

Aus dem Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie
der Universität Rostock
Direktor Prof. Dr. med. Nienaber

**Initiale Ergebnisse nach perkutanem
Aortenklappenersatz bei Hochrisikopatienten an der
Universität Rostock**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

von
Olga Thiele

Rostock 2012

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Chr. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dipl. Chem. J. Schubert

3. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. M. Dörr

Betreuer: Prof. Dr. med. H. Ince

Datum der Einreichung: 10.05.2012

Rigorosum: 12.12.2012

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	1
1.1.	Anatomie der Aortenklappe	2
1.2	Ätiologie der Aortenklappenstenose	4
1.3	Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	6
1.4	Klinik und Prognose der Aortenklappenstenose	7
1.5.	Diagnostik der Aortenklappenstenose	8
1.5.1	<i>Klinische Untersuchung, EKG, Röntgen</i>	8
1.5.2	<i>Transthorakale und transösophageale Echokardiographie</i>	9
1.5.3	<i>Computertomographie und Magnetresonanztomographie</i>	11
1.5.4	<i>Invasive Diagnostik</i>	11
1.5.5	<i>Serologische Marker / Biomarker</i>	12
1.6	Therapeutische Strategien	13
1.6.1	<i>Medikamentöse Therapie</i>	13
1.6.2	<i>Chirurgische Therapie</i>	14
1.6.3	<i>Interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose</i>	17
1.6.4	<i>Historischer Überblick</i>	21
2	<i>Zielstellung</i>	22
3	<i>Patienten und Methoden</i>	23
3.1	Charakteristik des Patientenkollektivs	23
3.2	Evaluation der Patienten / Indikationen für die perkutane Aortenklappenimplantation	25
3.3	Die CoreValve-Implantation	26
3.4	Datenerfassung und statistische Auswertung	28
4	<i>Ergebnisse</i>	29
4.1	Periprozedurale Ergebnisse	29
4.2	30-Tage-Outcome nach perkutaner Klappenimplantation	30
4.3	Analyse des Überlebens nach Klappenimplantation	31

4.4	Echokardiographie vor und nach Ersatz der Aortenklappe	40
4.5	Reizleitungsstörungen nach perkutanem Aortenklappenersatz	41
4.6	Vergleich der Ergebnisse von Kohorte 1-30 mit 31-60	43
5	<i>Diskussion</i>	47
4.1	Prognostische Implikationen	47
5.2	Postprozedurale vaskuläre Komplikationen	50
5.3	Postinterventionelle Schrittmacherimplantation	50
5.4	Zerebrovaskuläre Ereignisse	51
5.5	Innovationen und Limitationen	52
6	<i>Zusammenfassung</i>	54
7	<i>Thesen</i>	LVI
8	<i>Literaturverzeichnis</i>	LVII
8	<i>Danksagung</i>	LXV
9	<i>Lebenslauf</i>	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
10	<i>Selbstständigkeitserklärung</i>	LXVI

Abkürzungsverzeichnis

TEE	...	Transösophageale Echokardiographie
AST	...	Aortenklappenstenose
PAVR	...	Percutaneous aortic valve replacement or
TAVI	...	Transcatheter Aortic Valve Implantation
AI	...	Aorteninsuffizienz
KHK	...	Koronare Herzkrankheit
AMI	...	Akuter Myokardinfarkt
PCI	...	Percutane coronare intervention
MAVRE	...	Major adverse valve-related events
MACCE	...	Major adverse cardiac and cerebrovascular events
COPD	...	Chronisch obstructive Lungenerkrankung
CABG	...	Coronary artery bypass surgery
PAVK	...	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
AAA-OP	...	Operation eines Abdominellen Aortenaneurysmas
DL	...	Durchleuchtung
TK	...	Taschenklappe
LDL	...	Low density lipoprotein
HDL	...	High density lipoprotein
LV	...	Linker Ventrikel
AHA	...	American Heart Association
ESC	...	European Society of Cardiology
ACC	...	American College of Cardiology
NYHA	...	New York Heart Association
STS	...	Society of Thoracic Surgeons
CSE	...	Cholesterin-Synthese-Enzym
RAAS	...	Renin-Aldosteron-Angiotensin-System

