

Aus der Abteilung für Kardiologie des
Zentrums für Innere Medizin der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. H. Ince

Prädiktoren für die
permanente Herzschrittmacherimplantation zur
Versorgung der schwergradigen Aortenklappenstenose
mittels TAVI mit der Lotusklappe®
im Risikokollektiv

Inauguraldissertation
zur Erlangung
des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der medizinischen Fakultät
der Universität Rostock



vorgelegt von
Marisa Panepinto
aus Solingen

Rostock 2018

Dekan: Prof. Dr. E. Reisinger, Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin,
Universität Rostock

1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Ince
Direktor der Abteilung für Kardiologie der Universität Rostock
2. Gutachter: Professor Dr. med. P. Dohmen
Leitender Arzt der Herzchirurgie der Universität Rostock
3. Gutachter: Professor Dr. med. A. Elsässer
Direktor der Klinik für Kardiologie der Universität Oldenburg

Betreuer: PD Mohammad Sherif, MD, FESC, Charité Berlin

Datum der Einreichung: 10.07.2018

Datum der Verteidigung: 23.06.2020

“Once you start studying medicine you never get through with it.”

Dr. Charles Horace Mayo
19.07.1865 – 26.05.1939

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | I |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Die Aortenklappenstenose | 1 |
| 1.1.1 Anatomie und Physiologie der Aortenklappe und Aortenwurzel | 1 |
| 1.1.2 Definition, Ätiopathogenese und Epidemiologie der Aortenklappenstenose | 4 |
| 1.1.3 Klinik und Prognose | 7 |
| 1.1.4 Diagnostik | 9 |
| 1.1.4.1 Klinische Untersuchung und Elektrokardiogramm | 9 |
| 1.1.4.2 Klinische Chemie | 10 |
| 1.1.4.3 Transthorakales Echo, Transösophageales Echo, Gradeinteilung | 10 |
| 1.1.4.4 Röntgen und Computertomographie | 14 |
| 1.1.4.5 Kardiale Magnetresonanztomographie | 14 |
| 1.1.4.6 Coronarangiographie | 15 |
| 1.1.5 Behandlungsoptionen | 15 |
| 1.1.5.1 Patientenevaluation und Entscheidungsfindung | 15 |
| 1.1.5.2 Medikamentöse Behandlung | 17 |
| 1.1.5.3 Ballonaortoavalvuloplastie | 18 |
| 1.1.5.4 Chirurgische Behandlung | 18 |
| 1.1.5.5 Interventionelle Behandlung mittels TAVI | 19 |
| 1.1.5.5.1 Historischer Überblick | 19 |
| 1.1.5.5.2 Indikationen und Patientenauswahl | 20 |
| 1.1.5.5.3 Durchführung | 21 |
| 1.1.5.5.3.1 Transfemorale | 21 |
| 1.1.5.5.3.2 Transapikal | 22 |
| 1.1.5.5.4 Komplikationen und Long-term Outcome | 23 |
| 1.2 Die Lotusklappe® | 24 |
| 1.3 Reizleitungsstörungen durch TAVI | 26 |
| 2. Ziel dieser Arbeit | 28 |
| 3. Material, Methoden und Patienten | 29 |
| 4. Ergebnisse | 34 |
| 4.1 Periprozedurale Ergebnisse | 34 |
| 4.2 Deskriptive Statistik | 35 |
| 4.3 T – Test für unabhängige Stichproben | 38 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4 Mann – Whitney – U –Test | 38 |
| 4.5 Fisher – Exact – Test | 39 |
| 4.6 Regressionsanalyse | 39 |
| 5. Diskussion | 42 |
| 5.1 Periprozedurale Ergebnisse und Kontexteinordnung zu anderen Studien | 42 |
| 5.2 Herzrhythmusstörungen als Prädiktoren und Kontexteinordnung zu anderen Studien | 43 |
| 5.3 Klinische und prozedurale Merkmale als Prädiktoren | 44 |
| 5.3.1 Einflussfaktor BMI | 44 |
| 5.3.2 Einflussfaktor mittlerer Druckgradient (AO MPG) | 45 |
| 5.3.3 Resheating und Implantationstiefe | 46 |
| 5.4 Schlussfolgerung | 47 |
| 6. Zusammenfassung | 48 |
| 7. Thesen | 50 |
| 8. Literaturverzeichnis | 51 |
| 9. Abbildungsverzeichnis | 55 |
| 10. Anhang | 56 |
| 11. Danksagung | 60 |
| 12. Curriculum vitae | 61 |
| 13. Selbstständigkeitserklärung | 62 |

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|----------|-----------|--|
| A | ACE | Angiotensin-Converting-Enzyme |
| | AI | Aortenklappeninsuffizienz |
| | AO Max PG | Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe im Echo in mmHg |
| | AO MPG | Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe in mmHg |
| | AS | Aortenklappenstenose |
| | AVB | Atrioventrikulärer Block |
| B | BNP | Typ B natriuretic peptide, auch brain natriuretic peptide |
| | BBB | Bundle Branch Block - Schenkelblock |
| C | CAVD | Calcific aortic valve disease – kalzifizierende Aortenklappenerkrankung |
| | CT | Computertomographie |
| | CABG | Coronary Artery Bypass Graft - Koronararterienbypass |
| | COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease – chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| D | DSE | Dobutamin-Stressechokardiographie |
| E | EKG | Elektrokardiogramm |
| H | HRST | Herzrhythmusstörung |
| L | LCC | Left-coronary cusp |
| | LDL | Low density lipoprotein |
| | LBBB | Left Bundle Branch Block - Linksschenkelblock |
| | LVOT | Left ventricular outflow tract - linksventrikulärer Ausflusstrakt |
| | LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| M | MRT | Magnetresonanztomographie |
| | MI | Mitralklappeninsuffizienz |
| | MS | Mitralklappenstenose |
| N | NCC | Non-coronary cusp |
| P | PSAS | Pseudo Severe Aortic Stenosis – Pseudoschwere Aortenklappenstenose |
| | PCI | Perkutane Koronarintervention |
| | pAVK | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| R | RCC | Right-coronary cusp |
| | RBBB | Right Bundle Branch Block - Rechtsschenkelblock |
| S | SAVR | Surgical Aortic Valve Replacement |
| T | TAVI | Transcatheter Aortic Valve Implantation |

| | |
|-------|--|
| TTE | Transthorakale Echokardiographie |
| TEE | Transösophageale Echokardiographie |
| TSAS | True Severe Aortic Stenosis – Tatsächlich schwerwiegende Aortenklappenstenose |
| TI | Trikuspidalklappeninsuffizienz |
| TS | Trikuspidalklappenstenose |
| TIA | Transitorisch ischämische Attacke |
| V VIC | Valve interstitial cell – Interstitielle Klappenzone |

1. Einleitung

Die Aortenklappenstenose ist – nach der koronaren Herzkrankheit und der arteriellen Hypertonie - die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in der westlichen Welt und der häufigste Herzklappenfehler [1, 2]. Im Jahr 2015 wurden 64.490 Patienten wegen nicht – rheumatischer Aortenklappenstenosen im Krankenhaus behandelt [3], 9.580 Patienten verstarben an Aortenklappenerkrankungen [4]. Folgen der Aortenklappenstenose können Herzrhythmusstörungen, Synkopen und die Herzinsuffizienz sein, die zu hohen Hospitalisierungsraten führen können.

Im Jahr 2015 erhielten in Deutschland 13.108 Patienten eine perkutane Aortenklappenimplantation (im Folgenden: TAVI – Transcatheter Aortic Valve Implantation), 21% mehr als noch 2014 [5]. Die Krankenhausmortalität sinkt dabei seit 2012 kontinuierlich [5].

Trotz der zunehmenden Erfahrung bei der Durchführung der TAVI und der sich ständig verbessernden Materialien ist die permanente Herzschrittmacherimplantation eine charakteristische Komplikation, insbesondere bei der Verwendung der Lotusklappe®.

In dieser Arbeit sollen Prädiktoren für die permanente Herzschrittmacherimplantation ermittelt und analysiert werden, um die präinterventionelle Aufklärung zu vervollständigen, die Klappenprothesenauswahl zu erleichtern und Arbeitsabläufe zu verbessern.

1.1 Die Aortenklappenstenose

1.1.1 Anatomie und Physiologie der Aortenklappe und Aortenwurzel

Die Aortenklappe (Valva aortae) liegt am Ursprung der Pars ascendens am Ostium aortae zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Ihre prinzipiellen Komponenten sind die Taschen, die Valvula semilunaris sinistra, posterior und dextra. Im Englischen werden diese als left-coronary cusp (LCC), non-coronary cusp (NCC) und right-coronary cusp (RCC) oder als Leaflets bezeichnet. Die drei Taschen der Aortenklappe verfügen über freie Ränder, die Lunulae valvarum semilunarium, die sich zur Mitte hin zu Knötchen, den Noduli valvarum semilunarium verdicken [6]. Diese verdichten beim Klappenschluss das Lumen. Nach distal unterliegen die Valvulae den Druckgegebenheiten des arteriellen Systems, nach proximal denen des linken Ventrikels.

Die Bereiche zwischen den Lunulae und der Gefäßwand sind die Sinus aortae, auch Sinus Valsalva; von ihnen gehen die Arteria coronaria dextra und die Arteria coronaria sinistra ab. Entsprechend werden sie benannt als links - coronarer, rechts – coronarer und non – coronarer Sinus [7]. Innerhalb der Sinus wölbt sich die Gefäßwand nach außen und bildet so den Bulbus aortae.

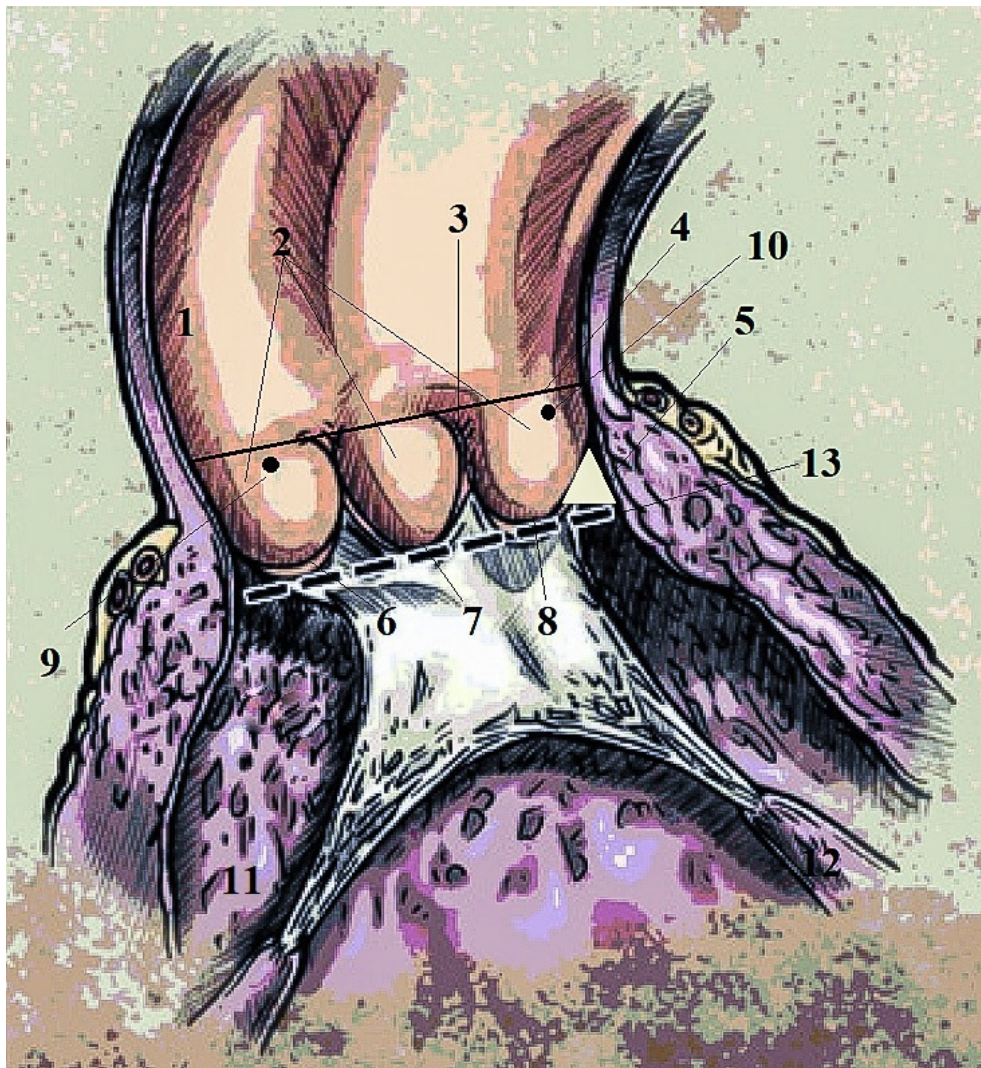


Abb. 1: Anatomie der Aortenklappe, Übersicht

- | | |
|---|---------------------------------------|
| 1 – Aorta ascendens | 2 – Sinus aortae |
| 3 – Kommissur | 4 – Sinotubuläre Junctionszone |
| 5 – Interleaflet triangle | 6 – RCC |
| 7 – NCC | 8 – LCC |
| 9 – Abgang der A. coronaria dextra | 10 – Abgang der A. coronaria sinistra |
| 11 – Pars muscularis septi interventricularis | 12 – M. papillaris anterior |
| 13 – Anulus | |

Die Stelle, an der die Sinus in das Gefäßlumen der Aorta übergehen, ist die sinotubuläre Junctionszone. Sie bildet die anatomische Grenze zwischen Aortenwurzel und Aorta ascendens.

Der Anulus hat, entgegen seiner Namensgebung, die eine kreisrunde Form impliziert, eher die Form einer dreizipfligen Krone [8].

Diese komplexe Struktur bettet die Lunulae valvarum semilunarium in die Wand der Aortenwurzel ein. Die Ausziehungen dieser Krone bilden die Berührungspunkte der Taschen untereinander und

mit der Gefäßwand, sie werden als Kommissuren bezeichnet.

Das Anulus – Areal hat den kleinsten Diameter für den Blutfluss zwischen Ventrikel und Aorta und besitzt somit enorme Wichtigkeit für die Anpassung künstlicher Herzklappen [8].

Von außen betrachtet fallen dreieckige Flächen zwischen den Sinus auf, die sich vom Anulus bis zu den Kommissuren ziehen, die interleaflet triangles. Das Dreieck zwischen rechts - coronaren und nicht – coronaren Sinus steht in direktem Kontakt mit der Septummembran des linken Vorhofes, in der das His – Bündel verläuft [8].

Die Aortenwurzel umfasst den Anulus, die Sinus aortae, die sogenannten interleaflet triangles, die im deutschen Sprachraum keine eigene Bezeichnung haben und die Kommissuren.

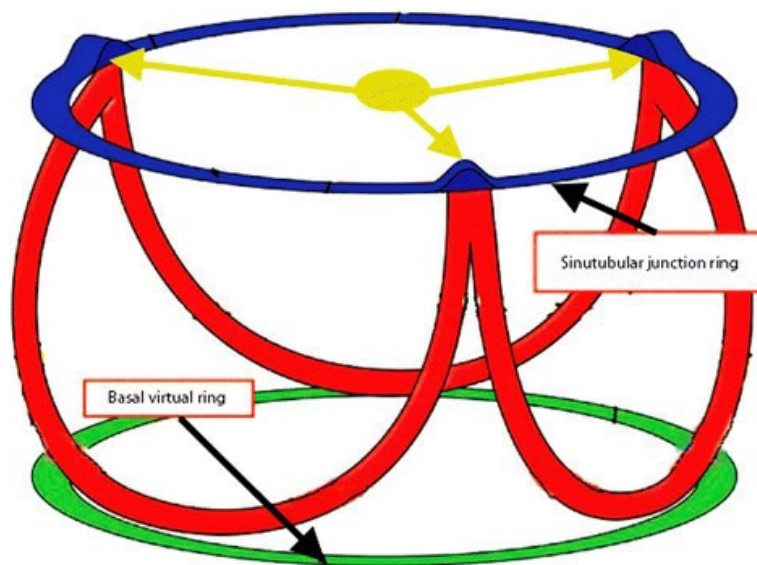


Abb.2: Anatomie der Aortenwurzel

Alle Herzklappen, so auch die Aortenklappe, bestehen aus Endocardduplikaturen, mit folgenden Schichten: Zu beiden Lumina hin verfügen die Klappen über einen Endothelüberzug. Das dazwischen liegende Bindegewebe lässt sich in Lamina fibrosa und Lamina spongiosa einteilen[9]. Die Lamina fibrosa, die der Zugbeanspruchung standhalten soll, liegt auf der der Aorta zugewandten Seite, die Lamina spongiosa auf der dem Ventrikel zugewandten Seite [9]. Das Endothel der Klappen ist gefäßfrei, die Versorgung der Klappen erfolgt über das vorbei strömende Blut.

Um die Physiologie der Aortenklappe nachzuvollziehen, soll an dieser Stelle ihre Rolle im Herzzyklus erläutert werden. Die gesunde Aortenklappe öffnet sich in der Austreibungsphase der Systole, um den Auswurf des Blutes aus dem linken Ventrikel in die Aorta und damit in den Körperkreislauf zu gewährleisten. Sie schließt sich in der Entspannungsphase der Diastole.

Der Klappenschluss erfolgt durch das Unterschreiten des Aortendruckes im linken Ventrikel und wird durch den Rückfluss des Blutes aus der Aorta, der auf die Ausbuchtungen der Valvulae semilunares trifft und somit die Lunulae valvarum semilunarium aneinander drängt unterstützt.

Diese zunächst simpel anmutende Funktion ist durch die komplexe Abfolge präzise aufeinander abgestimmter elektrophysiologischer und mechanischer Ereignisse während des Herzzyklus geprägt. Ist das enddiastolische Volumen, welches sich aus endsystolischem Volumen und Schlagvolumen zusammensetzt, erreicht, steigt der Ventrikeldruck in der Anspannungsphase der Systole isovolumetrisch an [10]. Dabei sind alle Klappen geschlossen. Erreicht der Ventrikeldruck den Aortendruck, öffnet sich die Aortenklappe, um den Auswurf des Schlagvolumens zu ermöglichen. Der Druck im linken Ventrikel steigt hierzu kurzzeitig bis zum Erreichen des Systolischen Druckes an, das enddiastolische Volumen nimmt dabei um das Schlagvolumen ab. Die Systole ist beendet.

Daraufhin sinkt der Druck im linken Ventrikel, bei Unterschreiten des Aortendruckes schließt sich die Aortenklappe wieder. Die Füllungsphase der Diastole ist nun der nächste Schritt im neu beginnenden Herzzyklus.

Bereits aus der hier dargestellten Physiologie wird deutlich, dass eine höhergradige Aortenklappenstenose zu erhöhter Druck- und Volumenbelastung des linken Ventrikels führt und hämodynamische Auswirkungen hat. Dies wird in den folgenden Abschnitten näher betrachtet.

1.1.2 Definition, Ätiopathogenese und Epidemiologie der Aortenklappenstenose

Bei der Aortenklappenstenose handelt es sich um eine Verengung der Aortenklappe, die eine Beeinträchtigung des Blutausstromes aus dem linken Ventrikel verursacht. In seltenen Fällen wird die linksventrikuläre Ausflussbahn auch durch subvalvuläre (hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie) oder supra-valvuläre (angeborene Stenose der Aorta ascendens) Stenosen eingeengt [2, 11]. Zunehmend werden die Begriffe Aortensklerose und Aortenklappenstenose voneinander abgegrenzt, aus dem Bestreben heraus, die degenerative Veränderung der Aortenklappe möglichst frühzeitig, nämlich im Stadium der beginnenden Sklerose zu erkennen und zu behandeln sowie dementsprechend korrekt zu benennen. Die amerikanische Heart, Lung and Blood Association empfiehlt den in der Literatur zunehmend gängigen Begriff CAVD – Calcific aortic valve disease.

