomics and translation biology interdisciplin.“ *Circulation*, 1750-1767.
186. Rosenhek R, Binder T, Porenta G. et al.,2000. „Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis.“ *N Engl J Med*, 611-7.
187. Ross, Braunwald, E. et al.,1968. „Aortic stenosis.“ *Circulation*, IV-61-IV-67.
188. Rossebø Anne B. and Pedersen, Terje R. and Boman, Kurt and Brudi, Philippe and Chambers, John B. and Egstrup, Kenneth and Gerds, Eva and Gohlke-Bärwolf, Christa and Holme, Ingar and Kesäniemi, Y. Antero and Malbecq, William and Nienaber, Christoph A. et al.,2008. „Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis.“ *New England Journal of Medicine* 13 (359): 1343-1356.
189. Rylski, Bartosz and Szeto, Wilson Y and Bavaria, Joseph E and Walsh, Elizabeth and Anwaruddin, Saif and Desai, Nimesh D and Moser, William and Herrmann, Howard C and Milewski, Rita K. et al.,2014. „Transcatheter aortic valve implantation in patients with ascending aortic dilatation: safety of the procedure and mid-term follow-updagger.“ *Eur J Cardiothorac Surg* 46 (2): 228--233.
190. Sachdev, Vandana A. and Matura, Lea Ann and Stanislav Sidenko and Vincent B. Ho and Andrew E. Arai and Douglas R. Rosing and Carolyn. et al.,2008. „Aortic Valve Disease in Turner Syndrome.“ *Journal of the American College of Cardiology* 51 (19): 1904 - 1909.
191. Sannino, Anna and Schiattarella, Gabriele Giacomo and Toscano, Evelina and Gargiulo, Giuseppe and Giugliano, Giuseppe and Galderisi, Maurizio and Losi, Maria-Angela and Stabile, Eugenio and Cirillo, Plinio and Imbriaco, Massimo and Grayburn, Paul Artur an. 2017. „Meta-Analysis of Effect of Body Mass Index on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation.“ *American Journal of Cardiology*, 2017/01/15: 308--316.
192. Schäfer Ulrich and Yen Ho and Christian Frerker and Dimitry Schewel and Damian Sanchez-Quintana and Joachim Schofer and Klaudija Bijuklic and Felix Meincke and Thomas Thielsen and Felix Kreidel and Karl-Heinz Kuck. et al.,2012. „Direct Percutaneous Access Technique for Transaxillary Transcatheter Aortic Valve Implantation: “The Hamburg Sankt Georg Approach”.“ *JACC: Cardiovascular Interventions* 5 (5): 477 - 486.