1 Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in der westlichen Welt und gewinnen auch in den Schwellenländern zunehmend an Bedeutung. Bedingt durch den Alterungsprozess der Bevölkerung und die Verfügbarkeit nichtinvasiver Verfahren, ist die Diagnose der Herzklappenerkrankungen, auch im asymptomatischen Stadium, immer häufiger anzutreffen. Von den Herzklappenfehlern ist die häufigste mit 43 % die erworbene, degenerative kalzifizierte Aortenklappenstenose (AST). Sie betrifft 2-3 % der älteren Europäer und Nordamerikaner [1]. Ihre Prävalenz steigt deutlich mit zunehmendem Alter. In der Bevölkerung > 65 Jahre wird die Prävalenz mit ca. 2 % für die Aortenstenose und mit ca. 25 % für ihren Vorläufer, die Aortenklappensklerose, angegeben [2,3]. Bei den über 75-Jährigen beträgt die Prävalenz der symptomatischen Aortenklappenstenose bereits 2,5 % und bei den über 85-Jährigen sogar bis zu 8 % [2]. Bei den über 80-Jährigen trifft man in 35-50 % der Fälle und bei über 85-Jährigen schon bei 48-75 % die kalzifizierende Aortenklappensklerose [4,5].

Stewart et al. werteten in der Cardiovascular Health Study echokardiographische Daten bezüglich der Aortenklappenstenose bei 5201 Patienten in einem Alter von über 65 Jahren aus und kamen zu folgendem Ergebnis (Vgl. Tabelle1) [6]:

Tab. 1 Echokardiographische Ergebnisse der Aortenklappe

	Alle Patienten in %	65-75 Jahre in %	75-84 Jahre in %	über 85 Jahre in %
Normale Aortenklappe	72	78	62	48
Aortenklappensklerose	26	20	35	48
Aortenklappenstenose	2	1,3	2,4	4

Insgesamt sind Patienten in der 8. bzw. 9. Lebensdekade am häufigsten betroffen, was durch die in diesem Alter bereits bestehende Komorbidität eine besondere therapeutische Herausforderung darstellt.

Bei der Aortenklappenstenose entwickelt sich mit der Zeit aufgrund der Druckbelastung, durch das erschwerte Pumpen des Blutes in den großen Kreislauf, eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels. Die Zunahme der Muskelmasse verursacht einen erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf und eine Minimierung der Koronarperfusion sowie eine Abnahme des Herzzeitvolumens. Nach Versagen kompensatorischer Mechanismen kommt es zum Rückstau des Blutes in die Lungenvenen und somit zur Druckerhöhung im kleinen Kreislauf. Auf diese pathophysiologischen Mechanismen lassen sich die typischen Symptome der AST zurückführen: pektanginöse Beschwerden (auch ohne nachweisbare Koronarstenosen), Synkopen, Luftnot, plötzlicher Herztod sowie akute Linksherzinsuffizienz.

Die höhergradige Aortenklappenstenose stellt eine für den Patienten in hohem Maße lebensbedrohliche Erkrankung dar. Ohne Therapie beträgt bei den pektanginösen Beschwerden die Zeitspanne vom Beginn der Symptomatik bis zum Tod durchschnittlich 5 Jahre, bei Z. n. Synkope 3 Jahre und nach Auftreten einer Herzinsuffizienz noch 2 Jahre [7].

Trotz medikamentöser Therapie beträgt die Letalität im ersten Jahr nach Beschwerdebeginn 25 % und im zweiten Jahr bereits 50 % [6,8]. Bei den als inoperabel eingestuften Patienten sieht es noch dramatischer aus. Hier beträgt die 1- und 5-Jahres-Letalität 40 % und 68 % [9].

Diese Daten zeigen, dass wirksame Therapieoptionen unbedingt notwendig sind. Momentan ist der chirurgische Klappenersatz bei hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose der Goldstandard. Der therapeutische Nutzen im Hinblick auf die Linderung der Symptome und in Bezug auf das Überleben ist gut belegt. Da Frühsymptome jedoch selten sind, erfolgt die Diagnose oftmals erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Bei einem Drittel der Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose ist das Risiko für diese große Operation am offenen Herzen unverträglich hoch [6], obwohl ihre Symptome schwerwiegend sind und deren Prognose mit konservativer Behandlung schlecht ist. Fortgeschrittenes Alter per se und die Begleiterkrankungen bei diesen Patienten, wie reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion, Lungenerkrankungen, Niereninsuffizienz und Zustand nach vorausgegangenen kardiochirurgischen Eingriffen, sind dafür bekannt, mit einem hohen peri- und postproceduralen Risiko für Mortalität und Morbidität verbunden zu sein.