Die Ursachen für die CAVD können in drei Kategorien unterteilt werden:

- Angeboren bikuspidale Aortenklappen, die mit zunehmendem Alter sekundär kalzifizieren
- Rheumatische oder postinflammatorische Aortenklappenstenosen

- Progrediente sklerotisch - degenerative Aortenklappenstenose

In Anbetracht der Fragestellung dieser Arbeit, die sich auf Patienten mit degenerativen Aortenklappenstenosen bezieht, wird hier auf die ersten beiden Kategorien nur kurz eingegangen.

Die angeborene bikuspidale Aortenklappe ist die zweithäufigste kongenitale Klappenanomalie [12].

Es besteht eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber hämodynamischen Belastungen und Infektionen, betroffen sind 1-2% der Bevölkerung, Männer häufiger als Frauen [12]. Relevante Stenosen bestehen nach zunehmender Kalzifizierung meist im mittleren Lebensalter, zwischen dem 50. – 70. Lebensjahr [1].

Für rheumatische Aortenklappenstenosen, die nach Infektionen, vorrangig mit Streptokokken, entstehen können, sind Verklebungen der Kommissuren charakteristisch [1]. Diese kalzifizieren zunehmend und führen so zur Stenose. Nachbarstrukturen, wie die Mitralklappe, sind häufig mit betroffen. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 40. – 60. Lebensjahr [2].

Diese Form der Aortenklappenstenose rückt, durch konsequente Antibiotikatherapie, in den westlichen Ländern zunehmend in den Hintergrund.

Sklerotisch – degenerative Veränderungen sind die häufigste Ursache für Aortenklappenstenosen nach dem 70. Lebensjahr [1]. Die Ursachen für diese Veränderungen sind weiterhin Gegenstand der Forschung, der Pathomechanismus ist multifaktoriell, komplex und nicht vollständig geklärt. Eine Grundlage bildet die klassische „Response – to – injury – Hypothese“ nach Ross.

Beschrieben wird dabei die Entstehung der Arteriosklerose, vornehmlich für Gefäße formuliert, aber zum Teil auch auf die Ereignisse an Herzklappen anwendbar.

Ross` bis heute anerkannter Hypothese nach, entstehen durch Noxen, mechanische oder immunologische Reize Endothelläsionen. Die Durchlässigkeit des Endothels nimmt zu [13]. Low density lipoproteine (LDL) wandern in die Tunica media ein, Makrophagen folgen und setzen Sauerstoffradikale und Wasserstoffperoxid frei, die LDL werden oxidiert und von Makrophagen, bis über deren Kapazitätsgrenzen hinaus, phagozytiert. Sie wandeln sich dadurch in sogenannte Schaumzellen um [14]. Ansammlungen dieser Schaumzellen, die fatty streaks, sind das früheste morphologische Korrelat der Arteriosklerose. Neben den Makrophagen und den Endothelzellen sind zwei weitere Zellarten involviert, die Thrombozyten sowie die glatten Muskelzellen. Alle vier schütten Wachstumsfaktoren und Zytokine aus. Durch den Endothelschaden wird lokal die Blutgerinnung aktiviert, außerdem wandern glatte Muskelzellen in die Intima ein [14].

Als Folge dieser Prozesse entsteht ein Konglomerat aus Fett, Zelldetritus, Cholesterinkristallen, Bindegewebe und T- Lymphozyten, das zunehmend verkalkt, das Lumen einengt und das Gefäß versteift.

Auch bei der Aortenklappenstenose bilden sich solche Plaques, die allerdings einer noch komplexeren, teils noch ungeklärten Genese unterliegen. Grundlage hierfür scheinen Endothelzellen der Aortenklappe, die Valve interstitial cells (VICs) zu sein. Sie kommen in allen Klappenschichten vor und sichern die normale Funktion der Klappe, indem sie den Auf- und Abbau von Matrixkomponenten regulieren [15]. Sie liegen in verschiedenen phänotypischen Erscheinungen vor, im stummen Zustand ähneln sie Fibroblasten [16].

Sobald ein Krankheitsprozess oder mechanischer Stress, wie Hypertension, vermehrte Scherkräfte oder vermehrte Dehnung im Bereich der Aortenklappe auftritt [15], können sie sich jedoch im Rahmen funktioneller Histogenese aus ihrem Ruhezustand zu anderen Zelltypen, wie Myofibroblasten und Osteoblasten differenzieren. Auch oxidativer Stress und Zytokine begünstigen diese Veränderung [15].

Doch nicht nur die Metaplasie der VICs unterscheidet die an der Aortenklappe entstehenden Plaques von solchen in Gefäßen. Kalzifizierung scheint hier einen wesentlichen Stellenwert einzunehmen [17], was die zunehmende Verdickung der Leaflets und die korrelierende schleichende klinische Symptomatik in Abgrenzung zu den Gefäßplaques erklärt, die durch Ruptur oder Lumenverlegung plötzlich und akut klinisch apparent werden.

| Histopathologische Eigenschaften | CAVD | Arteriosklerose |
|---|-------------|------------------------|
| Lipoprotein - Akkumulation | ++++ | ++++ |
| Lipid - Oxidation | ++++ | ++++ |
| Kalzifizierung | +++++ | ++ |
| Entzündliche Veränderungen | ++++ | ++++ |
| Systemische Entzündungsmarker | + | ++ |
| Chlamydia pneumoniae | + | + |

Tabelle 1: Plaquebestandteile im Vergleich nach Freeman et al. [17]

Im speziellen Fall der Aortenklappensklerose sind auch Hydroxylapatitkristalle, Kollagene und Knochenmatrixproteine Bestandteil der Plaque [15]. Der Stellenwert von Chlamydia pneumoniae Infektionen bezüglich der Progredienz der Erkrankung wird weiterhin diskutiert [17].

In der histologischen Betrachtung explantierter Aortenklappen sowie der Analyse biochemischer Pathways der Zelldifferenzierung liegt großes Potential für die Einführung klinisch – chemischer Marker sowie für pharmakologische Therapieansätze, die das Fortschreiten der Kalzifizierung in Zukunft eventuell aufhalten können, bevor sie sich zur Aortenklappenstenose ausweitet.

Risikofaktoren scheinen – abgesehen von bikuspid angelegten Aortenklappen - männliches

Geschlecht, Dyslipoproteinämie, Nikotinabusus, arterielle Hypertension, sowie Diabetes mellitus zu sein [16, 18, 19]. Auch Nierenerkrankungen mit resultierenden Veränderungen des Mineralhaushaltes werden als Risikofaktor diskutiert [20].

Unter dem allgemeinen Begriff „kardiovaskuläre Erkrankungen“ ist eine Vielzahl an Krankheitsbildern zusammengefasst, die insgesamt in Deutschland die häufigste Todesursache darstellen.

Unter diesen belegten, in den aktuellen Veröffentlichungen des statistischen Bundesamtes, die nicht – rheumatischen Aortenklappenerkrankungen, darunter auch die kalzifizierende Aortenklappenstenose, den achten Platz, mit einem Anteil von 2,7% an den Gesamttodesfällen im Jahr 2014 [4]. In Europa ist sie mit einem Anteil von 43% der häufigste Herzklappenfehler [1].

1.1.3 Klinik und Prognose

Die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (im Folgenden LVOT, left ventricular outflow tract) bringt weitreichende Probleme mit sich.

Durch die Klappenstenose steigt der Druck im linken Ventrikel zu Lasten des Kavumvolumens an, es entsteht eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels [2]. Das Schlagvolumen nimmt ab, die Blutflusszeit über die Klappe steigt und der Patient klagt wegen der resultierenden peripheren Minderperfusion über Schwindel und Ermüdbarkeit [13, 21]. Auch ist, durch zunehmende Steifheit und damit abnehmende Compliance, die passive Füllung des linken Ventrikels beeinträchtigt, was durch gesteigerte aktive Füllung durch den linken Vorhof kompensiert wird [11]. Dies erklärt das Auftreten von Symptomen unter Belastung, da bei hoher Herzfrequenz die ventrikuläre Füllungszeit verkürzt ist und der atrialen Füllung hier noch größere Bedeutung zukommt.

Des Weiteren verlängert sich die Auswurfzeit aus dem linken Ventrikel, die Flussgeschwindigkeit des Blutes in Richtung Aorta sinkt [11]. Die Pulsqualität kann sich verändern und als Pulsus parvus et tardus wahrgenommen werden. Der hohe Druck im linken Ventrikel führt zu einer vermehrten Stimulation der Barorezeptoren in der Ventrikelwand und damit zur peripheren Vasodilatation [21]. Der daraus entstehende Volumenmangel im arteriellen System kann wegen der Aortenklappenstenose kaum durch Erhöhung des Herzzeitvolumens kompensiert werden, es kommt zur zerebralen Minderperfusion und damit zu Synkopen [21].

Im Krankheitsverlauf folgen zunehmend verminderte Kontraktilität [11] und Dilatation des linken Ventrikels, die Myokardmasse verteilt sich auf einen größeren Radius, die Wandspannung steigt [13]. Folge ist die Linksherzinsuffizienz.

Die krankhaften Veränderungen der Aortenklappe können mit degenerativen Prozessen des Reizweiterleitungssystems einhergehen [11], was den Krankheitsverlauf zusätzlich erschweren kann, da die betroffenen Patienten durch das beeinträchtigte Füllungs- und Auswurfverhalten des linken Ventrikels besonders auf einen normofrequenten Sinusrhythmus angewiesen sind.

So führen AV – Blockierungen, durch den Verlust der Vorhofkontraktion, zu einem Abfall des Herzzeitvolumens [11].

Bei fortgeschrittener Aortenklappenstenose tritt häufig die Angina pectoris auf [1], diese muss jedoch nicht mit einer koronaren Herzerkrankung zusammenhängen, sondern erklärt sich durch die myokardiale Hypertrophie: Der Sauerstoffbedarf steigt mit der Muskelmasse, die subendokardiale Versorgung nimmt aufgrund dieser aber ab, da der hohe Druck die Koronarien komprimiert, es kommt zur Myokardischämie mit pectanginösen Beschwerden [11].

Dyspnoe kann, belastungsabhängig, auftreten, aber selbst bei mittelgradigen Stenosen auch ausbleiben [13]. Bei höhergradigen Aortenklappenstenosen kann es auch in Ruhe, beziehungsweise nachts sowie durch ein Lungenödem zu Dyspnoe kommen. Letzteres kann durch den erhöhten linksventrikulären Druck mit Rückstau in die Pulmonalvenen entstehen [22].

Insgesamt lässt sich feststellen, dass auch eine hämodynamisch durchaus relevante Aortenklappenstenose oft jahrzehntelang durch die genannten Mechanismen kompensiert werden und damit asymptomatisch bleiben kann. Ein häufiges und oft einziges Frühsymptom sind Palpitationen [13].

Eine typische Begleiterscheinung der erworbenen Aortenklappenstenose ist außerdem das Heyde – Syndrom, das durch das Auftreten gastrointestinaler Blutungen aus vorbestehenden Angiodysplasien charakterisiert ist. Genaue Prävalenz und Ursachen sind bisher unbekannt.

Symptomlose Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose sind gefährdet, einem plötzlichen Herztod zu erliegen [2, 13], die Prognose ist jedoch insgesamt besser, als bei symptomatischen Patienten [2]. Symptome wie Angina pectoris, Synkopen und Präsynkopen verschlechtern die Prognose auf eine

2 – Jahres – Überlebensrate von unter 50% [1].

Jegliches Eingreifen wird kritisch abgewogen, symptomlose Patienten zunächst nur beobachtet (watchful waiting).

1.1.4 Diagnostik

1.1.4.1 Klinische Untersuchung und Elektrokardiogramm

Wichtige Grundlage ist die geschickte und detaillierte Anamnese, da die Patienten sich mit klassischen kardialen Symptomen, wie Angina pectoris und Belastungsdyspnoe vorstellen, die, für sich genommen, viele Differentialdiagnosen ermöglichen.

Genauere Anamneseerhebung bezüglich des zeitlichen und situativen Auftretens der Beschwerden, sowie die genaue Abschätzung der körperlichen Belastbarkeit geben wertvolle Hinweise auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität. Diese müssen möglichst objektiv bewertet werden, da die Patienten sich häufig unbewusst schonen und somit überschätzen [1], als Maß kann die Bewältigung von Gehstrecken oder Treppenstufen herangezogen werden. Das situationsabhängige Auftreten von Schwindel – zum Beispiel beim Bücken – oder von Synkopen sollte explizit erfragt werden.

Auskultations- und Palpationsbefunde liefern wichtige Hinweise, müssen aber keineswegs zwingend auftreten und korrelieren nicht mit der Schwere der Erkrankung.

Bei schwergradiger Stenose ist der periphere Puls als Pulsus parvus et tardus wahrnehmbar [2], bedingt durch die verminderte Flussgeschwindigkeit in der Aorta. Der Herzspitzenstoß ist hebend und bei zunehmender Dekompensation lateral der Medioklavikularlinie tastbar [2]. Systolisches Schwirren kann im Jugulum, über den Karotiden oder präkordial tastbar sein [13].

Bei der Auskultation tritt häufig ein raues bis fauchendes Systolikum mit Crescendo – Decrescendo – Form und Punctum maximum über dem 2. ICR parasternal rechts, häufig mit Fortleitung in die Carotiden auf [1, 2, 13]. Bei beginnenden Aortenklappenstenosen kann diesem der sogenannte Ejektionsklick vorausgehen [1, 2, 13], der kurz nach Beginn der Systole durch den kraftvollen Druck des Blutes gegen die stenosierte Klappe entsteht. Der Ejektionsklick verliert sich bei zunehmender Stenosierung durch die damit einhergehende verminderte Beweglichkeit der Aortenklappe. Bei höhergradigen Stenosen kann der 2. Herzton gespalten sein, außerdem kann ein 4. Herzton, der durch die linksatriale Kontraktion entsteht, hörbar werden [1, 13].

Aus der in der Literatur herrschenden Uneinigkeit [1, 13] lässt sich schließen, dass das Elektrokardiogramm wichtige Hinweise liefern kann, allerdings ein wenig sensitives und wenig spezifisches diagnostisches Mittel darstellt [2]. Als Zeichen der Linksherzhypertrophie kann der Sokolow – Lyon – Index über 3,5 mV betragen und es können in $V_4 - V_6$ T – Negativierungen auftreten [1]. Zunehmend können, durch die bereits erwähnte Beeinträchtigung des Reizleitungssystemes, atrioventrikuläre-, sowie Linksschenkelblöcke auftreten [2].

1.1.4.2. Klinische Chemie

Die Verwendung klinisch - chemischer Biomarker soll potentiell der Früherkennung kardialer Belastung bei asymptomatischen Patienten sowie der periinterventionellen Verlaufskontrolle dienen. Auch soll die Therapieentscheidung - watchful waiting oder Intervention - objektiviert werden, da die Verwendung von Biomarkern weniger benutzerabhängig ist, als beispielsweise die Echokardiographie.

Das BNP (Typ B natriuretic peptide, auch brain natriuretic peptide) ist ein von Ventrikel - Kardiomyozyten gebildetes Hormon, das als Reaktion auf Dehnung und Scherkräfte sezerniert wird [1]. Es wirkt vasodilatierend, natriuretisch und diuretisch, senkt damit die Vorlast und entlastet das Herz. Es wird zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz empfohlen [23]. Bestimmt wird das probenstabilere NT-proBNP, das n - terminale Ende des BNP - Prohormones. Bei der Interpretation muss beachtet werden, dass das BNP durch Niereninsuffizienz, Adipositas und COPD beeinflusst wird [1]. Der hohe negative prädiktive Wert (>97%) macht das BNP zum verlässlichen Marker für die Differentialdiagnostik der Dyspnoe - bei normalen Werten

<125 ng/l kann eine kardiale Ursache für eine bestehende Dyspnoe ausgeschlossen werden [24].

Für die Aortenklappenstenose scheint die BNP - Verlaufsmessung von Bedeutung zu sein, um frühzeitig Anzeichen der Dekompensation zu erkennen und therapeutisch tätig zu werden [25].

Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie benennt in ihren aktuellen Leitlinien ein erhöhtes BNP bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, normaler Ejektionsfraktion und geringem Operationsrisiko als Entscheidungsmerkmal für die operative Versorgung [26].

Vielversprechend könnte zukünftig die Messung des sST2 sein, eines Proteins, das zur Interleukin-2 - Familie gehört und ebenfalls bei mechanischem Stress in Kardiomyozyten gebildet wird [27]. Es scheint mit dem Schweregrad der Aortenklappenstenose zu korrelieren und asymptomatische Patienten mit Aortenklappenstenose identifizieren zu können [27], die tatsächliche Wertigkeit ist allerdings noch Gegenstand der Forschung.

1.1.4.3 Transthorakales Echo, Transösophageales Echo, Gradeinteilung

Goldstandard für die Diagnostik und Interventionsvorbereitung sind die transthorakale Echokardiographie (TTE) sowie die transösophageale Echokardiographie (TEE).

Mit diesen nicht- bis gering - invasiven, kostengünstigen und flächendeckend verfügbaren Methoden lassen sich Klappenmobilität, Klappenmorphologie, Verdickungen und Verkalkungen

darstellen [28], sowie anatomische Vermessungen und Flussberechnungen anstellen. Die Untersuchung ist allerdings stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Bei der TTE wird bevorzugt die Doppler – Sonographie im continuous wave - Modus im 3- oder 5 – Kammerblick verwandt, da so optimal die transaortale Flussbeschleunigung ermittelt werden kann [29]. Diese ist der wichtigste Parameter für die Schweregradeinteilung. Die in der continuous wave – Doppler Darstellung entstehenden Kurven dienen als Grundlage zur computergestützten Berechnung der maximalen und mittleren Gradienten über der Aortenklappe [29].

Zur Quantifizierung der Stenose werden zunächst der Durchmesser des LVOT (d) sowie der Maximalfluss durch den LVOT ermittelt (V_{max}) [29].

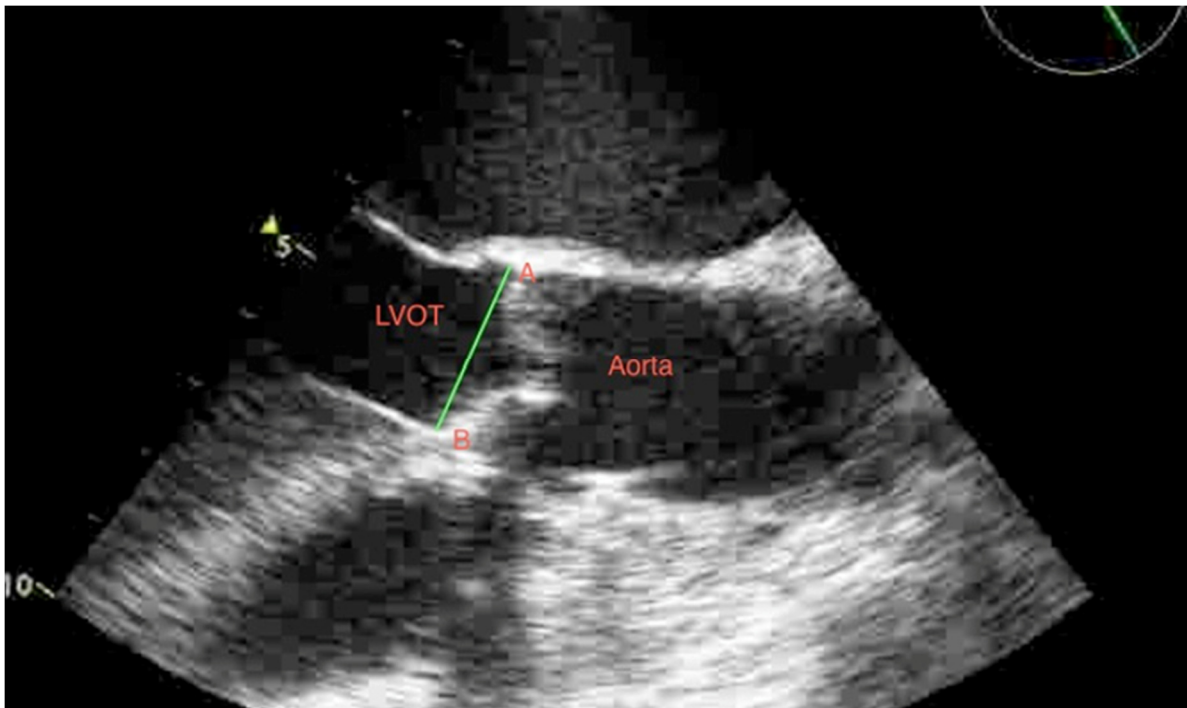


Abb. 3: Der linksventrikuläre Ausflusstrakt im TEE

Diese Werte, eingesetzt in die Kontinuitätsgleichung, dienen der Berechnung der Klappenrestöffnungsfläche:

$$\text{aortale Öffnungsfläche} = \pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot \frac{V_{max\ LVOT}}{V_{max\ Aorta}}$$

Nach Ermittlung dieser Parameter kann die Gradeinteilung der Aortenklappenstenose erfolgen, die Klassifizierung ist in der Literatur allerdings nicht einheitlich.