193. Schäfer, A. and Conradi, L. and Schäfer, U. and Blankenberg, S. and Reichenspurner, H. et al., 2018. „TAVI für alle.“ *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*.
194. Schewel, Dimitry and Frerker, Christian and Schewel, Jury and Wohlmuth, Peter and Meincke, Felix and Thielsen, Thomas and Kreidel, Felix and Kuck, Karl-Heinz and Schäfer, Ulrich. et al., 2015. „Clinical impact of paravalvular leaks on biomarkers and survival after transcatheter aortic valve implantation.“ *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 85 (3): 502-514.
195. Schiebler, TH. 2002. *Anatomie - Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*; 8. Auflage. Springer-Verlag.
196. Schymik Gerhard and Tzamalīs, Panagiotis and Bramlage, Peter and Heimeshoff, Martin and Würth, Alexander and Wondraschek, Rainer and Gonska, Bernd-Dieter and Posival, Herbert and Schmitt, Claus and Schröfel, Holger and Luik, Armin. et al., 2015. „Clinical impact of a new left bundle branch block following TAVI implantation: 1-year results of the TAVIK cohort.“ *Clinical Research in Cardiology*, 351--362.
197. Schymik Gerhard and Varsami, Chrysa and Bramlage, Peter and Conzelmann, Lars Oliver and Würth, Alexander and Luik, Armin and Schröfel, Holger and Tzamalīs, Panagiotis. et al., 2018. „Two-Year Outcomes of Transcatheter Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in "Minimal-Risk" Patients Lacking EuroSCORE Co-morbidities (from the TAVIK Registry).“ *Am J Cardiol*, 149-155.
198. Schymik Gerhard and Würth, Alexander and Bramlage, Peter and Herbinger, Tanja and Heimeshoff, Martin and Pilz, Lothar and Schymik, Jan S. and Wondraschek, Rainer and Süsselbeck, Tim and Gerhardus, Jan and Luik, Armin and Gonska, Bernd-Dieter and Posival, H. et al., 2014. „Long-Term Results of Transapical Versus Transfemoral TAVI in a Real World Population of 1000 Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis.“ *Circulation: Cardiovascular Interventions*.
199. Schymik Gerhard and Würth, Alexander and Bramlage, Peter and Herbinger, Tanja and Heimeshoff, Martin and Pilz, Lothar and Schymik, Jan S. and Wondraschek, Rainer and Süsselbeck, Tim and Gerhardus, Jan and Luik, Armin and Gonska, Bernd-Dieter Posival, H. et al., 2015. „Long-term results of transapical versus transfemoral TAVI in a real world population of 1000 patients with severe symptomatic aortic stenosis.“ *Circ Cardiovasc Interv*, Jan.
200. Schymik, Gerhard and Bramlage, Peter and Herzberger, Valentin and Bergmann, Jens and Conzelmann, Lars Oliver and Würth, Alexander and Luik, Armin and Schröfel, Holger and Tzamalīs, Panagiotis. et al., 2019. „Impact of Dialysis on the Prognosis of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation.“ *American Journal of Cardiology*, 15. 01: 315--322.
201. Seeger, Julia and Gonska, Birgid and Otto, Markus and Rottbauer, Wolfgang and Wöhrle, Jochen. et al., 2017. „Cerebral Embolic Protection During Transcatheter Aortic Valve Replacement Significantly Reduces Death and Stroke Compared With Unprotected Procedures.“ *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2297--2303.
202. Seiffert, Moritz and Conradi, Lenard and Baldus, Stephan and Schirmer, Johannes and Blankenberg, Stefan and Reichenspurner, Hermann and Diemert, Patrick and Treede, Hendrik. et al., 2013. „Severe intraprocedural complications after transcatheter aortic valve implantation: calling for a heart team approach.“ *Eur J Cardiothorac Surg* 44 (3): 478--484.