In den letzten Jahren wurde als vielversprechende und immer häufiger eingesetzte Alternative eine weniger invasive Technik zur Aortenklappenimplantation entwickelt, um diesen Patienten eine alternative Behandlungsform anbieten zu können.

Hier wird eine in einen Stent eingebaute Bioprothese unter Röntgenkontrolle mittels Katheter in die Aorta eingesetzt. Die native Aortenklappe bleibt bestehen, so dass man von einer Implantation spricht, im Gegensatz zu einem chirurgischen Aortenklappenersatz, bei dem die native Klappe exzidiert wird. Das Verfahren wird am schlagenden Herzen ohne Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, bei einigen Patienten sogar ohne Vollnarkose und Beatmung, durchgeführt. So können die operativen Risiken vermieden werden: das Trauma der Sternotomie, die Folgen der extrakorporalen Zirkulation und die lange Dauer der Narkose und der postoperativen Beatmung.

1.1. Anatomie der Aortenklappe

Die Aortenklappe ist mehr als nur ein Ventil zwischen der linken Herzkammer und der Aorta ascendens. Sie erlaubt eine fast druckverlustfreie Austreibung des Blutes in der Systole, verhindert den Rückfluss in den linken Ventrikel in der Diastole und hält dies auch bei wechselnder Herzleistung aufrecht. Die Klappe besteht aus drei Taschenklappen und ist eng mit den umliegenden Strukturen verbunden, die für die Aortenklappenfunktion nicht unwichtig sind. Die An-

heftungslinien der Taschenklappen folgen halbmondförmigen Linien, so dass die Form einer dreizipfligen Krone entsteht, was gut auf der Abbildung 1 zu sehen ist [10].

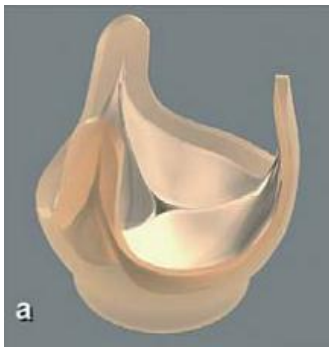


Abb. 1 Aortenklappe [35]

Die Abbildung 2 zeigt ausführlich die komplizierte Architektur der Aortenklappe mit Hilfe eines schematischen Querschnittes durch die Aortenwurzel. Die Vereinigungsstellen der Taschenklappenanheftungsränder werden als Kommissuren bezeichnet. Auf der Höhe der Kommissuren erhält die Aorta ihren tubulären Charakter. Diesen Bereich bezeichnet man als sinotubulären Übergang (STJ - „sinotubular junction“). Proximal davon finden sich, korrespondierend zu den Taschenklappen, Ausbuchtungen der Aortenwand, die als Sinus bezeichnet werden. Die Aortenwurzel ist darüber hinaus durch die aortomitrale Kontinuität, das membranöse Septum und die Trigona fibrosa partiell im fibrösen Herzskelett fixiert.

Die Taschenklappen sind dreischichtig aufgebaut. Die Schicht an der linken Herzkammer (Ventricularis) hat dichte, radial ausgerichtete, elastische Fasern. Diese Schicht dient dazu, dass bei Klappenöffnung die Segel eine minimale Fläche besitzen und bei Klappenschluss der Koaptationsbereich maximiert wird. Die mittlere Schicht der Aortenklappensegel (Spongiosa) ist aus locker angeordneten Kollagenfasern und reichlich Glycosoaminoglycanen zusammengesetzt. Da diese Schicht eine vernachlässigbare strukturelle Festigkeit hat, verändert sie die Form der Segel während des Herzzyklus. In der Nähe des Ausflusses (aortaseitig) ist eine Schicht aus dicht gepackten kollagenen Fasern (Fibrosa) weitgehend parallel zu den freien Rändern angeordnet. Die Fibrosa ist die Hauptquelle der Klappenkraft; ihre Steifigkeit minimiert das Durchhängen der Segel und verhindert damit die Regurgitation. Durch diese komplizierte Architektur ist die Klappe den notwendigen Deformierungen während der Systole und Diastole optimal angepasst [11].