Hier dargestellt werden die an der Universitätsmedizin Rostock geltenden Grenzwerte:

| | Geringgradig | mittelgradig | höhergradig |
|--|--------------|--------------|-------------|
| V_{max} [m/s] | 2,6 – 2,9 | 3,0 – 4,0 | >4 |
| Mittlerer Druckgradient [mmHg] | <20 | 20 – 40 | >40 |
| Aortale Öffnungsfläche [cm²] | >1,5 | 1,0 – 1,5 | <1 |

Tabelle 2: Gradeinteilung der Aortenklappenstenose [29]

Interventionsbedarf besteht beim Auftreten von Symptomen, einer Klappenrestöffnungsfläche <0,7cm² ohne auftretende Symptome sowie bei zunehmender Abnahme der linksventrikulären Funktion [29]. In der TEE können die Klappenmorphologie sowie Veränderungen im LVOT noch präziser dargestellt werden, außerdem lässt sich hier die anatomische Klappenöffnungsfläche planimetrisch bestimmen [28, 29]. Die 2D – TEE kann die CT – akquirierten Daten ergänzen, da sie sich vor allem zur genauen Vermessung des Anulus und damit zur präzisen Auswahl der Klappengröße sehr gut eignet [30].

Zu einer besonders akkuraten Messung und damit Anpassung der eingesetzten Klappe führt die Circumcircle of a Triangle Method. Dabei werden in der frühsystolischen Phase der Herzaktion alle drei Taschen sowie die Sinus transösophageal dargestellt. Die sinotubulären Junctionszonen jeder Tasche werden dann mit einem Kreis markiert und diese wiederum verbunden, wodurch ein Dreieck

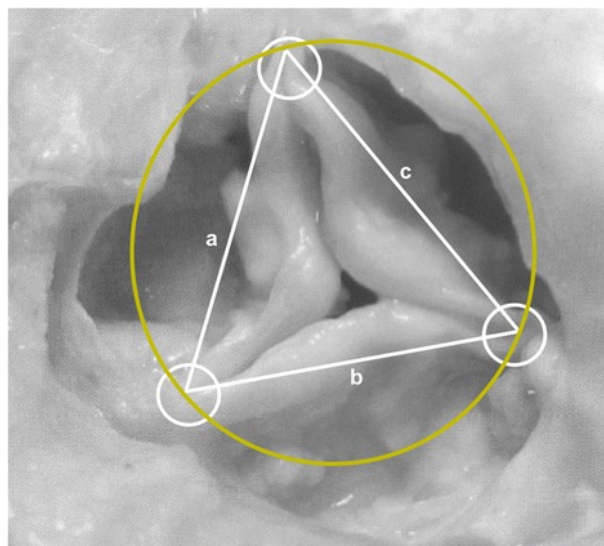


Abb. 4: Circumcircle of a Triangle Method

entsteht. Die Spitzen dieses Dreiecks bilden die Gipfelpunkte der sinotubulären Ausziehungen. Über die Kantenlängen dieses Dreiecks können nun der Radius und der Umkreis des Anulus sehr präzise vermessen werden [30].

Abseits der oben angegebenen Gradeinteilung stellt die Low-Gradient Aortenklappenstenose eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Hierbei liegt die aortale Öffnungsfläche, wie bei einer höhergradigen Aortenklappenstenose unter 1 cm^2 , der mittlere Druckgradient allerdings um 40 mmHg , wie bei einer mittelgradigen Aortenklappenstenose [31]. Der Schweregrad der Erkrankung ist somit kaum einschätzbar und die Indikationsstellung für den Aortenklappenersatz kompliziert. Klassischerweise geht die Low-Gradient Aortenklappenstenose auch mit einer verminderten ($<50\%$) linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) einher (Low-Flow Low-Gradient Aortenklappenstenose) [31]. Die LVEF kann aber auch normal sein, diese Konstellation wird als paradoxe Low-Flow Low-Gradient Aortenklappenstenose bezeichnet. Neben diesen beiden Varianten kann außerdem die Normal-Flow Low-Gradient Aortenklappenstenose auftreten, bei der die LVEF normal bleibt [31].

Um zu entscheiden, welche Patienten von einem Klappenersatz profitieren könnten, wird mittels einer Dobutamin-Stressechokardiographie (DSE) ermittelt, ob es sich um True Severe Aortic Stenosis (TSAS) oder Pseudo Severe Aortic Stenosis (PSAS) handelt [31, 32]. Im Gegensatz zur Ischämie - Diagnostik in eher niedriger Dosierung verabreicht (Zieldosis $20 \mu\text{g/kg KG/min}$), erlaubt Dobutamin als positiv inotroper und positiv chronotroper Stressor eine Einschätzung der Myokardvitalität und der linksventrikulären Kontraktionskraft. Als tatsächlich schwer gilt die Low-Gradient Aortenklappenstenose, wenn katecholaminbedingt der mittlere Druckgradient mehr als 40 mmHg und die aortale Öffnungsfläche während der gesamten Untersuchung weniger als 1 cm^2 betragen (vgl. Tabelle 2) [31]. Als PSAS wird dagegen eine Konstellation beschrieben, bei der der mittlere Druckgradient weniger als 40 mmHg beträgt und die aortale Öffnungsfläche größer als 1 cm^2 ist [31]. Bei der TSAS scheint die stenosierte Klappe als Problem vorrangig, bei der PSAS eher die eingeschränkte Ventrikelfunktion [32], somit profitieren auch nur Patienten mit TSAS von einem Aortenklappenersatz.

Bei dieser Unterscheidung muss eine eventuelle medikamentöse β -Blockierung des Patienten beachtet und der β -Blocker, wenn möglich, vor der Untersuchung abgesetzt werden, da die Ergebnisse der DSE sonst verfälscht und damit die therapeutische Konsequenz der Untersuchung falsch eingeschätzt werden. Die Low-Gradient Aortenklappenstenose findet sich, laut der European Society of Cardiology bei bis zu 35% der Patienten mit Aortenklappenstenose [31] und ist prognostisch mit einer 1- Jahres – Sterberate von über 30% unter medikamentöser

Herzinsuffizienz – Therapie sehr ungünstig [32]. Allerdings ist in diesem Patientenkollektiv auch das Operationsrisiko sehr hoch, sodass sich TAVI hier zunehmend als Therapie der Wahl für

symptomatische Patienten mit Low-Flow Low-Gradient und Normal-Flow Low-Gradient Aortenklappenstenose herausstellt [32]

1.1.4.4 Röntgen und Computertomographie

Im Röntgenbild des Thorax finden sich erst bei zunehmender Dekompensation Anzeichen der Aortenklappenstenose, das Röntgen ist somit nicht zur Früherkennung geeignet. Charakteristisch sind bei zunehmender Hypertrophie eine Abrundung der Herzspitze, Verstärken der Herztaile sowie eine Vergrößerung des Transversaldurchmessers [33]. Ein prominenter Aortenbogen weist auf eine poststenotische Dilatation der Aorta ascendens hin [33].

Die Computertomographie (CT) des Herzens ist eine unabdingbare Voraussetzung zur Durchführung der Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). Wesentliche anatomische Gegebenheiten müssen hier vorab evaluiert werden, um einerseits die Durchführbarkeit der TAVI festzustellen, sowie andererseits die optimale Klappe zu wählen. Die wichtigsten Kenngrößen, die dafür im Computertomogramm vermessen werden, sind die Gefäßdurchmesser in der Beckenachse (A. iliaca communis, A. iliaca externa, A. femoralis communis), die Aortenwurzel, der sino – tubuläre Übergang, der LVOT, der Aortensinus, sowie die Aorta ascendens [34]. Von besonderer Wichtigkeit ist ebenfalls die Messung des Abstandes von der Klappenebene zu den Koronarostien, um eine Verlegung dieser durch die Klappe zu verhindern [34]. Es gilt hinsichtlich der Komorbiditäten des Patienten zu beachten, dass Kardio – CTs unter Kontrastmittelgabe durchgeführt werden.

1.1.4.5 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) wird EKG – getriggert durchgeführt und erlaubt die Beurteilung der myokardialen Motilität, Vitalität und Perfusion. Ebenfalls ist eine eingeschränkte Darstellung der Koronarien möglich [2]. Für die Diagnostik und Verlaufskontrolle der Aortenklappenstenose ist die kardiale MRT zur Zeit von geringer Bedeutung, kann die im TTE erhobenen Befunde aber ergänzen [35].

1.1.4.6 Coronarangiographie

Die Coronarangiographie wird weitgehend durchgeführt, um präinterventionell das Bestehen einer koronaren Herzerkrankung abzuklären, die in über 35% der Fälle die Aortenklappenstenose begleitet [36]. Außerdem ist eine Quantifizierung der Stenose möglich, wenn die nicht – invasive Diagnostik unzureichend ist.

1.1.5 Behandlungsoptionen

1.1.5.1 Patientenevaluation und Entscheidungsfindung

Seit 1960 der erste erfolgreiche operative Aortenklappenersatz erfolgte, war diese Form der Behandlung, im folgenden SAVR (Surgical Aortic Valve Replacement) genannt, die einzige Möglichkeit, die schwergradige oder hoch-symptomatische Aortenklappenstenose kausal zu behandeln.

Für Patienten mit niedrigem bis hohem Operationsrisiko ist, im internationalem Konsens der Fachgesellschaften, das SAVR weiterhin die Methode der Wahl (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A) [37].

Seit im Jahr 2002 von Cribier et al. die erste TAVI durchgeführt wurde, steht erstmals eine Therapieoption für Hochrisiko-Patienten zur Verfügung, die sich seitdem rasant verbessert und weiterentwickelt [37]. Allerdings waren mehrere Jahre Forschung, in Form von prospektiven randomisierten Studien, namentlich der PARTNER-Studien sowie des CoreValve[®] US Pivotal High-Risk Trial, notwendig, um sowohl die Sicherheit des Verfahrens, als auch die optimale Indikationsstellung zu ermitteln und damit die Leitlinien zur Behandlung der Aortenklappenstenose zu ergänzen. Nicht nur ist die TAVI ein noch relativ neues und sich stetig weiter entwickelndes Verfahren, sie betrifft als Hauptzielgruppe außerdem eine bezüglich des Alters und damit der physiologischen Reserven, sowie der Komorbiditäten, komplexe Patientenpopulation. Somit wird zur Entscheidungsfindung – TAVI oder SAVR – die Etablierung eines sogenannten Heart Teams empfohlen.

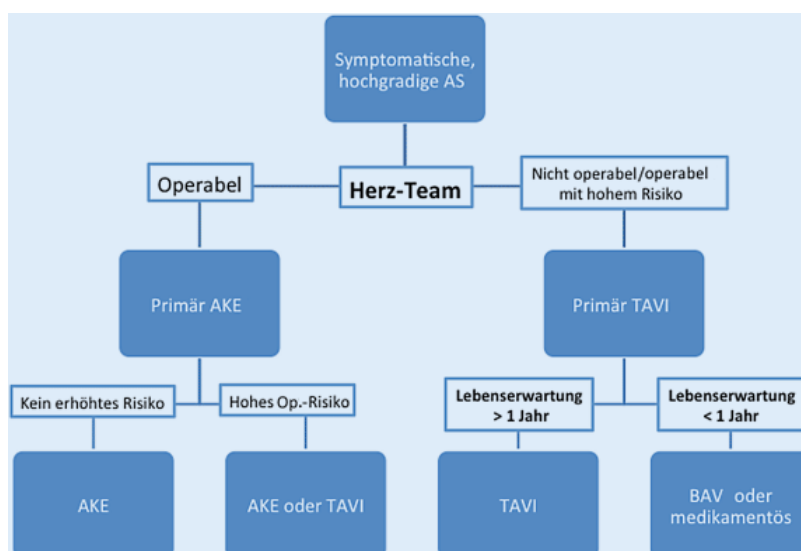


Abb 5: Fließschema zur Entscheidungsfindung

Jeder Fall wird hier von einem Expertenteam, bestehend aus behandelnden Kardiologen, interventionellen Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten, besprochen. Es sollte eine möglichst umfassende Beurteilung des Patienten und damit auch eine Erweiterung des Heart Teams, beispielsweise um Pflegekräfte und Psychologen, angestrebt werden [38].

Nach Erhebung der notwendigen Untersuchungsdaten (s. 1.4) und Gesprächen mit Patient und Angehörigen, obliegt die Entscheidung zur Empfehlung von TAVI oder SAVR laut Leitlinien der gemeinsamen klinischen Beurteilung des Heart Teams [39].

Daneben dienen Scoresysteme zur Risikoeinschätzung als Teil des Entscheidungsprozesses, wie die NYHA Klassifikation, der logEUROSCORE und der STS-Score.

Die NYHA Klassifikation erfasst Symptome und Einschränkungen des Patienten, kann bei der Anamnese miterfasst werden und dient der ersten objektivierenden Einschätzung:

| NYHA Grad | Symptome |
|------------|--|
| I | Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen |
| II | Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen. |
| III | Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bereits bei geringer physischer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen. |
| IV | Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden. |

Tabelle 3: NYHA Klassifikation lt. DGK Leitlinie 2013 [23]

Der logEUROSCORE (logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) errechnet anhand verschiedener, über Regressionanalysen gewichteter Variablen, das Mortalitätsrisiko, wobei ein Score >20% als hohes Risiko, von 10 – 20% als mittleres und von <10% als niedriges Risiko gilt [37]. Der logEUROSCORE ist einfach in der Handhabung, tendiert aber dazu, das Mortalitätsrisiko für Hochrisiko-Patienten zu unterschätzen [40].

Eine Auflistung der Variablen sowie eine Beispielrechnung sind im Anhang dargestellt.

Mit dem STS Score (Society of Thoracic Surgeons Risk Score) lassen sich unter anderem das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko anhand verschiedener Variablen berechnen, eine Beispielrechnung mit Variablen findet sich im Anhang. Ein STS Score über >8% gilt als hohes Risiko, ein STS Score von 4 – 8% als mittleres, von <4% als niedriges Mortalitätsrisiko [39].

1.1.5.2 Medikamentöse Behandlung

Folgende Mechanismen in der Entstehung der CAVD könnten potentielle Targets einer pharmakologischen Prävention oder Therapie darstellen:

1. Die CAVD ist ein inflammatorischer Prozess
2. Kalzifizierung spielt eine entscheidende Rolle
3. Der Blutfluss an der Klappe ist gestört, es entsteht ein turbulenter Strom
4. Fettstoffwechselstörungen sind häufig mit CAVD assoziiert

Sowohl die Pathomechanismen der Entstehung der CAVD als auch dementsprechende Therapieoptionen sind weiterhin Gegenstand der Forschung. Insbesondere die Wertigkeit von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wird diskutiert, da bisherige Studien widersprüchliche Ergebnisse liefern [41, 42].

Während Rajamannan et al. in ihren Studiendesigns an Nagern mit CT – Kontrollmessungen zeigen konnten, dass Atorvastatin die Kalzifizierung der Aortenklappe verlangsamen kann [42], kam eine 2016 durchgeführte Meta – Analyse zu dem Schluss, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren das Outcome für den Patienten nicht positiv beeinflussen [43].

Wenn überhaupt zum Einsatz gebracht, scheint das Timing eine entscheidende Rolle zu spielen, nur früh, im Stadium der Aortensklerose eingesetzt, können HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren eventuell die Verkalkung der Aortenklappe und damit den Klappenersatz hinauszuzögern [44].

Weder die European Society of Cardiology [45] noch die deutsche Gesellschaft für Kardiologie [26] empfehlen allerdings den Einsatz von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zur

Behandlung der CAVD.

Da die Enzymaktivität des Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) an krankhaft veränderten Aortenklappen erhöht ist [44], könnte die Behandlung mit ACE-Hemmern sich als vielversprechend erweisen, da die Hypertrophie des linken Ventrikels gesenkt werden [46] und das Voranschreiten der Stenose verlangsamt werden kann [47].

Insgesamt lässt sich feststellen, dass für die medikamentöse Therapie der CAVD noch keine einheitlichen Studienergebnisse oder Empfehlungen vorliegen.

1.1.5.3 Ballonaortoavuloplastie

Durch einen femoral eingebrachten Ballon wird die stenosierte Klappe aufgesprengt und die mit der Stenose einhergehenden Symptome bessern sich. Dieser Eingriff hat beim Erwachsenen meist palliativen Charakter, bei zu hohem Risiko für die TAVI oder eine Operation, da die Aortenklappe meist innerhalb von 6 - 12 Monaten restenosiert, die Komplikationsrate ist mit 10% außerdem hoch [45]. Überdies besteht laut den aktuellen Guidelines eine Indikation zur Ballonaortoavuloplastie, wenn bei hoch symptomatischen Patienten eine dringende nicht-kardiologische Operation vorgenommen werden muss oder als Überbrückung bis zur TAVI oder Operation [45].

1.1.5.4 Chirurgische Behandlung

Die chirurgische Intervention bei Aortenklappenstenose wird leitlinienkonform all jenen Patienten empfohlen, die unter einer schwergradigen symptomatischen Aortenklappenstenose leiden, beziehungsweise solchen, die sich weiteren operativen Eingriffen am Herzen, beispielsweise einem CABG oder einer Operation der Aorta ascendens, unterziehen müssen [26]. Wie bereits erwähnt, ist die klinische Evaluation des Heart Teams entscheidend.

Prinzipiell stehen für den operativen Aortenklappenersatz drei Klappenprothesentypen zur Verfügung: mechanische Prothesen, biologische Prothesen und Homografts.

Mechanische Prothesen zeichnen sich durch eine lange Haltbarkeit aus, erfordern aber die lebenslange Einnahme von Vitamin – K – Antagonisten [22]. Dies erfordert Compliance seitens des Patienten und es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Biologische Prothesen sind entweder native Schweineklappen oder werden aus dem Perikard von Rindern oder Schweinen hergestellt und auf einen Stent genäht. Sie haben gute Strömungseigenschaften, eine Antikoagulation ist deshalb nicht langfristig notwendig, allerdings ist die Haltbarkeit mit ca. 10 – 15 Jahren deutlich eingeschränkt; sie finden bei Patienten >65 Jahren

Anwendung [22].