203. Serfaty, J.M. and Esposito-Farese, M. and Himbert, D. and Iung, B. and Vahanian, A. and Messika-Zeitoun, D. et al.,2013. „Measurement of the aortic annulus diameter using transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. Are they interchangeable?“ *European Heart Journal*, P5417.
204. Siegmund-Schultze, Nicola. 2017. „{Rehabilitation nach Aortenklappenersatz mit TAVI: Training ist sicher und verbessert die Lebensqualit%ot}.“ *Dtsch Arztebl International*, A-689-.
205. Sinning, Jan-Malte and Vasa-Nicotera, Mariuca and Chin, Derek and Hammerstingl, Christoph and Ghanem, Alexander and Bence, Johan and Kovac, Jan and Grube, Eberhard and Nickenig, Georg and Werner, Nikos. et al.,2013. „Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement.“ *J Am Coll Cardiol*, 11--20.
206. Sinning, Jan-Malte and Werner, Nikos and Nickenig, Georg and Grube, Eberhard. et al.,2012. „Next-Generation Transcatheter Heart Valves: Current Trials in Europe and the USA.“ *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* 8 (2): 9–12.
207. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, PA. et al.,2011. „PARTNER Trial Investigators (2011) Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. .“ *N Engl J Med*, 2187–2198.
208. Sommer, Heyder Omran and Harald Schmidt and Matthias Hackenbroch and Stefan Illien and Peter Bernhardt and Giso von der Recke and Rolf Fimmers and Sebastian Flacke and Günter Layer and Christoph Pohl and Berndt Lüderitz and Hans Schild and Torsten. et al.,2003. „Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study.“ *The Lancet*, 1241 - 1246.
209. Svensson, Lars G and Tuzcu, Murat and Kapadia, Samir and Blackstone, Eugene H and Roselli, Eric E and Gillinov, A Marc and Sabik, Joseph F and Lytle, Bruce W. et al.,2013. „{A comprehensive review of the PARTNER trial}.“ *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 145 (3): S11 -- S16.
210. Tardif, Jean-Claude and Rodrigues, Andressa Giestas and Hardy, Jean-Fran{\c{c}}ois and Leclerc, Yves and Petitclerc, Robert and Mongrain, Rosaire and Mercier, Lise-Andrée. et al.,1997. „Simultaneous determination of aortic valve area by the Gorlin formula and by transesophageal echocardiography under different transvalvular flow conditions: evidence that anatomic aortic valve area does not change with variations in flow in aortic stenosi.“ *Journal of the American College of Cardiology*, 1296--1302.
211. Tarlov, A R and Ware, J E Jr and Greenfield, S and Nelson, E C and Perrin, E and Zubkoff, M. et al.,1989. „The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care.“ *JAMA*, Aug: 925--930.
212. Thielmann, Matthias and Wendt, Daniel and Eggebrecht, Holger and Kahlert, Philipp and Massoudy, Parwis and Kamler, Markus and Erbel, Raimund and Jakob, Heinz and Sack, Stefan. et al.,2009. „Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Very High Risk for Conventional Aortic Valve Replacement.“ *Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Very High Risk for Conventional Aortic Valve Replacement* 88 (5): Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Very High Risk for Conventional Aortic Valve Replacement.

213. Thielsen, T. and Frerker, C. and Schmidt, T. and Schlüter, M. and Kreidel, F. and Alessandrini, H. and Kuck, K.-H. 2016. „Zukünftige interventionelle Verfahren bei Herzklappenerkrankungen.“ *Der Internist* 57 (4): 341--348.
214. Thubrikar, Mano J. Aouad, Jaffar Nolan, Stanton P. et al., 1986. „Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:677--85.“ *The American Journal of Cardiology*.
215. Traub, Oren Berk, Bradford C Traub, Oren Berk, Bradford C. et al., 1998. „Laminar Shear Stress : Mechanisms by Which Endothelial Cells Transduce an Atheroprotective Force Oren Traub and Bradford C. Berk *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:677-685.“ *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*.
216. Ussia Gian Paolo and Mule, Massimiliano and Barbanti, Marco and Cammalleri, Valeria and Scarabelli, Marilena and Imme, Sebastiano and Capodanno, Davide and Ciriminna, Saverio and Tamburino, Corrado. et al., 2009. „Quality of life assessment after percutaneous aortic valve implantation.“ *Eur Heart J*, 1790--1796.
217. Vahanian A., Palacios I.F. et al., 2004. „Percutaneous approaches to valvular disease.“ *Circulation*, 1572--1579.
218. Vahanian Alec and Alfieri, Ottavio and Andreotti, Felicita and Antunes, MJ and Barón-Esquivias, G and Baumgartner, H and Borger, MA and Carrel, TP and De Bonis, M and Evangelista, A and others. et al., 2012. „Joint task force on the management of valvular heart disease of the European society of cardiology (ESC); European association for cardio-thoracic surgery (EACTS). guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012).“ *Eur Heart J*, 2451--96.
219. Vahanian Alec and Baumgartner, Helmut and Bax, Jeroen and Butchart, Eric and Dion, Robert and Filippatos, Gerasimos and Flachskampf, Frank and Hall, Roger and Iung, Bernard and Kasprzak, Jaroslaw and others. et al., 2007. "Guidelines on the management of valvular heart disease." *European heart journal*, 230--268.
220. Vahanian Alec and Otto, Catherine M. et al., 2010. „Risk stratification of patients with aortic stenosis.“ *European Heart Journal*, 416--423.
221. van der Boon, Robert M A and Van Mieghem, Nicolas M and Theuns, Dominic A and Nuis, Rutger-Jan and Nauta, Sjoerd T and Serruys, Patrick W and Jordaens, Luc and van Domburg, Ron T and de Jaegere, Peter P T. et al., 2013. „Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation with the self-expanding Medtronic CoreValve System.“ *Int J Cardiol*, 1269-73.
222. Van Mieghem, Nicolas M and Hildick-Smith, David and Bleiziffer, Sabine and Woehrle, Jochen and Blackman, Daniel J and Abdel-Wahab, Mohamed and Gerckens, Ulrich and Linke, Axel and Wenaweser, Peter and Bleie, Oyvind and others. et al., 2016. „POST-MARKET EVALUATION OF A FULLY REPOSITIONABLE AND RETRIEVABLE AORTIC VALVE IN 750 PATIENTS TREATED IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE: AN UPDATE FROM THE RESPOND STUDY.“ *Journal of the American College of Cardiology*, 2193.

223. Van Mieghem', Nicolas M and Rutger-Jan Nuis, and Piazza, Nicolo and Apostolos, Tzikas and Ligthart, Jurgen and Schultz, Carl and de Jaegere, Peter P and Serruys, Patrick W. et al.,2010. „Vascular complications with transcatheter aortic valve implantation using the 18 Fr Medtronic CoreValve System: the Rotterdam experience.“ *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 5 (6): 673--679.
224. Wöhrle, Jochen and Gonska, Birgid and Rodewald, Christoph and Seeger, Julia and Scharnbeck, Dominik and Rottbauer, Wolfgang. et al.,2016. „Transfemoral aortic valve implantation with the repositionable Lotus valve for treatment of patients with symptomatic severe aortic stenosis: results from a single-centre experience.“ *EuroIntervention* 12 (6): 760--767.
225. Walther Thomas and Falk, Volkmar and Kempfert, Jörg and Borger, Michael A. and Fassl, Jens and Chu, Michael W.A. and Schuler, Gerhard and Mohr, Friedrich W. et al.,2008. „Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients.“ *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 983-988.
226. Walther, Thomas and Hamm, Christian W and Schuler, Gerhard and Berkowitsch, Alexander and Kötting, Joachim and Mangner, Norman and Mudra, Harald and Beckmann, Andreas and Cremer, Jochen and Welz, Armin and others. et al.,2015. „Perioperative results and complications in 15,964 transcatheter aortic valve replacements: prospective data from the GARY registry.“ *Journal of the American College of Cardiology*, 2173--2180.
227. Ware, J E Jr. 2000. „SF-36 health survey update.“ *Spine (Phila Pa 1976)*, 3130--3139.
228. Webb, J,G and Altwegg,L and Boone,R. et al.,2009. „Transcatheter aortic valve implantation: Impact on clinical and valve-related outcomes.“ *Circulation*, 3009-3016.
229. Wenaweser, Peter and Jean-Fransvois Surmely and Stephan Windecker and Marco Roffi and Mario Togni and Michael Billinger and Stephane Cook and Rolf Vogel and Christian Seiler and Otto M. Hess and Bernhard Meier. et al., 2008. „Prognostic Value of Early Exercise Testing After Coronary Stent Implantation.“ *The American Journal of Cardiology*, 807 - 811.
230. Wendt, Daniel and Osswald, Brigitte R and Kayser, Katrin and Thielmann, Matthias and Tossios, Paschalis and Massoudy, Parwis and Kamler, Markus and Jakob, Heinz. et al.,2009. „Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement.“ *Ann Thorac Surg* 88 (2): 468--474.
231. Werner, Nicolas and Zeymer, Uwe and Schneider, Steffen and Bauer, Timm and Gerckens, Ulrich and Linke, Axel and Hamm, Christian and Sievert, Horst and Eggebrecht, Holger and Zahn, Ralf. et al.,2016. „Incidence and Clinical Impact of Stroke Complicating Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the German TAVI Registry.“ *Catheter Cardiovasc Interv*, Oct: 644--653.
232. Wolters, U and Wolf, T and Stutzer, H and Schroder, T. et al.,1996. „ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome.“ *Br J Anaesth* 77 (2): 217--222.
233. Yashima, Fumiaki and Hayashida, Kentaro and Fukuda, Keiichi. et al., 2016. „Delivery balloon-induced ascending aortic dissection: An unusual complication during transcatheter aortic valve implantation.“ *Catheter. Cardiovasc. Interv.* (7): 1338--1341.