Homografts sind menschliche Klappen eines verstorbenen Spenders. Eine Antikoagulation ist nicht notwendig, die Verfügbarkeit ist aber gering und die Operation deutlich aufwendiger [22].

Das SAVR wird unter extrakorporaler Zirkulation in Kardioplegie durchgeführt.

Nach medianer Sternotomie wird die Aorta ascendens quer eröffnet, Verkalkungen der Aortenklappe gründlich unter sorgfältiger Schonung des Reizleitungssystems entfernt und die neue Klappe eingenäht [48].

Patienten mit Aortenklappenstenose reagieren sehr empfindlich auf hämodynamische Schwankungen, Herzrhythmusstörungen und Sedativa [48]. Außerdem zählen zu den gefürchtetsten Komplikationen Klappendysfunktionen wie paravalvuläre Leckagen, neurologische Ereignisse wie TIA (transitorisch ischämische Attacke) und Apoplex, Prothesenendokarditiden, AV – Blöcke und intraoperative Verletzungen des HIS – Bündels [22, 48]. Das Risiko für permanente Herzschrittmacherimplantation scheint bei SAVR geringer als bei TAVI [49].

In der PARTNER A Studie zeigte sich hinsichtlich der 1 – Jahres - Mortalität nach SAVR mit 26,8% ein ähnliches Ergebnis wie nach TAVI (24,2%) [37]. Die perioperative Mortalitätsrate lag bei SAVR bei 6,5%, das durchschnittliche Alter bei $84,5 \pm 6,4$ Jahren [50].

1.1.5.5 Interventionelle Behandlung mittels TAVI

1.1.5.5.1 Historischer Überblick

Im Jahr 2001 führten Alain Cribier und sein Team die erste TAVI an einem Menschen durch. Es handelte sich um einen 57 Jahre alten hämodynamisch instabilen Mann, mit stark kalzifizierter bikuspidaler Aortenklappe, Silikose, Zustand nach Lungenkarzinom, schwerer pAVK und verschlossenem aorto – femoralen Bypass [51]. Diesem Ereignis war eine Testphase vorausgegangen, in der die Haltbarkeit der Klappenprothese ex vivo in einem Pulsduplikator – Model getestet worden war. Darauf waren TAVIs an 60 Schafen durchgeführt worden, welche sich aufgrund der anatomischen Verhältnisse schwieriger gestalteten, als beim Menschen, jedoch vielversprechend genug für die Übertragung auf den Menschen waren [51].

Diese erste TAVI erfolgte über die Vena femoralis als antegraden Zugangsweg und erforderte somit eine transeptale Katheterisierung. Die notwendige Passage der Mitralklappe barg das hohe Risiko, die Papillarmuskeln, Chordae tendinae oder Mitralklappensegel zu verletzen.

Die Aortenklappenprothese funktionierte zufriedenstellend und der klinische Zustand des Patienten besserte sich. Der Grundstein für weitere Forschung war gelegt.

1.1.5.5.2 Indikationen und Patientenauswahl

In ihrem Positionspapier der deutschen Gesellschaft der Kardiologie formulieren Eggebrecht, Ince et al. klare Kriterien für die Therapieentscheidung. Demnach wird bei allen Patienten, die älter als 85 Jahre alt sind, ungeachtet ihrer Risikoscores (s. 1.1.5.1), die TAVI der SAVR vorgezogen [39]. Dasselbe gilt für Patienten mit degeneriertem Aortenklappenersatz und generell nach stattgefundenen Herzoperationen [39].

Patienten mit hohem Operationsrisiko (STS Score >8% oder logEUROSCORE >20%) wird zur TAVI geraten, die Krankenhaussterblichkeit ist bei dieser Patientengruppe dreifach geringer im Vergleich zum SAVR [39]. Das CoreValve® US Pivotal High-Risk Trial wies hier eine Überlegenheit gegenüber dem SAVR bezüglich der 1- und 2-Jahresmortalität auf [37].

Ebenso wird zunehmend Patienten mit mittlerem Operationsrisiko zur TAVI geraten werden, da laut der PARTNER-Studie hier eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem SAVR vorliegt [37, 39].

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

Abb. 6: Indikationen zur TAVI

Beide Verfahren sind bei Patienten mit intermediärem Risiko ebenbürtig, bezüglich der primären Endpunkte Apoplex oder Tod innerhalb von 2 Jahren postinterventionell [52].

Die Verbesserung der Lebensqualität unter Vermeidung periinterventioneller Komplikationen sollte stets das Ziel der Intervention sein.

1.1.5.5.3 Durchführung

1.1.5.5.3.1 Transfemoral

In die vorliegende Studie wurden ausschließlich Patienten mit transfemoraler TAVI eingeschlossen. Die Transcatheter Aortic Valve Implantation wird in Hybrid OPs unter Standby der Kardiochirurgie durchgeführt. Der Eingriff erfolgt in Analgosedierung oder Intubationsnarkose. Über die Vena jugularis interna erhält der Patient einen passageren Herzschrittmacher.

Aufgrund der genannten Risiken wurde der antegrade Zugangsweg bald verlassen, der transfemorale Zugangsweg über die Arteria femoralis ist der am häufigsten genutzte und sicherste Weg. Vorausgesetzt werden muss jedoch, dass die Arterie an der Punktionsstelle möglichst gerade verläuft, nur minimale Verkalkungen und einen bestimmten Durchmesser aufweist (im Falle der Lotusklappe® mindestens 6mm). Punktiert werden sowohl die rechte als auch die linke Arteria femoralis. Die rechte Arteria femoralis dient als retrograder Zugangsweg, über die linke Arteria femoralis wird Kontrastmittel appliziert. Über die arterielle Schleuse wird in Seldinger Technik zunächst ein hydrophiler, also beweglicher Draht vorgeschoben, über diesen erfolgt die Platzierung eines diagnostischen Katheters zur Druckmessung. Unter fluoroskopischer Kontrolle wird der Safari® Führungsdraht vorgeschoben und passiert die native Aortenklappe.

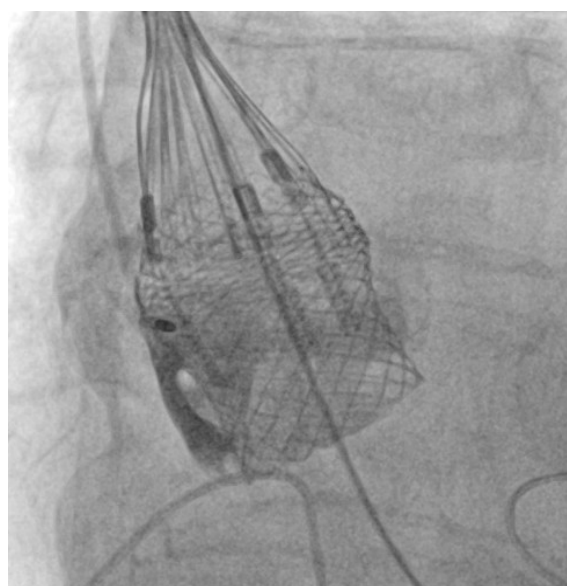


Abb. 7: Lotusklappe® in endgültiger Implantationsposition

Wenn nötig, erfolgt nun unter schneller Ventrikelstimulation (Rapid Pacing) die Ballonaortoavuloplastie, bei der Lotusklappe® ist kein Rapid Pacing notwendig.

Es folgt der Führungskatheter mit aufgeladener Klappenprothese, im Falle der Lotusklappe® nimmt die Klappenprothese bereits jetzt ihre Funktion auf. Die korrekte Position wird radiologisch, mit Hilfe an der Klappenprothese angebrachter Marker, überprüft und dann entfaltet. Die Lotusklappe® kann, wenn nötig, neu positioniert werden. Nach einer weiteren Positionskontrolle folgt dann die Ablösung vom Katheter. Der Wundverschluss des femoralen Zugangsweges erfolgt mit transcutanen Verschlussystemen oder nötigenfalls chirurgisch.



Abb. 8: Lockingsystem der Lotusklappe®

1.1.5.5.3.2 Transapikal

Die transapikale TAVI ist deutlich invasiver als die transfemorale TAVI und wird bei Patienten mit schwerer Arteriosklerose durchgeführt, der Eingriff erfolgt in Vollnarkose. Dieses Verfahren gehört in den Aufgabenbereich der Kardiochirurgie und wird hier nur kurz skizziert: Nach sonographischer Lokalisation des Apex cordis wird dieser über eine linksseitige laterale Minithorakotomie, manuelle Präparation und Perikardiotomie, frei gelegt. Über einen Führungsdraht wird die Aortenklappenprothese vorsichtig vorgeschoben, wobei, wegen des antegraden Zugangsweges besondere Vorsicht geboten ist, um die Chordae der Mitralklappe nicht zu verletzen [53].

Analog zum transfemorale Verfahren erfolgen nach Bedarf die Ballonaortoavuloplastie und danach die Insertion der Aortenklappenprothese mit oder ohne Rapid Pacing.

1.1.5.5.4 Komplikationen und Long-term Outcome

Zu den potentiellen Komplikationen, die unmittelbar periinterventionell der TAVI auftreten können, gehören vordergründig: koronare Okklusion, Aortendissektion, paravalvuläre Regurgitation, Gefäßverletzungen, Herzrhythmusstörungen, Apoplex, Embolisation, und die Ruptur des Anulus.

Als „Achillessehne“ der TAVI gilt die paravalvuläre Regurgitation, die mit einer stark erhöhten Mortalität einhergeht [54].

Das jeweilige Risiko hängt maßgeblich vom verwendeten Klappentyp ab, jedoch sanken die Komplikationsraten in den letzten Jahren stetig [55]. Dies ist vermutlich sowohl auf die wachsende Erfahrung der Untersucher als auch auf die Verbesserung der Aortenklappenprothesen zurückzuführen.

Burrage et al. stellten in einer Metastudie fest, dass die TAVI gegenüber dem SAVR keinen Vorteil bezüglich der Mortalität und der Schlaganfallrate darstellt und mehr Gefäßkomplikationen auftreten [56].

Allerdings ist die Rate schwerer Blutungen nach TAVI geringer und die Krankenhausaufenthaltsdauer niedriger als nach SAVR, ebenfalls traten seltener akute Nierenschädigungen auf [56].

Laut der PARTNER B Studie, die die TAVI randomisiert mit konservativer Therapie verglich, bietet die TAVI für Hochrisikopatienten einen Überlebensvorteil und eine Risikoreduktion um 54% gegenüber der Standardtherapie (Medikamente und BAV) [37].

PARTNER A war als Nicht – Unterlegenheitsstudie gegenüber dem SAVR angelegt und zeigte diese auch bei inoperablen Patienten bezüglich Mortalität und Symptomatik [37].

Das CoreValve® US Pivotal High-Risk Trial zeigte sogar eine Überlegenheit der TAVI gegenüber dem SAVR hinsichtlich der 1 – und 2 – Jahres – Mortalität [37, 55].

Mit der stetigen Weiterentwicklung der Materialien ist in den nächsten Jahren ein deutlicher Rückgang der Komplikationen, insbesondere der Regurgitation und der Beeinträchtigung des Reizleitungssystems zu rechnen.

Die Langlebigkeit der Aortenklappenprothesen wurde ebenfalls in den PARTNER Studien gezeigt, nach 5 Jahren konnten hier keine Degenerationen nachgewiesen werden – die Hämodynamik der TAVI – Klappenprothesen war sogar denen der SAVR – Prothesen überlegen [37, 55].

1.2 Die Lotusklappe®

Die Lotusklappe® der Firma Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA zeichnet sich im Vergleich mit anderen Aortenklappenprothesen durch mehrere besondere Eigenschaften aus:

Das Grundgerüst besteht aus Nitinol, einer Nickel – Titan – Legierung, mit ausgezeichneter Verformbarkeit, die Valvulae bestehen aus Rinderperikard [54].

Die untere äußere Hälfte des Gerüsts ist mit einer Polymermembran ummantelt, die sich bei der Entfaltung der Klappenprothese so auseinander zieht, dass sie sich eng an den Bereich in und um die native Klappe anschmiegt und diesen somit versiegelt [54]. Dies reduziert das Auftreten paravalvulärer Regurgitation.



Abb. 9: Lotusklappe®

Die Lotusklappe® lässt sich verschieben (Resheating) und repositionieren (Repositioning), bevor sie endgültig mit einem mechanischen Expansionsmechanismus in der gewünschten Position gelöst wird. Somit lässt sie sich optimal anpassen, sodass es weder zu Oversizing noch zu Okklusionen kommt. Auch diese genaue Anpassungsmöglichkeit verringert das Risiko paravalvulärer Regurgitation. Die mechanische, also händisch durchgeführte Entfaltung erhöht die Kontrolle während des Expansionsprozesses.

Bereits vor der endgültigen Positionierung lassen sich die Funktion der Lotusklappe® und die hämodynamischen Eigenschaften in der jeweiligen Position überprüfen. Durch die frühe Funktion der Lotusklappe® bereits während des Anpassungs- und Implantationsprozesses, ist die hämodynamische Stabilität des Patienten gewährleistet [57]. Rapid Pacing ist nicht erforderlich.

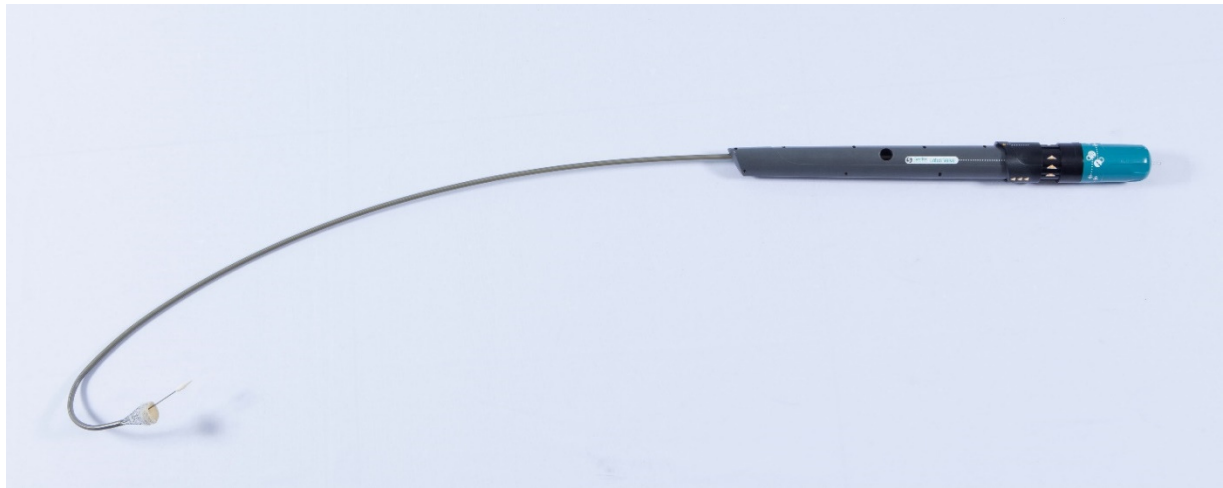


Abb. 10: Lotusklappe® und ihr Delivery System

Der entscheidende Unterschied zu anderen gängigen Aortenklappenprothese, wie der CoreValve® von Medtronic (Medtronic CoreValve device, Minneapolis, Minnesota, USA) oder der Edwards SAPIEN® (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) ist die Möglichkeit des Resheating und Repositioning. Letztere werden über einen Ballonmechanismus automatisch zur Entfaltung gebracht, die Position der Klappenprothese kann dann nicht mehr korrigiert werden.

Bei Betrachtung des Risikoprofiles hebt sich die Lotusklappe® in zwei Eigenschaften deutlich von anderen Klappenprothesen ab: Es entstehen deutlich weniger paravalvuläre Regurgitationen und es werden deutlich mehr permanente Herzschrittmacherimplantationen notwendig (vgl. Abb. 11) [37, 54, 58]. Im Gegensatz zur paravalvulären Regurgitation ist die Herzschrittmacherimplantation allerdings nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [57, 59–61].

| Tab. 1 Ergebnisse aus den Zulassungsstudien bzw. „Real-world-Registern“ einiger TAVI-Prothesen der neuen Generation (30-Tages-Endpunktergebnisse) | | | | | | |
|---|--|--------------------------------------|---|--|---|--|
| Klappenprothesen | Medtronic Evolut R ^a (2014) | Edwards Sapien 3 ^b (2014) | Direct Flow Medical ^c (2013) | Boston Lotus Valve ^d (2013) | Symetis Acurate ^e (2011) (neo TF 2014) | St. Jude Medical Portico ^f (2012) |
| Patienten (n) | 60 | 1076 | 250 | 500 | 250 | 222 |
| Moderate bis schwere Regurgitation (%) | 3,4 | 4,2 | 2,9 | 0,4 | 3,2 | 5,1 |
| Schwere Gefäßkomplikationen (%) | 8,3 | 5,6 | 4,4 | 1,6 | 3,2 | 5,9 |
| Neue Schrittmacherimplantation (%) | 11,7 | 10,1 | 12,0 | 36,5 | 7,1 | 13,1 |
| Großer Schlaganfall (%) | 0 | 2,6 | 2,0 | 2,7 | 2,4 | 3,2 |
| Embolisation (%) | 0 | 0,1 | N.N. | 0 | N.N. | N.N. |
| Gesamtmortalität (%) | 0 | 1,0 | 2,0 | 1,9 | 1,6 | 3,6 |
| Anulusruptur (%) | 0 | 0,2 | 0,4 während BAV | 0 | N.N. | 2,9 |

^aCoreValve Evolut R CE Study. EuroPCR 2015
^bPARTNER 2 Trial S3i. ACC 2015
^cThe DISCOVER Registry. PCRLV 2015
^dRESPOND Post Marketing Trial. PCRLV 2015
^eSymetis ACURATE Neo™ Valve Implantation SAVI TF Registry. PCRLV 2015
^fPortico CE Mark Multicentre Clinical Study Evaluating a Novel Selfexpanding and Resheathable Transcatheter Aortic Valve System. PCRLV 2015
 BAV „balloon aortic valvuloplasty“; N.N. noch zu nennen (noch keine Angaben in den Daten)

Abb. 11: Verschiedene Klappenprothesen und Komplikationen im Vergleich [37]

1.3 Reizleitungsstörungen durch TAVI

Als Grund für die häufig periinterventionell auftretenden Reizleitungsstörungen durch die TAVI wird im allgemeinen ein mechanisches Trauma des Reizleitungssystems während der eventuellen Ballondilatation, des Vorschubens oder der Expansion der Klappe angenommen, das entweder direkt oder durch die Bildung eines umschriebenen Ödemes zu Überleitungsstörungen, einer Ischämie des Reizleitungssystems und unter Umständen zu einer Entzündungsreaktion führt [62–64]. Die resultierenden Reizleitungsstörungen können sowohl direkt während der Prozedur als auch danach beobachtet werden. Morphologische Grundlage hierfür ist die anatomisch enge Beziehung zwischen den interleaflet triangles und der Septummembran des linken Vorhofes und damit mit dem His – Bündel. Die Vulnerabilität des Reizleitungssystems ist, durch die stenosebedingten degenerativen Veränderungen, erhöht.

In Studien zu mechanischen Eigenschaften gelten als Störfaktoren, die zur mechanischen Reizung und damit zu Überleitungsstörungen führen: die Größe der Klappenprothese und des LVOT [63], die Tiefe der Implantation bezogen auf den LVOT [62], ein Overstretching des Anulus [63] und die Radialkraft [65].

Aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften lassen sich diese Faktoren einerseits eventuell nicht gänzlich auf die Lotusklappe[®] übertragen, da sie nicht automatisch entfaltet wird und sehr gut anzupassen ist, andererseits könnten das Resheating und Repositioning gesonderte Risikofaktoren für Reizleitungsstörungen darstellen. Sie übt außerdem eine hohe Radialkraft auf das umliegende Gewebe aus [66–68].

Der atrioventrikuläre Block entsteht als Konsequenz der direkten Schädigung des AV – Knotens, der bei einem Teil der Patienten sehr exponiert weit links oder sehr membranah im Septum gelegen ist [62, 63]. Es werden AV – Blöcke jeden Grades beobachtet.

Der neu aufgetretene Linksschenkelblock ist die häufigste TAVI – assoziierte Reizleitungsstörung [69, 70] und entsteht durch direkte mechanische Reizung des linken Tawara – Schenkels [71].

Negative Auswirkungen scheint außerdem die Implantationstiefe in Bezug auf den LVOT zu haben [72]. Der Linksschenkelblock stellt eine relevante und potentiell gefährliche Komplikation dar, gefürchtet ist er als Vorläufer des AVB III. Folgen des Linksschenkelblockes sind häufig Dyssynchronie – bedingte Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion, ventrikuläre Hypertrophie und Herzversagen [69–71]. Diese Komplikationen können potentiell die durch die TAVI erlangte Verbesserung der Auswurf Funktion kompromittieren [69].

Ob eine erhöhte Mortalität besteht wird kontrovers diskutiert, es finden sich sowohl Studien, die

eine erhöhte Mortalität konstatieren, als auch solche, die diese abstreiten [69, 71].

Perakute Herzrhythmusstörungen werden durch den präinterventionell angelegten passageren Herzschrittmacher abgefangen. Bilden sich diese nicht innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI zurück, beispielsweise durch Resorption eines entstandenen Ödemes, erfolgt die permanente Herzschrittmacherimplantation.

Diese stellt einen weiteren invasiven Eingriff mit entsprechenden Risiken dar, außerdem zieht die permanente Herzschrittmacherimplantation regelmäßige Kontrollen durch den Hausarzt oder Kardiologen und je nach Lebenserwartung des Patienten einen weiteren Eingriff zum Aggregatwechsel nach sich.

Es gibt zurzeit keine Leitlinie bezüglich der Indikationsstellung oder des optimalen Zeitpunktes für die Herzschrittmacherimplantation.

2. Ziel dieser Arbeit

Diese Arbeit dient der Erkennung von Faktoren, die zur Notwendigkeit der permanenten Herzschrittmacherimplantation bei Verwendung der Lotusklappe® führen.

Die Kenntnis dieser Prädiktoren soll dazu dienen, Patienten optimal zu selektieren, die individuelle Auswahl der günstigsten Klappe zu erleichtern und die präinterventionelle Aufklärung der Patienten zu vervollständigen.

Außerdem sollen durch die Kenntnis solcher Prädiktoren die personelle, zeitliche und materialbezogene Vorbereitung der TAVI und folglich der gesamte Arbeitsablauf verbessert werden.

Es stellen sich somit folgende Fragen:

1. Lassen sich mit den angewandten Analysemethoden Prädiktoren ermitteln?
2. Welche Prädiktoren wurden in anderen Studien für dieselbe und andere Herzklappenprothesen konstatiert?
3. Gibt es Übereinstimmungen oder Unterschiede mit den Ergebnissen anderer Studien?
4. Lassen sich aus den gesammelten Daten die gefundenen Prädiktoren erklären oder sind dazu weitere Untersuchungen notwendig?
5. Ähneln das untersuchte Patientenkollektiv denen aus anderen veröffentlichten Studien?
6. Kann ein Nutzen – Risiko – Profil für die Lotusklappe® abgeleitet werden

3. Material, Methoden und Patienten

Diese Arbeit wurde von der Ethikkommission der Universität Rostock als unbedenklich eingestuft. Die Registriernummer lautet A 2016-0066.

Im Herzzentrum Rostock wurden im Jahr 2016 173 SAVR und 160 TAVI durchgeführt, bei letzterer fiel bei 120 (75%) der Patienten die Wahl auf die Lotusklappe®. Die Entscheidung über das jeweilige Verfahren wird, gemeinsam mit dem Patienten, vom Heart Team getroffen (s. 1.1.5.1).

Das Heart Team des Herzzentrums Rostock setzt sich aus erfahrenen interventionellen Kardiologen, den Kardiologen der Herzinsuffizienz – Station, Kardiochirurgen sowie Anästhesisten zusammen.

Die Durchführung der TAVI erfolgt im Hybrid – Operationssaal der Universitätsmedizin Rostock unter Bereitschaft der Kardiochirurgie.

Bei 36 Patienten (72%) erfolgte der Eingriff in Analgosedierung, bei 14 (28%) in Intubationsnarkose, die Entscheidung darüber traf die Anästhesie.

Für 50 Patienten, die im Zeitraum Juni 2015 bis September 2016 an der Universitätsklinik Rostock eine TAVI der Lotusklappe® erhalten haben, wurden die Daten für 100 Variablen erhoben, anonymisiert und mittels Microsoft Excel (Microsoft Office Excel 2007, Microsoft Corporation®, USA) erfasst. Als Quellen dienten Kurven, Akten, Arztbriefe und Untersuchungsbefunde, sowie Interventionsberichte. Allen Patienten wurden anhand der vorbeschriebenen Kriterien vom interdisziplinären Heart Team zur TAVI geraten.

Als Einschlusskriterium zählte ausschließlich die Art der implantierten Klappe, als Ausschlusskriterium das präinterventionelle Vorhandensein eines Herzschrittmachers. Außerdem konnten einige Patienten nicht eingeschlossen werden, weil Daten fehlten und trotz intensiver Bemühungen nicht mehr nachvollziehbar oder auffindbar waren. Endpunkt war das postprozedurale EKG.

Nach Sammlung der Daten in Excel wurden diese in das Statistikprogramm SPSS® (IBM® SPSS® Statistics 22.0) übertragen und den jeweiligen Skalenniveaus zugeordnet.

Danach wurden die Variablen nach Kolmogorow – Smirnow auf Normalverteilung geprüft, die normalverteilten Variablen mittels T – Test für unabhängige Stichproben und die nicht – normalverteilten Variablen mittels Mann – Whitney – U – Test getestet. Ein p – Wert < 0,05 galt dabei als signifikant, p < 0,01 als hoch signifikant. Für die qualitativen Variablen war der Chi² – Test aufgrund geringer Genauigkeit bei kleiner Stichprobe nicht geeignet, es wurde deshalb der Fisher – Exact – Test durchgeführt, auch hier galt p < 0,05 als signifikant.

Für die viel versprechenden und relevanten Variablen ($p \leq 0,1$) erfolgte, aufgrund der Dichotomie der Zielvariable, als multivariate Analyse die logistische Regression, mit schrittweiser Rückwärtselimination bis zum Verbleib aller signifikanten Variablen ($p < 0,05$).

Das Patientenkollektiv setzte sich wie folgt zusammen (angegeben werden Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum): 46% (23) Männer und 54% (27) Frauen im arithmetisch mittleren Alter von $81 \pm 5,5$ Jahren (65 – 93 Jahre). Das mittlere Interventions – Alter bei den weiblichen Patienten betrug 82,9 Jahre, bei den männlichen Patienten 79,6 Jahre.

Die Implantation eines permanenten Pacers erfolgte bei 32% der Patienten (16). Bei 2 Patienten wurde eine Valve – in – Valve - Implantation durchgeführt, also die Implantation einer neuen Aortenklappenprothese in eine bereits vorhandene Aortenklappenprothese. Beide Patienten benötigten keinen Herzschrittmacher.

Der BMI lag im Durchschnitt bei $27 \pm 5,4$ (19 – 43). Der STS II Score betrug im Mittel 34 (9-72), der logEuroscore 14 (1-61).

| Demographische Charakteristika: | |
|--|-----------------------------|
| n | 50 |
| n _{Pacer} | 16 (32%) |
| n _{Vergleich} | 34 (68%) |
| Anzahl ♀ insgesamt | 27 (54%) |
| Anzahl ♂ insgesamt | 23 (46%) |
| Alter allgemein | 81±5,5 (65 – 93) |
| Interventionsalter ♀ | 82,9±5,2 (71 – 93) |
| Interventionsalter ♂ | 79,6±5,4 (65 – 88) |
| BMI | 27±5,4 (19 – 43) |
| Klinische Charakteristika: | |
| STS II Score | 34±21,3 (9 – 72) |
| logEuroScore | 14±13 (1 – 61) |
| AOMaxPG ¹ | 66,0±23,3 mmHg (17,5 – 116) |
| AOMPG ² | 38,34±13,5 mmHg (12 – 70) |
| Komorbiditäten: | |
| Arterielle Hypertonie | 42 (84%) |
| Koronare Herzerkrankung | 35 (70%) |
| Chronische Niereninsuffizienz | 29 (58%) |
| Diabetes mellitus | 24 (48%) |
| COPD | 12 (24%) |
| Z.n. Myokardinfarkt | 10 (20%) |
| Z.n. Malignomerkrankung | 10 (20%) |
| Z.n. CABG | 7 (14%) |
| pAVK | 3 (6%) |
| Chronisch venöse Insuffizienz | 3 (6%) |

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Alle Werte als arithmetisches Mittel ± Standardabweichung (Minimum-Maximum) bzw. n (%)

¹Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe im Echokardiogramm in mmHg

²Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe im Echokardiogramm in mmHg

Tabelle 4 zeigt die relevantesten der 100 erfassten Charakteristika und Komorbiditäten. Die Einordnung in den Kontext vergleichbarer Studien wird durch den Mangel solcher erschwert. Bisher sind zwei groß angelegte Studien zur Lotusklappe[®] veröffentlicht worden, die REPRISE II Studie (Repositionable Percutaneous Replacement of Stenotic Aortic Valve through Implantation of Lotus Valve System), sowie die Studie von Rampat et al. REPRISE II wurde als prospektive multizentrische Studie angelegt (Australien, Frankreich, Deutschland und Großbritannien) und untersuchte n = 120 Patienten, die zwischen Oktober und April 2013 die Lotusklappe[®] erhielten. Veröffentlicht wurden das 30 day – outcome und das 1 – year – outcome [57, 60]. Rampat et al. untersuchten die bisher größte Patientenkohorte, mit n = 228 Patienten, die in 10 Zentren in Großbritannien im Zeitraum März 2013 bis März 2015 mit der Lotusklappe[®] versorgt

wurden. Diese Studie war ebenfalls prospektiv angelegt [58]. Beide Studien fokussierten sich auf die periprozeduralen Daten, die Eigenschaften der Klappe sowie den klinischen Zustand der Patienten im follow – up. In allen Studien litten die Patienten unter einer drittgradigen Aortenklappenstenose, in allen Zentren wurde der Beschluss zur TAVI vom Heart Team getroffen. Im Vergleich fällt auf, dass sich die Patientenkollektive bezüglich des Alters und der Herzschrittmacher – Inzidenz deutlich ähneln. Auch weisen das sehr große Kollektiv bei Rampat et al. und das kleine Kollektiv der vorliegenden Studie frappierend ähnliche BMI – Werte auf. Das Operationsrisiko lässt sich kaum vergleichen, da nicht in allen drei Studien dieselben Scores genutzt wurden (EUROSCORE vs. logEUROSCORE / STS I vs. STS II). Der Anteil an Diabetes mellitus und KHK fällt bei den Patienten der Universitätsmedizin Rostock deutlich höher aus, als in den beiden Vergleichsstudien. Die echokardiographisch gemessenen Spitzen- und Mitteldrücke sind im Rostocker Patientenkollektiv etwas niedriger. Valvuloplastien wurden in der vorliegenden Studie deutlich seltener vorgenommen, dasselbe gilt für Resheating und Repositioning.

| | REPRISE II [57, 60] (2014) | Rampat et. al [58] (2016) | Rostock (2017) |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| n | 120 | 228 | 50 |
| Inzidenz Herzschrittmacher | 38 (31,9%) | 64 (31,8%) | 16 (32,0%) |
| Alter | 84,4±5,3 | 81,4 ±7,6 | 81±5,5 |
| Anteil ♀ | 68 (56,7%) | 106 (46,5%) | 27 (54%) |
| BMI | n.a. | 27,2 ±5,6 | 27±5,4 |
| logEuroscore | n.a. | 17,5 ±12,4 | 14±13 |
| STS II | n.a. | n.a. | 34±21,3 |
| DM | 27 (22,5%) | 66 (28,9%) | 24 (48%) |
| KHK | 65 (54,2%) | 87 (38%) | 35 (70%) |
| COPD | 20 (16,7%) | 69 (30,3%) | 12 (24%) |
| AOMaxPG | 76,5±23,6 mmHg | 76,5± 23,6 mmHg | 66,0±23,3mmHg |
| AOMPG | 54,3±10,7 mmHg | 46,4 ±15,0 mmHg | 38,34±13,5mmHg |
| Valvuloplastie | n.a. | 158 (69,3%) | 4 (8%) |
| Resheating ¹ | 32 (26,6%) | n.a. | 5 (10%) |
| Repositioning | 6 (5%) | n.a. | 5 (10%) |

Tabelle 5: Patientencharakteristika in Rostock im Kontext großer Studien

Alle Werte als arithmetisches Mittel ± Standardabweichung bzw. n (%)

¹ komplett oder partiell
n.a. = nicht angegeben

In einer 2016 veröffentlichten nicht - randomisierten prospektiven Studie verglichen Eksik et al. zum ersten Mal die Lotusklappe[®] mit der Edwards Sapien XT[®] (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Hier erhielten zwischen Juni 2012 und März 2016 25 Patienten die Lotusklappe[®] und 30 Patienten die Edwards Sapien XT[®]. Der Fokus lag hier auf dem Vergleich der periprozeduralen Daten, vor allem der EKG – Daten miteinander und dem Vergleich mit den Daten aus der REPRISE II – Studie. Bei Eksik et al. erhielten 6 (24%) der Lotus – Patienten einen Herzschrittmacher und 2 (6,7%) der Sapien – Patienten.

4. Ergebnisse

4.1 Periprozedurale Ergebnisse

Die Implantation der Klappenprothese war in 100% der Fälle erfolgreich. 2 Patienten (4%) erlitten periprozedural einen Apoplex, 1 Patient (2%) ein akutes Nierenversagen, in einem Fall (2%) musste der Wundverschluss operativ erfolgen. Alle implantierten Aortenklappen funktionierten auch in der abschließenden Echokardiographie ohne nennenswerte Einschränkungen.

Insgesamt 16 Patienten (32%) erhielten eine permanente Herzschrittmacherimplantation, davon 10 (20%) Frauen.

Das Durchschnittsalter in der Herzschrittmachergruppe betrug 82,7 Jahre, in der Vergleichsgruppe 80,8 Jahre.

Die Intervention dauerte durchschnittlich 54 Minuten (20 – 193), 51 Minuten bei den Patienten mit Herzschrittmacherimplantation, 55 Minuten bei den Patienten ohne Herzschrittmacherimplantation.

| Interventionsbezogene Daten: | |
|---|------------------------------|
| Anzahl ♀ mit Herzschrittmacherimplantation | 10 (20%) |
| Anzahl ♂ mit Herzschrittmacherimplantation | 6 (12%) |
| Alter Herzschrittmachergruppe | 82,7±4,2 (76 – 91) |
| Alter Vergleichsgruppe | 80,8±5,9 (65 – 93) |
| Interventionsalter ♀ | 82,9±5,2 (71 – 93) |
| Interventionsalter ♂ | 79,6±5,4 (65 – 88) |
| Interventionsdauer allgemein | 54,2±24,7 Minuten (20 – 193) |
| Interventionsdauer Herzschrittmachergruppe | 51,5±10,0 Minuten (36 – 69) |
| Interventionsdauer Vergleichsgruppe | 55,5±29,3 Minuten (20 – 193) |
| Krankenhausaufenthalt | 13,9±7,7 Tage (6 – 42) |
| Krankenhausaufenthalt Herzschrittmachergruppe | 14,5±5,9 Tage (7 – 26) |
| Krankenhausaufenthalt Vergleichsgruppe | 13,7±8,4 Tage (6 – 42) |

Tabelle 6: Interventionsbezogene Daten

Alle Werte als arithmetisches Mittel ± Standardabweichung (Minimum-Maximum) bzw. n (%)

Der Krankenhausaufenthalt betrug im Mittel 13,9±7,7 Tage, bei den Patienten mit Herzschrittmacherimplantation 13,6 Tage, bei den Patienten ohne Herzschrittmacherimplantation 13,7 Tage.

4.2 Deskriptive Statistik

Die folgende Tabelle beschreibt die periinterventionellen (definiert als während oder unmittelbar nach der Intervention aufgetretene) Herzrhythmusstörungen in direkter Gegenüberstellung zum Baseline – EKG:

| | Baseline | | periinterventionell | |
|-----------------------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| Grundrhythmus | Erregungsleitung | n/n=50 | Erregungsleitung | n/n=50 |
| Sinusrhythmus | ungestört | 20 (40%) | ungestört | 8 (16%) |
| | AVB I | 4 (8%) | AVB I | 6 (12%) |
| | AVB II | 0 | AVB II | 0 |
| | AVB III | 0 | AVB III | 9 (18%) |
| | LBBB ¹ | 4 (8%) | LBBB | 4 (8%) |
| | RBBB | 4 (8%) | RBBB | 0 |
| | AVB I & LBBB | 0 | AVB I & LBBB | 7 (14%) |
| | AVB I & RBBB | 1 (2%) | AVB I & RBBB | 1 (2%) |
| Vorhofflimmern | ungestört | 6 (12%) | ungestört | 4 (8%) |
| | AVB I | 0 | AVB I | 0 |
| | AVB II | 0 | AVB II | 0 |
| | AVB III | 0 | AVB III | 2 (4%) |
| | LBBB | 6 (12%) | LBBB | 5 (10%) |
| | RBBB | 5 (10%) | RBBB | 1 (2%) |
| | AVB I & LBBB | 0 | AVB I & LBBB | 0 |
| | AVB I & RBBB | 0 | AVB I & RBBB | 0 |
| Asystolie | | 0 | | 3 (6%) |

Tabelle 7: periinterventionell aufgetretene Herzrhythmusstörungen und deren Verteilung im Vergleich zum Baseline EKG für n=50 Patienten

¹LBBB & RBBB umfassen hier und im Folgenden jeweils komplette und inkomplette Blockbilder

Während im Baseline EKG 40% der Patienten (20) einen Sinusrhythmus ohne AV – Überleitungsstörungen aufwiesen, traf dies periinterventionell nur noch auf 16% (8) Patienten zu. Die Häufigste periinterventionelle HRST war dabei der AVB III (26%), gefolgt vom AVB I (12%) und AVB I in Kombination mit dem LBBB (12%). Eine Asystolie trat bei 3 Patienten (6%) auf.