234. Zechner P, Weihs W. et al.,2014. „Klappenstenosen.“ *Journal für Kardiologie* -, 29-37.
235. Zhao, Zhen-Gang and Jilaihawi, Hasan and Feng, Yuan and Chen, Mao. et al.,2015. „Transcatheter aortic valve implantation in bicuspid anatomy.“ *Nat Rev Cardiol* 123--128.
236. Zylka-Menhorn, Vera. et al.,2011. „Aortenklappenstenose: Wie man Herzklappen per Gefäßkatheter ersetzt.“ *Dtsch Arztebl International* 108 (6): A-265-A-268.

1. Buchbeiträge: 54. The Criteria Committee of the New York Heart Association Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels.

1. **Bücher: Karnofsky D.A., Burchenal J.H.: The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents Columbia University Press, 1949:196**
2. **Flachskampf 2012. Kursbuch Echokardiografie : unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Kursbuch Echokardiografie : unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Stuttgart: Thieme.**
3. **Herold Gerd. 2018. *Innere Medizin-Ausgabe 2018*. Herausgeber: Gerd Herold. S.**
4. **Silbernagl, S. 2005. *Physiologie*. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag.**
5. **Suttorp, Norbert and Möckel, Martin and Siegmund, Britta and Dietel, Manfred. et al.,2016. *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage. 5 Bde. ABW Verlag.**
1. **Killisch, Malte „Evaluation eines Konzeptes zur chirurgischen Notfallversorgung von Patienten mit einer akuten Typ-A-Aortendissektion: Die Bedeutung der *Direct True Lumen Cannulation*.“ Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin, Mainz 2010**

Lebenslauf/Vita

<u>Curriculum vitae</u>	
Name :	<u>Michael Siegfried Kästel</u>
Geburtsdatum :	06.01.1960
Familienstand :	1x Geschieden, in 2. Ehe verheiratet
Kinder:	drei Kinder (28J., 24J., 22J.)
Ehefrau:	Canan Serin-Kästel, geb. Serin, Informatikerin und MFA
Wohnort :	
Praxis für Allgemeinmedizin:	
<u>Schulische Ausbildung :</u>	
1967 - 1970	Grundschule in Karlsruhe/Palmbach
1970 - 6/1975	Hauptschule Grünwettersbach
10/1978 - 10/1980	Telekolleg I : Fachschulreife
9/1983 - 6/1987	Abendgymnasium am Bismarck - Gymnasium in Karlsruhe: Abitur
<u>Berufliche Ausbildung :</u>	
8/1975 - 06/1978	Ausbildung als Einzelhandelskaufmann
6/1978 - 10/1978	Beschäftigung als Einzelhandelskaufmann
10/1978 - 9/1982	Krankenpflegeausbildung bei der Bundeswehr als Soldat auf Zeit für 4 Jahre