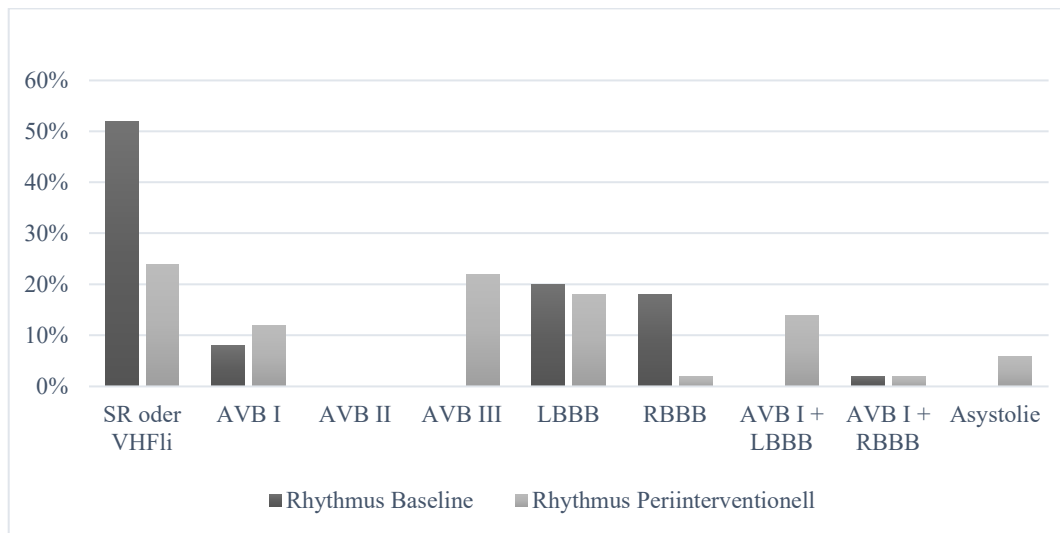


Abb. 12: Gesamtpopulation Baseline und periinterventionell, SR = Sinusrhythmus, VFli = Vorhofflimmern

Wird nun gezielt die Patientenpopulation mit permanenter Herzschrittmacherimplantation betrachtet, fällt Folgendes auf:

| | Baseline | | periinterventionell | |
|-----------------------|------------------|------------|---------------------|------------|
| Grundrhythmus | Erregungsleitung | n/n=16 | Erregungsleitung | n/n=16 |
| Sinusrhythmus | ungestört | 7 (43,75%) | ungestört | 0 |
| | AVB I | 0 | AVB I | 0 |
| | AVB II | 0 | AVB II | 0 |
| | AVB III | 0 | AVB III | 9 (56,25%) |
| | LBBB | 2 (12,5%) | LBBB | 1 (6,25%) |
| | RBBB | 2 (12,5%) | RBBB | 0 |
| | AVB I & LBBB | 0 | AVB I & LBBB | 1 (6,25%) |
| | AVB I & RBBB | 0 | AVB I & RBBB | 0 |
| Vorhofflimmern | ungestört | 2 (12,5%) | ungestört | 0 |
| | AVB I | 0 | AVB I | 0 |
| | AVB II | 0 | AVB II | 0 |
| | AVB III | 0 | AVB III | 2 (12,5%) |
| | LBBB | 0 | LBBB | 0 |
| | RBBB | 3 (18,75%) | RBBB | 0 |
| | AVB I & LBBB | 0 | AVB I & LBBB | 0 |
| | AVB I & RBBB | 0 | AVB I & RBBB | 0 |
| Asystolie | | 0 | | 3 (18,75%) |

Tabelle 8: HRST Baseline und periinterventionell für n = 16 Patienten mit Herzschrittmacher

Weniger als die Hälfte der Patienten (43,75%) wies einen Sinusrhythmus ohne Überleitungsstörung in der Baseline – Untersuchung auf, die häufigste Veränderung war der RBBB (18,75%) bei Vorhofflimmern, gefolgt von Sinusrhythmus mit LBBB und RBBB (jeweils 12,5%).

Die häufigste periinterventionelle Störung war der AVB III (56,25% im Sinusrhythmus, 12,5% mit Vorhofflimmern), vor der Asystolie (18,75%).

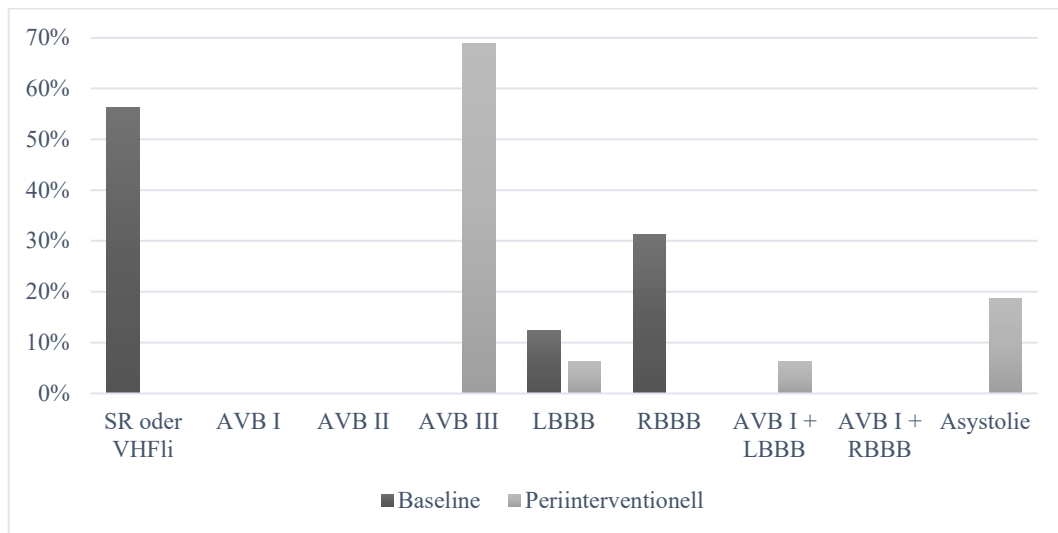


Abb. 13: Patienten mit Herzschrittmacherimplantation Baseline und periinterventionell, SR = Sinusrhythmus, VFli=Vorhofflimmern

Für die 34 Patienten ohne permanente Herzschrittmacherimplantation lässt sich feststellen, dass periinterventionell auch hier die HRST insgesamt zunahmen, im Einzelnen betrifft dies vor allem den AVB I (17,65%), den AVB I in Kombination mit dem LBBB (17,65%) und den LBBB bei Vorhofflimmern (14,71%).

| | Baseline | | periinterventionell | |
|----------------------|-----------------------|-------------|---------------------|------------|
| Grundrhythmus | Erregungsleitung | n/n=34 | Erregungsleitung | n/n=34 |
| Sinusrhythmus | ungestört | 13 (38,24%) | ungestört | 8 (23,53%) |
| | AVB I | 4 (11,76%) | AVB I | 6 (17,65%) |
| | AVB II | 0 | AVB II | 0 |
| | AVB III | 0 | AVB III | 0 |
| | LBBB | 3 (8,82%) | LBBB | 3 (8,82%) |
| | RBBB | 2 (5,88%) | RBBB | 0 |
| | AVB I & LBBB | 0 | AVB I & LBBB | 6 (17,65%) |
| | AVB I & RBBB | 1 (2,94%) | AVB I & RBBB | 1 (2,94%) |
| | Vorhofflimmern | ungestört | 4 (11,76%) | ungestört |
| AVB I | | 0 | AVB I | 0 |
| AVB II | | 0 | AVB II | 0 |
| AVB III | | 0 | AVB III | 0 |
| LBBB | | 5 (14,71%) | LBBB | 5 (14,71%) |
| RBBB | | 2 (5,88%) | RBBB | 1 (2,94%) |
| AVB I & LBBB | | 0 | AVB I & LBBB | 0 |
| AVB I & RBBB | | 0 | AVB I & RBBB | 0 |

Tabelle 9: HRST Baseline und periinterventionell für n = 34 Patienten ohne Herzschrittmacher

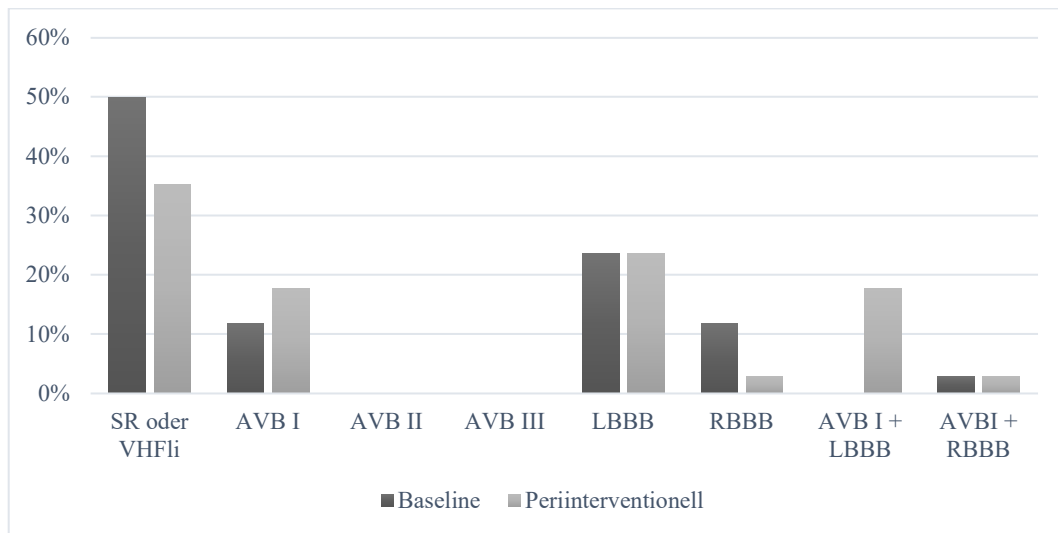


Abb. 14: Patienten ohne Herzschrittmacherimplantation Baseline und periinterventionell, SR = Sinusrhythmus, VFli = Vorhofflimmern

4.3 T – Test für unabhängige Stichproben

Im T – Test ergaben sich zwei Variablen als signifikant:

| Variable | Richtung | Konfidenzintervall | p - Wert |
|-----------------|----------|--------------------|----------|
| Body Mass Index | ↑ | 95% | 0,013 |
| AO MPG | ↓ | 95% | 0,023 |

Tabelle 10: Ergebnisse des T – Tests für unabhängige Stichproben

Der Levene – Test bestätigte die Varianzgleichheit der Stichproben. Die Richtung wurde anhand des Mittelwertvergleiches bestimmt.

Ein hoher BMI hatte hiernach eine signifikante Auswirkung auf die Notwendigkeit der permanenten Herzschrittmacherimplantation nach TAVI, ebenso ein niedriger mittlerer Druckgradient, also eine geringe Druckdifferenz, über der Aortenklappe im präinterventionellen Echokardiogramm.

4.4 Mann – Whitney – U – Test

Hier ergaben sich keinerlei Signifikanzen.

4.5 Fisher – Exact – Test

Der Fisher – Exact – Test wurde aufgrund der kleinen Stichprobe, als Sonderform des Chi² – Tests, diesem vorgezogen. Es wurden Vier – Felder – Tafeln mit den Spalten „Permanente Herzschrittmacherimplantation nach TAVI“ „ja“ beziehungsweise „nein“ erstellt.

Hier zeigten sich folgende Variablen als signifikant:

| Variable | Odds Ratio | Konfidenzintervall | p - Wert |
|--------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------|
| Asystolie / ¹ | | 95% | 0,029 |
| AVB III | 72,6 | 95% | <0,001 |

Tabelle 11: Ergebnisse des Fisher – Exact – Tests

¹Vier – Felder – Tafel enthält Nullen

Die EKG - Parameter beziehen sich jeweils auf das periinterventionelle EKG.

Die Asystolie und der drittgradige AV–Block zeigten sich somit als signifikante Parameter.

Alle anderen Variablen, inklusive Herzrhythmusstörungen im Baseline – EKG zeigten sich nicht als signifikant im Zusammenhang mit permanenter Herzschrittmacherimplantation nach TAVI.

4.6 Regressionsanalyse

Für die multivariable Analyse wurde die logistische Regression mit schrittweiser Rückwärtselimination der Variablen mit den höchsten p – Werten gewählt.

Diese ergab folgende Ergebnisse:

| Variable | Odds Ratio | 95% Konfidenzintervall¹ | p - Wert |
|-----------------|-------------------|---|-----------------|
| AVB III | 113,39 | 8,42 / 1526,27 | 0,000 |
| BMI | 1,21 | 1,02 / 1,44 | 0,030 |
| AO MPG | 0,93 | 0,86 / 0,99 | 0,035 |

Tabelle 12: Ergebnisse der Regressionsanalyse

¹obere / untere Grenze

Demnach ist eine Ursache – Wirkungs – Beziehung zwischen den Variablen AVB III, hoher BMI (Odds Ratio >1) und niedriger AO MPG (Odds Ratio < 1) und der permanenten Herzschrittmacherimplantation sehr wahrscheinlich.

Folgender Boxplot veranschaulicht die Verteilung des Merkmals BMI im Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne permanente Herzschrittmacherimplantation:

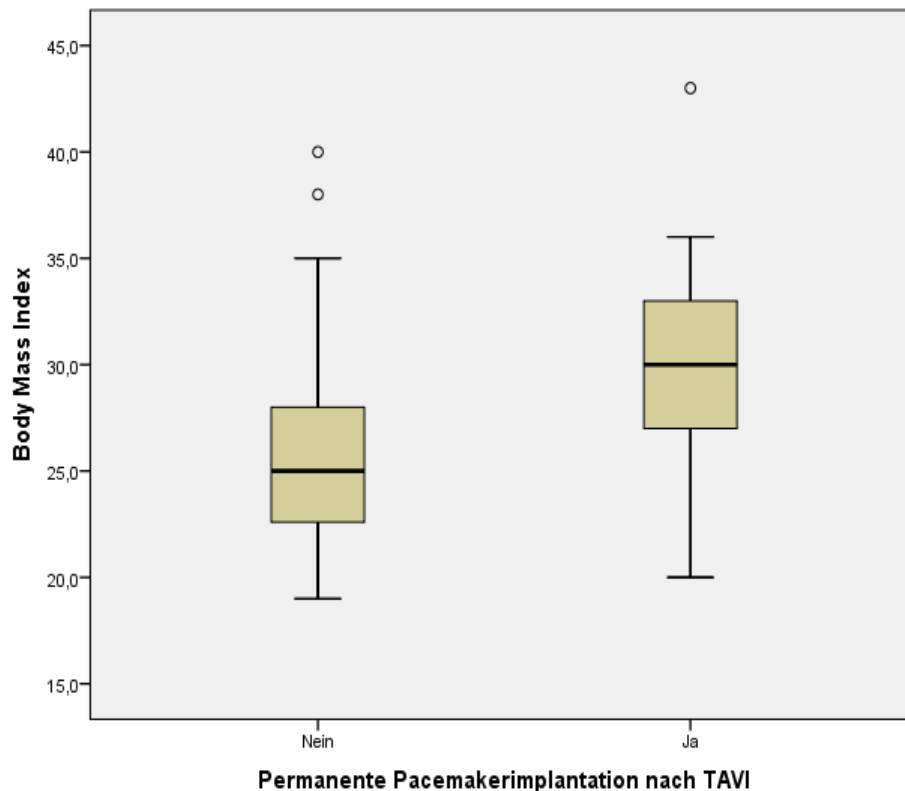


Abbildung 15: BMI im Gruppenvergleich

Median, Minimum, Maximum des BMI sind in der Herzschrittmachergruppe höher (Minimum 20, Maximum 43, Median 30), als in der Vergleichsgruppe (Minimum 19, Maximum 40, Median 25). Die Standardabweichung beträgt in der Herzschrittmachergruppe 5,60, in der Vergleichsgruppe 4,95.

Es fällt besonders auf, dass das untere Quartil der Herzschrittmachergruppe und das obere Quartil der Vergleichsgruppe fast demselben Wert entsprechen: 25. Quartil der Herzschrittmachergruppe = 27 und 75. Quartil Vergleichsgruppe = 28.

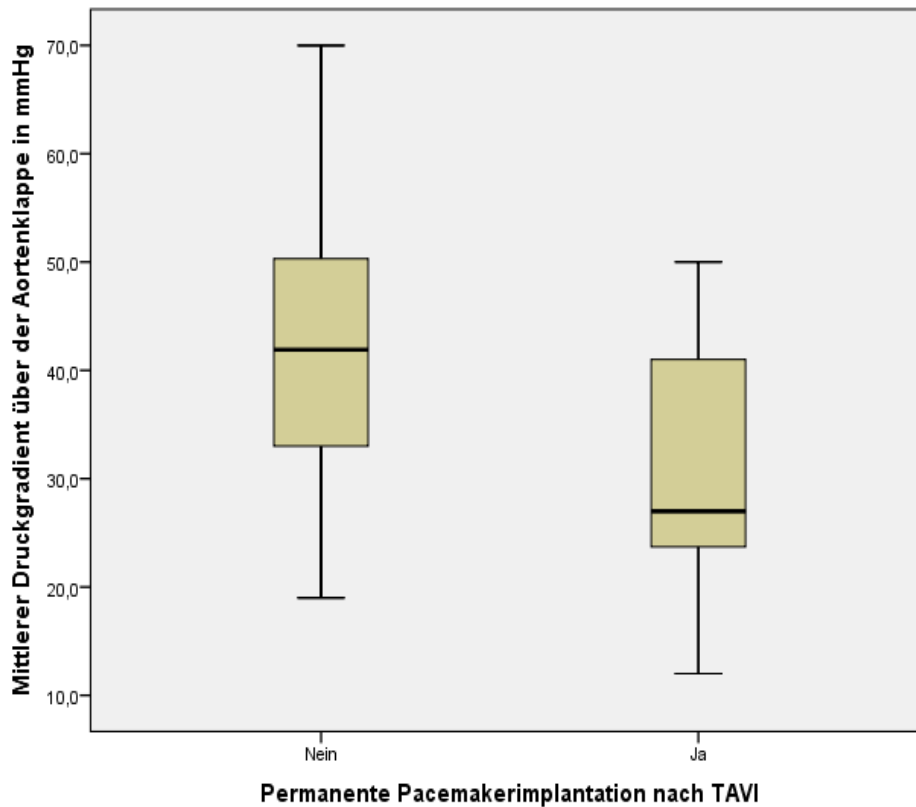


Abbildung 16: AO MPG im Gruppenvergleich in der Baseline Echokardiographie

Abbildung 16 verdeutlicht, dass in der Gruppe der Patienten mit permanenter Herzschrittmacherimplantation niedrigere Mittelwerte des Druckgradienten über der Aortenklappe, also geringere Druckdifferenzen herrschen. Während die Spannweite in beiden Gruppen groß ist (12 – 50 mmHg in der Herzschrittmachergruppe, 19 – 70 mmHg in der Vergleichsgruppe) unterscheiden sich die Medianwerte deutlich mit 27mmHg in der Herzschrittmachergruppe vs. 41 mmHg in der Vergleichsgruppe.

5. Diskussion

Während in ähnlichen Studien der Fokus bei der Prädiktorensuche auf dem Auftreten von AVB III und LBBB lag, wurde hier gezielt auch nach weiteren Prädiktoren gesucht, die sich auf klinische Charakteristika des Patientenkollektives, nicht nur auf periprozedurale Daten beziehen.

Deutliche Einschränkung dieser Single – Center – Studie ist die mit 50 Patienten relativ kleine Stichprobengröße, wobei es zu beachten gilt, dass die größte bisher veröffentlichte Studie zur Lotusklappe® von Rampat et al., die 228 Patienten umfasste, über 2 Jahre und 10 Zentren hinweg durchgeführt wurde und deshalb deutlich mehr Patienten integrieren konnte. Außerdem waren bei Rampat et al. 27 Patienten (11,8%) [58] in die Studie mit eingeschlossen, die bereits präinterventionell einen permanenten Herzschrittmacher erhalten hatten; in dieser Studie galt dies als Ausschlusskriterium.

5.1 Periprozedurale Ergebnisse und Kontexteinordnung zu anderen Studien

Da sich die Patienten in der REPRISE II Studie, in der Untersuchung von Rampat et al. und in der hier dargelegten Studie bezüglich ihres Zustandes und ihrer Komorbiditäten ähneln (vgl. Tabelle 5) ist, unter der Voraussetzung, dass auch das Niveau der Untersucher vergleichbar ist, mit ähnlichen Komplikationsraten zu rechnen.

Für die Komplikation Apoplex trifft dies zu, 4% (2) der Rostocker Patienten erlitten periprozedural einen Apoplex, in der REPRISE II Studie waren es 5,9 % (7) [60], bei Rampat et al. 3,9% (9) [58].

Ein akutes Nierenversagen trat in der vorliegenden Studie bei einem Patienten (2%) auf, bei 4 Patienten (3,4%) der REPRISE II Studie [60] und 18 Patienten (7,9%) bei der von Rampat et al. durchgeführten Untersuchung [58]. Die starke Abweichung ist am ehesten auf unterschiedliche Klassifikationen des akuten Nierenversagens zurückzuführen.

Dennoch lässt sich ableiten, dass das Risiko für akute Nierenschädigung eher gering zu sein scheint. Im Rostocker Universitätsklinikum wird das Risiko für Kontrastmittel – induziertes Nierenversagen durch prä – und postinterventionelle Spülungen zu reduzieren versucht, in den Vergleichsstudien wird dazu keine Aussage getroffen.

Eine ebenfalls eher seltene Komplikation scheinen starke Blutungen zu sein. Bei einem Patienten (2%) versagten die transkutanen Verschlussysteme, sodass eine operative Versorgung der Punktionsstelle notwendig wurde. In der Studie von Rampat et al. waren es 6 Patienten (2,6%) [58], in der REPRISE II Studie findet sich dazu keine Aussage.

Die häufigste Komplikation ist die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers, die bei den

Patienten der vorliegenden Studie in 32% (16) der Fälle notwendig wurde, in der REPRISE II Studie bei 31,9% (38) [60] und in der Untersuchung von Rampat et al. bei 31,8% (64) [58]. Diese fast identischen Ergebnisse deuten auf eine vergleichbare Arbeitsqualität der drei Zentren hin und sprechen damit für die Güte und Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten zur Verwendung für die Prädiktorensuche. Die Implantation des Herzschrittmachers erfolgte in der vorliegenden Studie innerhalb von 48h, in der Untersuchung von Rampat et al. innerhalb von $3\pm 3,4$ Tagen, in der REPRISE II Studie wurde kein Zeitrahmen angegeben.

Die Herzschrittmacherimplantation ist insofern eine relevante Komplikation, als dass sie ein zusätzliches Einbringen von Fremdmaterial und mindestens einen zusätzlichen Eingriff bedeutet – je nach Alter und Lebenserwartung des Patienten ist außerdem ein späterer Aggregatwechsel unumgänglich, hier besteht dementsprechend ein zusätzliches Narkose- und Infektionsrisiko. Außerdem wird eine ambulante regelmäßige Kontrolle durch den Hausarzt oder Kardiologen notwendig.

Allerdings ist die Herzschrittmacherimplantation im Gegensatz zu einer anderen gefürchteten Komplikation, der paravalvulären Regurgitation, nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert [57, 73] und die Rate der paravalvulären Regurgitation bei der Lotusklappe® besonders gering (vgl. Abb. 11).

5.2 Herzrhythmusstörungen als Prädiktoren und Kontexteinordnung zu anderen Studien

Der periinterventionelle AVB III erwies sich in dieser Studie als hochsignifikant ($p < 0,001$ im Fisher – Exact – Test und $p = 0,000$ in der Regressionsanalyse) und kann damit als Prädiktor für die Herzschrittmacherimplantation angenommen werden. Gleichzeitig stellte der AVB III mit 37,5% der Überleitungsstörungen die Hauptindikation zur Herzschrittmacherimplantation unter den Herzschrittmacherpatienten dar. Dies war im Kontext der Vergleichsstudien zu erwarten:

In der REPRISE II Studie stellte der AVB III mit 88,24% [60] ebenfalls die Hauptindikation dar, neben dem LBBB (8,82%) [60] und dem trifaszikulären Block (2,9%) [60]. Hier wird der AVB III aber dennoch nicht konkret als Prädiktor benannt.

In der Untersuchung von Rampat et al. war die Hauptindikation zur Herzschrittmacherimplantation mit 71,9% der AVB III. In dieser Studie wurden keine Prädiktoren formuliert.

In der REPRISE II Untersuchung wurde ein Baseline RBBB mit einer Signifikanz von $p < 0,02$ (dort im T - Test ermittelt) als Prädiktor für die Herzschrittmacherimplantation angesehen [60].

In dieser Studie hingegen fiel dieses Merkmal im Fisher – Exact – Test nicht auf ($p = 0,256$), auch Rampat et al. erwähnen den RBBB nicht als Prädiktor.

Bei genauerer Betrachtung der mechanischen Eigenschaften der Lotusklappe® bietet sich hier ein Erklärungsversuch: die Lotusklappe® verfügt über eine hohe Radialkraft [66, 67], die bei der Entfaltung der Klappenprothese zu Druck auf das reizleitende Gewebe führt [68] und damit Reizleitungsstörungen begünstigt.

5.3 Klinische und prozedurale Merkmale als Prädiktoren

5.3.1 Einflussfaktor BMI

Diverse Studien haben bisher den Zusammenhang zwischen BMI und Mortalität nach TAVI untersucht, mit sehr einheitlichen Ergebnissen. Beispielsweise sind Abawi et al. 2017 mit ihrer Patientenpopulation von $n = 549$ mit $\log\text{EUROSCORE } 17.3 \pm 9.9$ zu dem Ergebnis gelangt, dass Übergewicht (BMI 25 – 30) und Adipositas mit einer besseren Überlebensrate nach TAVI einhergehen, als Normalgewicht, dieser Zusammenhang wird als „Obesity Paradox“ bezeichnet [74].

González – Ferreiro et al. beschrieben im selben Jahr ($n = 770$, $\log\text{EUROSCORE}$ nicht erhoben), dass die Mortalität nach TAVI mit einer „J“ – förmigen Kurve beschrieben werden kann, die niedrigste Mortalitätsrate trat in der Gruppe übergewichtiger Patienten auf, im Gegensatz zu Patienten mit Normalgewicht und Adipositas [75].

Der Zusammenhang zwischen BMI und Herzschrittmacherimplantation ist nach derzeitigem Kenntnisstand allerdings noch nicht untersucht worden.

Die hier vorliegende Studie zeigt, dass ein hoher BMI einen Prädiktor für die permanente Herzschrittmacherimplantation darstellt; sowohl im T – Test, als auch in der Regressionsanalyse zeigt sich eine deutliche Signifikanz ($p = 0,013$ im T – Test und $p = 0,03$ in der Regressionsanalyse), eine klinische Relevanz ist ebenfalls stark anzunehmen.

Die pathophysiologische Grundlage für den Zusammenhang hoher BMI und Herzschrittmacherimplantation lässt sich aus den für diese Studie erhobenen Daten nicht sicher herausarbeiten. Allerdings haben diverse Studien gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Übergewicht und histologischen sowie daraus resultierenden funktionellen Veränderungen besteht [76].

In Myokardbiopsien übergewichtiger Patienten, insbesondere denjenigen mit gestörter Glucosetoleranz, ließ sich die vermehrte Aufnahme und Metabolisierung von Fettsäuren, sowie Hypertrophie der Kardiomyozyten nachweisen [77]. Überdies kommt es zu vermehrtem epikardialen Fettgewebe und Fettinfiltrationen des Myokards [77]. Albarado et al. konnten in

Tierversuchen zeigen, dass Ratten mit metabolischem Syndrom anatomische Veränderungen des Reizleitungssystems aufwiesen [78]. Im Bereich des Reizleitungssystems, vor allen Dingen des Sinusknotens, wurden Fetteinlagerungen beobachtet und es trat ein Ungleichgewicht der Membranpotentiale auf [78]. Außerdem wurde vermehrte sympathische Innervation am Sinusknoten nachgewiesen [78]. Grundlegend wirken Fetteinlagerungen und Bindegewebe um den Sinusknoten elektrisch isolierend, sodass das sensible Gleichgewicht zwischen refraktären und depolarisierenden Zellen aufrechterhalten werden kann [78, 79]. Allerdings scheinen Übergewicht und Störungen des Fettstoffwechsels im Tiermodell zu vermehrter Fibrosierung der Kardiomyozyten und damit zu Störungen der Reizleitung, veränderter Herzschlagvariabilität und Pausen zu führen [77, 79].

Die Kenntnis dieser Zusammenhänge kann sich als hilfreich erweisen, indem der BMI stärker in die Auswahl der Klappe mit einfließt oder, bei Wahl der Lotusklappe[®], der Patient noch eingehender auf das Risiko einer möglichen Herzschrittmacherimplantation hingewiesen wird.

Als Richtwert könnte hier der Median der Herzschrittmachergruppe verwendet werden, $30 \pm 5,60$ – dieser entspricht der Adipositas Grad I [1].

5.3.2 Einflussfaktor mittlerer Druckgradient (AO MPG)

Ein niedriger mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe in der Baseline Echokardiographie, also eine geringe Druckdifferenz über die Aortenklappe hinweg, zeigt sich ebenfalls signifikant als Prädiktor für die permanente Herzschrittmacherimplantation, mit $p = 0,023$ im T – Test und $p = 0,035$ in der Regressionsanalyse. Auch hierfür lässt sich aus den vorhandenen Daten keine direkte Erklärung ableiten. Herrmann et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Patienten mit Low-Gradient Aortenklappenstenose, im Gegensatz zu Patienten mit High-Gradient Aortenklappenstenose einen signifikant höheren Grad der Fibrosierung des Myokardes aufwiesen [80]. Generell scheint die Fibrosierung, zum Beispiel im Rahmen der Wundheilung, am menschlichen Herzen ein physiologischer Prozess zu sein [81].

Die damit einhergehende strukturelle Remodellierung begünstigt allerdings auch Herzrhythmusstörungen durch Beeinträchtigung des funktionellen Synzytiums [81]. Führen also fibrotische Umbauprozesse am Myokard zu Herzrhythmusstörungen und neigen Patienten mit Low-Gradient Aortenklappenstenose vermehrt zu Fibrosierung, erschließt sich, warum der niedrige mittlere Druckgradient sich in dieser Studie als Prädiktor erwiesen hat.

Insgesamt handelt es sich bei den Patienten mit Low-Gradient Aortenklappenstenosen um eine Gruppe, bei der vermehrte Forschung zur schnelleren Diagnostik und besseren Therapie

unumgänglich scheint, da diese schwer zu diagnostizieren und prognostisch sehr ungünstig ist (vgl. 1.1.4.3).

5.3.3 Resheating und Implantationstiefe

Auch der Zusammenhang zwischen Resheating, dessen einfache Durchführbarkeit für die Lotusklappe® charakteristisch ist und der permanenten Herzschrittmacherimplantation, ist in dieser Studie untersucht worden und war nicht signifikant ($p = 0,828$ im Mann – Whitney – U – Test).

Dasselbe gilt für die Implantationstiefe der Klappenprothese im LVOT und zwar sowohl für die initiale als auch für die endgültige Tiefe. Hier war in der Untersuchung von Rampat et al. ein Zusammenhang festgestellt worden [58], der sich in der vorliegenden Studie nicht zeigte ($p = 0,615$ im Mann – Whitney – U – Test für die finale Implantationstiefe, $p = 0,576$ im T – Test für die initiale Implantationstiefe).

5.4 Schlussfolgerung

Aus der vorliegenden Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass klinische Merkmale, die in der Anamnese und Routineuntersuchung einfach zu erheben sind, wertvolle prognostische Faktoren darstellen. Der bereits in der Anamnese zu ermittelnde BMI liefert somit zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung einen Hinweis darauf, dass eine Herzschrittmacherimplantation bei Verwendung der Lotusklappe® mit hoher Wahrscheinlichkeit notwendig werden könnte.

Hier bietet sich die Möglichkeit der verbesserten Patientenaufklärung, Interventionsvorbereitung und Nachsorge bei geplanter Verwendung der Lotusklappe®, insbesondere bei Patienten mit einem BMI von $30 \pm 5,60$.

Ebenfalls gibt der routinemäßig ermittelte Druckgradient einen Hinweis auf die Notwendigkeit der Herzschrittmacherimplantation, dabei sollte Patienten mit Low-Gradient Aortenklappenstenose besondere Aufmerksamkeit zukommen. Diese Patientenklientel ist, vermutlich durch vermehrte fibrotische Umbauprozesse, besonders vulnerabel für Herzrhythmusstörungen.

Der periinterventionell auftretende drittgradige atrioventrikuläre Block und die Asystolie stellten sich in dieser Studie ebenfalls als Prädiktoren dar. Die mechanischen Eigenschaften der Lotusklappe®, mit ihrer hohen Radialkraft bei der Entfaltung der Klappenprothese, scheinen das Auftreten von Herzrhythmusstörungen durch Manipulation des Reizleitungsgewebes zu begünstigen.

6. Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung und die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in der westlichen Welt. Der genaue Pathomechanismus ihrer Entstehung ist noch nicht vollständig geklärt, in jedem Fall aber komplex und multifaktoriell.

Folgen dieser Erkrankung sind die Herzinsuffizienz und die damit einhergehende hohe Hospitalisierungsrate, sowie die hohe Einschränkung der Lebensqualität.

Der diagnostische Prozess, umfasst neben einer peniblen Anamnese, körperlichen Untersuchung und der klinischen Chemie auch die transthorakale und transösophageale Echokardiographie mit genauer Vermessung der Klappenöffnungsfläche und damit die Stadieneinteilung. Zunehmend gewinnt auch die kardiale Magnetresonanztomographie an Bedeutung.

Für all diejenigen Patienten, die aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes oder ihrer Komorbiditäten nicht operationsfähig sind, blieben nur palliative Behandlungsmöglichkeiten als Option. 2002 führten Cribier et al. die erste Transcatheter Aortic Valve Implantation durch, ein Interventionsverfahren, bei dem minimal – invasiv durch Punktion der Arteria femoralis oder durch eine Minithorakotomie über spezielle Kathetersysteme Aortenklappenprothesen bis in ihre Zielposition vorgeschoben und dann entfaltet werden können. Die native Klappe wird dadurch gesprengt und die Aortenklappenprothese nimmt ihre Funktion auf. Dieses Verfahren hat sich, sowohl bezüglich der zur Verfügung stehenden Materialien, als auch der Fertigkeiten der interventionellen Kardiologen, rasant weiterentwickelt und könnte in Zukunft, durch verbesserte Lebensdauer der Aortenklappenprothesen, auch für operationsfähige Patienten zur Alternative werden.

Im Herzzentrum Rostock wurden im Jahr 2016 160 Transcatheter Aortic Valve Implantations durchgeführt, bei 75% dieser fand die Lotusklappe[®] der Firma Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA Anwendung. Diese zeichnet sich durch die Möglichkeit der Repositionierung aus: Sie ist die erste und bisher einzige Aortenklappenprothese, die sowohl teilentfaltet, als auch nach vollständiger Entfaltung wieder eingezogen und neu positioniert werden kann. Überdies nimmt sie bereits während der Entfaltung ihre Funktion auf und lässt sich durch diese Eigenschaften in der für den jeweiligen Patienten optimalen Position implantieren und sofort kontrollieren. Eine gefürchtete Komplikation der Transcatheter Aortic Valve Implantation, die paravalvuläre Regurgitation, tritt bei der Lotusklappe[®] sehr selten auf.

Insgesamt gehen Transcatheter Aortic Valve Implantations mit dem Risiko der permanenten Herzschrittmacherimplantation einher. Im Vergleich mit anderen Aortenklappenprothesen ist dies bei der Lotusklappe[®] besonders hoch.

Diese Studie dient der Suche nach Prädiktoren für die permanente Herzschrittmacherimplantation

nach Verwendung der Lotusklappe®. Für 50 Patienten wurden 100 Variablen erhoben und statistisch ausgewertet, dabei fanden der T – Test für unabhängige Stichproben, der Mann – Whitney – U – Test, der Fisher – Exact – Test und die logistische Regressionsanalyse mit schrittweiser Rückwärtselimination Anwendung.

Als signifikant, mit einem p – Wert $<0,05$ stellten sich dabei drei Variablen heraus: der drittgradige atrioventrikuläre Block ($p = 0,000$), der niedrige mittlere Druckgradient ($p = 0,035$) und der Body Mass Index ($p = 0,03$).

Durch dieses Ergebnis ist das Ziel der vorliegenden Studie erreicht, Prädiktoren für die permanente Herzschrittmacherimplantation nach Transcatheter Aortic Valve Implantation der Lotusklappe® zu finden und damit die Klappenprothesenauswahl, die Patientenaufklärung, die Arbeitsabläufe und die Nachsorge zu optimieren.

7. Thesen

1. Die Aortenklappenstenose ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung der westlichen Welt und der häufigste Herzklappenfehler.
2. Die Aortenklappenstenose beeinträchtigt den Blutausstrom aus der linksventrikulären Ausflussbahn, wodurch das Schlagvolumen abnimmt.
3. Die zugrundeliegenden histopathologischen Veränderungen werden als „Calcific aortic valve disease“ zusammengefasst, die unter anderem durch Plaquebildung, Scherkräfte und entzündliche Prozesse charakterisiert werden können.
4. Eine ursächliche Behandlung ist, solange die zugrundeliegende Calcific aortic valve disease noch nicht vollständig erforscht ist, nicht möglich.
5. Die Lebensqualität des Patienten wird, durch Symptome wie Synkopen, Angina pectoris, verminderte Belastbarkeit und Dyspnoe stark eingeschränkt.
6. Die Auswahl der individuell optimalen Behandlung sollte, in enger Zusammenarbeit mit dem Patienten, im Heart Team getroffen werden.
7. Bis zur Etablierung der TAVI waren Überlebensrate und Lebensqualität der Betroffenen stark eingeschränkt.
8. Die Lotusklappe[®] der Firma Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA zeichnet sich durch die Möglichkeit der Repositionierung, die frühe Kontrollierbarkeit der Funktion und die geringe Rate an paravalvulärer Regurgitation aus. Sie übt eine hohe Radialkraft aus.
9. Generell bei TAVI, aber insbesondere bei der Verwendung der Lotusklappe[®], ist mit der Notwendigkeit der permanenten Herzschrittmacherimplantation zu rechnen.
10. Die vorliegende Arbeit identifiziert den Body Mass Index, den niedrigen mittleren Druckgradienten und den periinterventionell auftretenden drittgradigen atrioventrikulären Block als Prädiktoren für die notwendige permanente Herzschrittmacherimplantation.
11. Resheating und Implantationstiefe sind keine Prädiktoren für die permanente Herzschrittmacherimplantation.
12. Bei Patienten mit Body Mass Index $30 \pm 5,60$ sollte die Verwendung der Lotusklappe[®] sehr differenziert betrachtet werden.