<u>Berufliche Tätigkeit :</u>	
10/1982 - 3/1983	Krankenpfleger am St. Vincentius Krankenhaus Karlsruhe
3/1983 - 1991	Krankenpfleger am Rehabilitations - Krankenhaus Karlsbad.
<u>Studium der Humanmedizin:</u>	
<u>Universität Heidelberg :</u>	
Prüfungen :	
Ärztliche Vorprüfung :	29.08.1989
Erster Abs. der Ärztlichen Prüfung :	30.08.1990
Zweiter Abs. der Ärztlichen Prüfung:	01.09.1992
Dritter Abs. der Ärztlichen Prüfung:	12.11.1993
10/1992 – 03.11.1993	Praktisches Jahr am Akad. Lehrkranken- haus der Universität HD in Karlsbad
<u>Ärztliche Tätigkeit:</u>	
01.01.1994 - 31.12.1994	Krankenhaus Siloah Pforzheim: <u>Chirurgie</u>
01.01.1995 - 30.06.1995	Waldklinik Dobel : Orthopädie
01.07.1995 - 31.03.1996	Praxistätigkeit: <u>Allgemeinmedizin*/Naturheilverfahren*</u>
01.04.1996 - 31.03.1997	Waldklinik Dobel <u>Innere Medizin</u>
01.04.1997- 30.09.1997	Praxistätigkeit: <u>Allgemeinmedizin*</u>
01.10.1997- 30.06.1999	Schwarzwald - Reha-Klinik der BfA Innere Medizin u. Orthopädie
01.07.1999- 31.12.2000	Oberarzt, Stellv. des Chefarztes in der Chiemgau - Klinik der BVA Innere Medizin u. Orthopädie
06.12.2000- 31.12.2000 01.01.2001-	Praxistätigkeit Eigene Praxis
<u>Promotion :</u> (nicht abgeschlossen) Prof. Dr. Manfred Volm Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg	Resistenz - Proteine und deren Korrelation zu Proto-Onkogenen in Nierenkarzinomen
<u>Veröffentlichungen :</u> Cancer Volume 71, Issue 12, pages 3981–3987, 15 June 1993 Manfred Volm Ph.D., Michael Kästel M.Sc., Jürgen Mattern M.D. and Thomas Efferth Ph.D..	Expression of resistance factors (P-glycoprotein, glutathi- one S-transferase- π , and topoisomerase II) and their inter- relationship to proto-oncogene products in renal cell carci- nomas.
<u>Fremdsprachenkenntnisse :</u>	
	Muttersprache Deutsch
	Englisch: Schulkenntnisse (+2 Monate Aufenthalt in den USA) Französisch: Schulkenntnisse Türkisch: gering
<u>EDV-Kenntnisse :</u>	

	Apple Macintosh Word, Excel.../ Windows Praxisverwaltungssysteme
<u>Zusatzqualifikationen :</u>	
Ultraschallkurse:	-Deutsches Krebsforschungszentrum -Ultraschall Grundkurs u. Aufbaukurs -Echokardiographie Aufbauseminar -Gefäße
Kurse:	Fortbildung Angiologie Chirotherapie Naturheilkunde Therapeutische Lokalanästhesie 1/2 + Neuraltherapie III+IV mit Abschluß Akupunktur KV Einführung Fachkunde Notfallmedizin A,B und C Repetitorium u. Intensivkurs Spezielle Schmerztherapie I-IV Universität Münster 98/99 Schmerzkonferenzen u. Qualitätszirkel in Heidelberg u. Karlsruhe (monatlich)
Spezielle Schmerztherapie	
<u>Facharzt:</u>	<u>Facharzt für Allgemeinmedizin</u>
<u>Zusatzbezeichnungen:</u>	- Chirotherapie - Naturheilverfahren - Sozialmedizin Arbeitsmedizin/Betriebsmedizin
<u>Fachkunde:</u>	
<u>Lehrpraxis der Universität Heidelberg</u>	
Zusätzliche Tätigkeiten/Aufgaben Ehrenämter	Ärztlicher Leiter der Notfallpraxis Karlsruhe. Notfallpraxisbeauftragter. Kreisbeauftragter der KVBW. Mitglied des Vorstandes der Ärzteschaft Karlsruhe. - Rechnungsführer - Ansprechpartner für Ausbildung MFA Ausschussmitglied der Bezirksärztekammer Nordbaden: Ausländische Patienten und Ärzte (Vorsitzender) Ausschussmitglied der Landesärztekammer Nordbaden: Notfallmedizin Haushaltsauschuß