8. Literaturverzeichnis

- 1 *Herold G.* Innere Medizin 2015: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2015
- 2 *Arastéh K, Baenkler H-W.* Innere Medizin. 2 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009
- 3 *Statistisches Bundesamt.* Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) - Fachserie 12 Reihe 6.2.1 - 2015. Im Internet: www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621157004.pdf?__blob=publicationFile; Stand: 21.06.2017
- 4 *Statistisches Bundesamt.* Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen - Statistisches Bundesamt (Destatis) (10.03.2017). Im Internet: www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile; Stand: 21.06.2017
- 5 *Gaede L, Blumenstein J, Kim W-K et al.* Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair. *Clin Res Cardiol*; DOI: 10.1007/s00392-016-1070-1
- 6 *Benninghoff A, Drenckhahn D, Waschke J, Asan E, Benninghoff-Drenckhahn,* Hrsg. Taschenbuch Anatomie. München: Elsevier Urban & Fischer; 2011
- 7 *Mackie BD.* Aortic Valve Anatomy_ Overview, Gross Anatomy, Microscopic Anatomy_100416. Im Internet: emedicine.medscape.com/article/1922899-overview; Stand: 01.05.2016
- 8 *Charitos EI, Sievers H-H.* Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery; DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.18
- 9 *Lüllmann-Rauch R.* Taschenlehrbuch Histologie. 3 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009
- 10 *Silbernagl S, Despopoulos A.* Taschenatlas Physiologie. 8 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012
- 11 *Larsen R.* Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 7 Aufl. Heidelberg: Springer; 2009
- 12 *Erdmann E,* Hrsg. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 6 Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006
- 13 *Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Berdel WE,* Hrsg. Innere Medizin ; [Online-Zugang + interaktive Extras www.studentconsult.de]. 5 Aufl. München: Urban & Fischer; 2004
- 14 *Rassow J.* Biochemie: Mit 67 Tabellen ; [mit Stoffwechselweg-Animationen]. 3 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012
- 15 *Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E et al.* Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767
- 16 *Mathieu P, Boulanger M-C.* Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. *Can J Cardiol*; DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.029
- 17 *Freeman RV, Otto CM.* Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. *Circulation*; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738
- 18 *O'Brien KD.* Pathogenesis of Calcific Aortic Valve Disease A Disease Process Comes of Age (and a Good Deal More). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; DOI: 10.1161/01.ATV.0000227513.13697.ac
- 19 *Lerman DA, Prasad S, Alotti N.* Calcific Aortic Valve Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Eur Cardiol*; DOI: 10.15420/ecr.2015.10.2.108
- 20 *Yutzey KE, Demer LL, Body SC et al.* Calcific Aortic Valve Disease A Consensus Summary From the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.302523
- 21 *Siewert JR, Allgöwer M, Brauer RB.* Chirurgie: Mit integriertem Fallquiz - 40 Fälle nach neuer AO. 8 Aufl. Heidelberg: Springer; 2006

- 22 *Henne-Bruns D, Barth H.* Chirurgie: 311 Tabellen. 3 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007
- 23 2013_Pocket-Leitlinien_Herzinsuffizienz_Update_2012_Internet
- 24 *Dörner K, Deufel T.* Klinische Chemie und Hämatologie: 69 Tabellen. 7 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009
- 25 *Henri C, Dulgheru R, Magne J et al.* Impact of Serial B-Type Natriuretic Peptide Changes for Predicting Outcome in Asymptomatic Patients With Aortic Stenosis. *Can J Cardiol*; DOI: 10.1016/j.cjca.2015.06.007
- 26 2014_PLL_Herzklappenerkrankung_Internet
- 27 *Lancellotti P, Davin L, Dulgheru R.* Aortic Stenosis Grading and Outcome: New Categories, New Therapeutic Challenges. *JACC Cardiovasc Imaging*; DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.02.034
- 28 *Buck T, Breithardt O-A, Faber L et al.* Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl*; DOI: 10.1007/s11789-009-0051-6
- 29 *Böhmeke T, Schmidt A.* Checkliste Echokardiografie. 5 Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015
- 30 *Sherif MA, Ince H, Maniuc O et al.* Two-dimensional transesophageal echocardiography for aortic annular sizing in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *BMC Cardiovasc Disord*; DOI: 10.1186/s12872-015-0181-3
- 31 *Clavel M-A, Magne J, Pibarot P.* Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*; DOI: 10.1093/eurheartj/ehw096
- 32 *Doucet KM, Burwash IG.* Low gradient aortic stenosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*; DOI: 10.1007/s11936-015-0378-x
- 33 *Reiser M, Bartenstein P.* Radiologie: 110 Tabellen. 3 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011
- 34 *Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Flohr T.* Praxisbuch Herz-CT. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013
- 35 *Malyar NM, Schlosser T, Barkhausen J et al.* Assessment of aortic valve area in aortic stenosis using cardiac magnetic resonance tomography: comparison with echocardiography. *Cardiology*; DOI: 10.1159/000105554
- 36 *Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T et al.* Diagnostic heart catheterization. *Clin Res Cardiol*; DOI: 10.1007/s00392-008-0686-1
- 37 *Yucel S, Ince H, Kische S et al.* Interdisciplinary differential treatment of structural heart disease: When operation and when catheter-based intervention? *Herz*; DOI: 10.1007/s00059-016-4444-2
- 38 *Gooley R, Cameron JD, Meredith IT.* Transcatheter Aortic Valve Implantation - Yesterday, Today and Tomorrow. *Heart Lung Circ*; DOI: 10.1016/j.hlc.2015.07.017
- 39 *Kuck K-H, Eggebrecht H, Elsässer A et al.* Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologie*; DOI: 10.1007/s12181-016-0082-4
- 40 *Roques F.* The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*; DOI: 10.1016/S0195-668X(02)00799-6
- 41 *Panahi Y, Sahebkar A, Taghipour HR et al.* Atorvastatin therapy is not associated with slowing the progression of aortic stenosis: findings of a randomized controlled trial. *Clin Lab* 2013; 59 (3-4): 299–305
- 42 *Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock SR et al.* Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart*; DOI: 10.1136/hrt.2003.029785
- 43 *Zhao Y, Nicoll R, He YH et al.* The effect of statins therapy in aortic stenosis: Meta-analysis comparison data of RCTs and observationals. *Data Brief*; DOI: 10.1016/j.dib.2016.02.045
- 44 *Sathyamurthy I, Alex S.* Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis? *Indian Heart J*; DOI: 10.1016/j.ihj.2015.07.033
- 45 *Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*; DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109
- 46 *Bull S, Loudon M, Francis JM et al.* A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart*

- J Cardiovasc Imaging; DOI: 10.1093/ehjci/jev043
- 47 *Davin L, Dulgheru R, Lancellotti P.* ACE inhibitors in aortic stenosis: no fear just hope. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*; DOI: 10.1093/ehjci/jev082
- 48 *Larsen R.* Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 6 Aufl. s.l.: Springer-Verlag; 2005
- 49 *Reinöhl J, Kaier K, Reinecke H et al.* Effect of Availability of Transcatheter Aortic-Valve Replacement on Clinical Practice. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa1500893
- 50 *Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa1103510
- 51 *Cribier A.* Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*; DOI: 10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
- 52 *Leon MB, Smith CR, Mack MJ et al.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa1514616
- 53 *Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P et al.* Transcatheter aortic valve implantation: the procedure. *Heart*; DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302401
- 54 *Gooley RP, Talman AH, Cameron JD et al.* Comparison of Self-Expanding and Mechanically Expanded Transcatheter Aortic Valve Prostheses. *JACC Cardiovasc Interv*; DOI: 10.1016/j.jcin.2015.03.014
- 55 *Yucel S, Ince H, D'Ancona G et al.* We carry out too many TAVI - contra. *Herz*; DOI: 10.1007/s00059-016-4405-9
- 56 *Burrage M, Moore P, Cole C et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement is Associated with Comparable Clinical Outcomes to Open Aortic Valve Surgery but with a Reduced Length of In-Patient Hospital Stay: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. *Heart Lung Circ*; DOI: 10.1016/j.hlc.2016.07.011
- 57 *Meredith IT, Walters DL, Dumonteil N et al.* 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 Cardiovasc Interv*; DOI: 10.1016/j.jcin.2015.10.024
- 58 *Rampat R, Khawaja MZ, Byrne J et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement Using the Repositionable LOTUS Valve: United Kingdom Experience. *JACC Cardiovasc Interv*; DOI: 10.1016/j.jcin.2015.12.012
- 59 *Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D et al.* Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*; DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.054
- 60 *Meredith Am IT, Walters DL, Dumonteil N et al.* 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*; DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.067
- 61 *Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A et al.* Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946533
- 62 *Young Lee M, Chilakamarri Yeshwant S, Chava S et al.* Mechanisms of Heart Block after Transcatheter Aortic Valve Replacement - Cardiac Anatomy, Clinical Predictors and Mechanical Factors that Contribute to Permanent Pacemaker Implantation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*; DOI: 10.15420/aer.2015.04.02.81
- 63 *Wilczek K, Regula R, Bujak K et al.* Conduction disturbances after transcatheter aortic valve implantation procedures - predictors and management. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*; DOI: 10.5114/aic.2016.61640
- 64 *Piazza N, Jaegere P de, Schultz C et al.* Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv*; DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.780858

- 65 *Tzamtzis S, Viquerat J, Yap J et al.* Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Medical Engineering & Physics*; DOI: 10.1016/j.medengphy.2012.04.009
- 66 *Sawaya FJ, Deutsch M-A, Seiffert M et al.* Safety and Efficacy of Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Treatment of Pure Aortic Regurgitation in Native Valves and Failing Surgical Bioprostheses. *JACC: Cardiovascular Interventions*; DOI: 10.1016/j.jcin.2017.03.004
- 67 *Presbitero P, Iannetta L, Pagnotta P et al.* Transcatheter aortic valve implantation in bicuspid anatomy: procedural results with two different types of valves. *Minerva Cardioangiol*; DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04531-5
- 68 *Kleiman NS, Reardon MJ.* Advances in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*; DOI: 10.14797/mdcj-12-1-33
- 69 *Nazif TM, Williams MR, Hahn RT et al.* Clinical implications of new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: analysis of the PARTNER experience. *Eur Heart J*; DOI: 10.1093/eurheartj/eh376
- 70 *Fraccaro C, Napodano M, Tarantini G.* Conduction disorders in the setting of transcatheter aortic valve implantation: a clinical perspective. *Catheter Cardiovasc Interv*; DOI: 10.1002/ccd.24713
- 71 *Houthuizen P, van Garsse LAFM, Poels TT et al.* Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death. *Circulation*; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101055
- 72 *Roten L, Stortecky S, Scarcia F et al.* Atrioventricular conduction after transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement. *J Cardiovasc Electrophysiol*; DOI: 10.1111/j.1540-8167.2012.02354.x
- 73 *EKSIK A, YILDIRIM A, GUL M et al.* Comparison of Edwards Sapien XT versus Lotus Valve Devices in Terms of Electrophysiological Study Parameters in Patients Undergoing TAVI. *Pacing and Clinical Electrophysiology*; DOI: 10.1111/pace.12917
- 74 *Abawi M, Rozemeijer R, Agostoni P et al.* Effect of body mass index on clinical outcome and all-cause mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Neth Heart J*; DOI: 10.1007/s12471-017-1003-2
- 75 *González-Ferreiro R, Muñoz-García AJ, López-Otero D et al.* Prognostic value of body mass index in transcatheter aortic valve implantation: A "J"-shaped curve. *Int J Cardiol*; DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.051
- 76 *Huemer M, Becker A-K, Wutzler A et al.* Implantable loop recorders in patients with unexplained syncope: Clinical predictors of pacemaker implantation. *Cardiol J*; DOI: 10.5603/CJ.a2018.0008
- 77 *Abel ED, Litwin SE, Sweeney G.* Cardiac Remodeling in Obesity. *Physiological Reviews*; DOI: 10.1152/physrev.00017.2007
- 78 *Albarado-Ibañez A, Avelino-Cruz JE, Velasco M et al.* Metabolic Syndrome Remodels Electrical Activity of the Sinoatrial Node and Produces Arrhythmias in Rats. *PLoS One*; DOI: 10.1371/journal.pone.0076534
- 79 *Csepe TA, Kalyanasundaram A, Hansen BJ et al.* Fibrosis: a structural modulator of sinoatrial node physiology and dysfunction. *Front. Physiol.*; DOI: 10.3389/fphys.2015.00037
- 80 *Herrmann S, Störk S, Niemann M et al.* Low-Gradient Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*; DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.059
- 81 *Nguyen TP, Qu Z, Weiss JN.* Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: The road to repair is paved with perils. *J Mol Cell Cardiol*; DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.10.018


9. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Mit freundlicher Genehmigung von PD Mohammad Sherif, MD, FESC, erstellt von Craig Skaggs
- Abb. 2: Mit freundlicher Genehmigung von PD Mohammad Sherif, MD, FESC
- Abb. 3: Mit freundlicher Genehmigung von PD Mohammad Sherif, MD, FESC
- Abb. 4: Mit freundlicher Genehmigung von PD Mohammad Sherif, MD, FESC
- Abb. 5: Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature, Rights and Permissions, Springer Science + Business Media aus DOI 10.1007/s00059-016-4444-2
- Abb. 6: Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature, Rights and Permissions, Springer Science + Business Media aus DOI 10.1007/s12181-016-0082-4
- Abb. 7: Mit freundlicher Genehmigung von PD Mohammad Sherif, MD, FESC
- Abb. 8: Mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific, Deutschland
- Abb. 9: Mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific, Deutschland
- Abb. 10: Mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific, Deutschland
- Abb. 11: Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature, Rights and Permissions, Springer Science + Business Media aus DOI 10.1007/s00059-016-4444-2
- Abb. 12: Erstellt mit Microsoft Excel (Microsoft Office Excel 2007, Microsoft Corporation®, USA)
- Abb. 13: Erstellt mit Microsoft Excel (Microsoft Office Excel 2007, Microsoft Corporation®, USA)
- Abb. 14: Erstellt mit Microsoft Excel (Microsoft Office Excel 2007, Microsoft Corporation®, USA)
- Abb. 15: Erstellt mit SPSS® (IBM® SPSS® Statistics 22.0)
- Abb. 16: Erstellt mit SPSS® (IBM® SPSS® Statistics 22.0)

10. Anhang

logEuroscore Variablen

| Risk factors, definitions and weights (score) | | |
|---|---|-------|
| | Definition | Score |
| Patient-related factors | | |
| Age | Per 5 years or part thereof over 60 years) | 1 |
| Sex | Female | 1 |
| Chronic pulmonary disease | Longterm use of bronchodilators or steroids for lung disease | 1 |
| Extracardiac arteriopathy | Any one or more of the following: claudication, carotid occlusion or >50% stenosis, previous or planned intervention on the abdominal aorta, limb arteries or carotids | 2 |
| Neurological dysfunction | Disease severely affecting ambulation or day-to-day functioning | 2 |
| Previous cardiac surgery | Requiring opening of the pericardium | 3 |
| Serum creatinine | >200 µmol/l preoperatively | 2 |
| Active endocarditis | Patient still under antibiotic treatment for endocarditis at the time of surgery | 3 |
| Critical preoperative state | Any one or more of the following: ventricular tachycardia or fibrillation or aborted sudden death, preoperative cardiac massage, preoperative ventilation before arrival in the anaesthetic room, preoperative inotropic support, intraaortic balloon counterpulsation or preoperative acute renal failure (anuria or oliguria < 10 ml/h) | 3 |
| Cardiac-related factors | | |
| Unstable angina | Rest angina requiring i.v. nitrates until arrival in the anaesthetic room | 2 |
| LV dysfunction | Moderate or LVEF 30–50% | 1 |
| Recent myocardial infarct | Poor or LVEF < 30 (<90 days) | 3 |
| Pulmonary hypertension | Systolic PA pressure >60 mmHg | 2 |
| Operation-related factors | | |
| Emergency | Carried out on referral before the beginning of the next working day | 2 |
| Other than isolated CABG | Major cardiac procedure other than or in addition to CABG | 2 |
| Surgery on thoracic aorta | For disorder of ascending, arch or descending aorta | 3 |
| Postinfarct septal rupture | | 4 |

| Patient related factors | | Cardiac related factors | |
|---|-------------------------|--|-------------------------|
| Age ¹ (years) | 85 | NYHA | III |
| Gender | male | CCS class 4 angina ⁸ | no |
| Renal impairment ² <small>See calculator below for creatinine clearance</small> | moderate (CC >50 & <85) | LV function | moderate (LVEF 31%-50%) |
| Extracardiac arteriopathy ³ | yes | Recent MI ⁹ | no |
| Poor mobility ⁴ | no | Pulmonary hypertension ¹⁰ | no |
| Previous cardiac surgery | no | Operation related factors | |
| Chronic lung disease ⁵ | yes | Urgency ¹¹ | elective |
| Active endocarditis ⁶ | no | Weight of the intervention ¹² | Single non CABG |
| Critical preoperative state ⁷ | no | Surgery on thoracic aorta | no |
| Diabetes on insulin | yes | | |
| EuroSCORE II | | EuroSCORE II | |
| 7.02 % | | 7.02 % | |
|  | | Note: This is the 2011 EuroSCORE II | |
| <input type="button" value="Calculate"/> | | <input type="button" value="Clear"/> | |

Variablen des STS Score:

| | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Alter | Geschlecht | Größe |
| Gewicht | EF | Herzversagen inn. 2 Wochen |
| Rasse | Dialysepflichtigkeit | Kreatininspiegel |
| Kardiale Symptome b. Aufnahme | Kardiale Symptome präinterventionell | Chron. Obstr. Lungenerkrankung |
| Arrhythmie | Zerebrovask. Erkrankung | Z.n. Myokardinfarkt |
| pAVK | Diabetes | art. Hypertonie |
| Immunsuppression | Endokarditis | KHK |
| Dringlichkeit d. Eingriffes | Reanimation | Kardiogener Schock |
| IABP | Inotropika | Kardiale Vor-Ops |
| MI/MS Grad | TI/TS Grad | AI/AS Grad |
| NYHA Klasse | Anzahl Kardialer Interventionen | Z.n. PCI |
| Z.n. Klappenersatz | Z.n. CABG | |

Beispielrechnung STS Score:

17.12.2016

Results of the STS Adult Cardiac Surgery Online Risk Calculator
 Risk Model and Variables - STS Adult Cardiac Surgery Database Version 2.81
 Saturday, December 17, 2016

RISK SCORES

Procedure: AV Replacement
 Risk of Mortality: 16.887%
 Morbidity or Mortality: 63.975%
 DSW Infection: 0.429%
 Long Length of Stay: 37.21%
 Permanent Stroke: 5.012%
 Prolonged Ventilation: 45.298%
 Renal Failure: 50.803%
 Reoperation: 18.894%
 Short Length of Stay: 5.548%

DETAILS

Patient Age: 85
 Sex: Male
 Height (cm): 170
 Weight (kg): 100
 Hemo Data-EF Done: Yes
 Hemo Data-EF: 40
 Heart Failure within 2 weeks: Yes
 Race Documented: Yes
 Race - Black / African American: No
 Hispanic or Latino or Spanish Ethnicity: No

1/3

17.12.2016

Race - Asian: No

RF-Renal Fail-Dialysis: No

RF-Last Creat Level: 20

Cardiac Presentation/Symptoms - At Time Of This Admission: No Symptoms

Cardiac Symptoms - At Time Of Surgery: No Symptoms

Prior MI: No

Cardiac Arrhythmia: No

RF-Chronic Lung Disease: Mild

RF-Cerebrovascular Dis: No

RF-Peripheral Arterial Disease: No

RF-Diabetes: No

RF-Hypertension: Yes

RF-Immunocompromise: No

RF- Endocarditis: No

Coronary Anatomy/Disease Known: No

Status: Elective

Resuscitation: No

Cardiogenic Shock: No

Classification-NYHA: Class III

IABP: No

Meds-Inotropes: No

Prev Cardiac Intervent: Yes

Previous PCI: Yes

Previous PCI-Interval: > 6 Hours

VD-Mitral: No

VD-Aortic: Yes

VD-Stenosis-Aortic: Yes

VD-Insuff-Mitral: Trivial/Trace

2/3

17.12.2016

VD-Insuff-Tricuspid: Mild

VD-Insuff-Aortic: None

Incidence: First cardiovascular surgery

Prev CAB: No

Prev Valve: No

3/3

11. Danksagung

Ich danke hiermit Herrn Professor Ince für die Überlassung des spannenden Promotionsthemas. Außerdem danke ich Herrn PD Mohammad Sherif, MD FESC für die fachliche und verlässliche Betreuung sowie die stete Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir das Studium ermöglicht und meinen Freunden, für die an- und ausdauernde Geduld und Unterstützung während der Promotion, sowie im gesamten Studium.

Insbesondere möchte ich Bastian, für die Nachhilfestunden in Statistik und Martha Lea und Jan – Peter, die diese Arbeit Korrektur gelesen haben, herzlich danken.

Im Sinne des Datenschutzes nicht enthalten

13. Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere hiermit, die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst zu haben, sowie keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Fremde Inhalte sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit oder Teile davon habe ich nicht an einer anderen Universität des In- oder Auslandes als Promotions- oder Prüfungsleistung vorgelegt.

Rostock, 10.07.2018

Marisa Panepinto