Die extrazelluläre Matrix wird ständig durch interstitielle Zellen erneuert und ist daher von deren Vitalität abhängig [12]. Mit zunehmendem Alter kommt es immer häufiger zur Fibrosierung und Verkalkung der Aortenklappe.

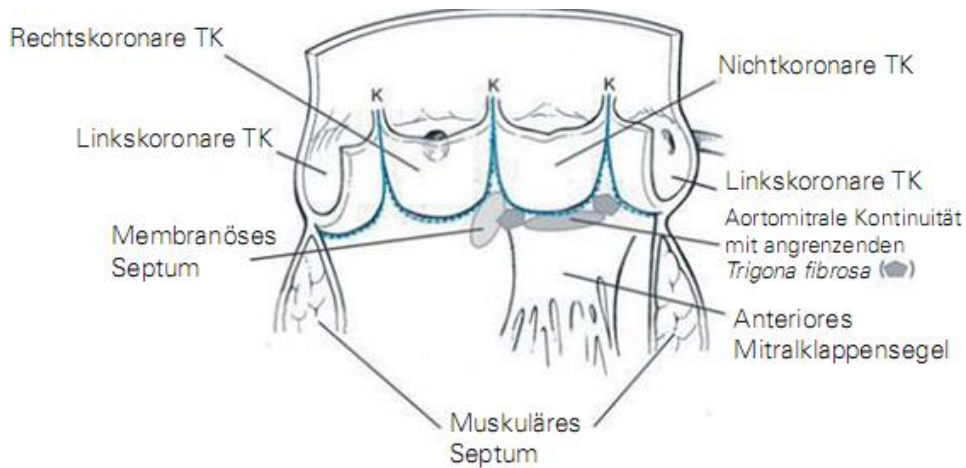


Abb. 2 Anatomie der Aortenklappe. TK = Taschenklappe, K = Kommissur

Die Aortenklappe besteht aus drei Taschenklappen (TK). Hierzu korrespondieren im Bereich der Aortenwand die Sinus. Die Benennung der Taschenklappen und Sinus erfolgt analog den entspringenden Koronararterien. Die Anheftungslinien der Taschenklappen verlaufen halbmondförmig und ähneln zusammengenommen einer dreizipfligen Krone (gestrichelte Linie). Ein planer Aortenklappenanulus existiert also nicht. Die Vereinigungsstellen der Anheftungslinien werden als Kommissur (K) bezeichnet. Unterhalb und beiderseits des nonkoronaren Sinus ist die Aortenwurzel im fibrösen Herzskelett fixiert und geht kontinuierlich in das anteriore Mitralklappensegel über.

1.2 Ätiologie der Aortenklappenstenose

Aortenklappenstenosen treten kongenital oder auch erworben auf.

Die häufigste Form der kongenitalen Aortenklappenstenose ist die Missbildung in Form von zwei Taschenklappen, die bikuspidale Aortenklappe. Ihre Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung beträgt etwa 1 %, m > w. Sie kann mit anderen Herzmissbildungen einhergehen, insbesondere mit einer Aortenisthmusstenose, aber auch mit einem offenen Ductus arteriosus oder mit einem Ventrikelseptumdefekt. Bei Patienten mittleren Alters mit einer Aortenklappenstenose ist eine bikuspidale Aortenklappe die häufigste Ursache (Abb.3). Diese Form ist mit einem höheren Risiko einer Dilatation der Aortenwurzel und einer Aortendissektion verbunden.

Da die Aortenklappenstenose aufgrund einer rheumatischen Klappenerkrankung in den Industrieländern selten geworden ist, stellt die degenerative kalzifizierende Form die häufigste unter den erworbenen Aortenklappenstenosen dar. Sie ist für die Mehrzahl der Aortenklappenstenosen bei den über 70-Jährigen Patienten verantwortlich (Abb. 3). Auf den Aortenklappen finden sich ausgedehnte Verkalkungen, welche die Klappenränder ausgespart lassen, sich aber manchmal bis auf den Anulus der Mitralis und das Ventrikelseptum erstrecken können.

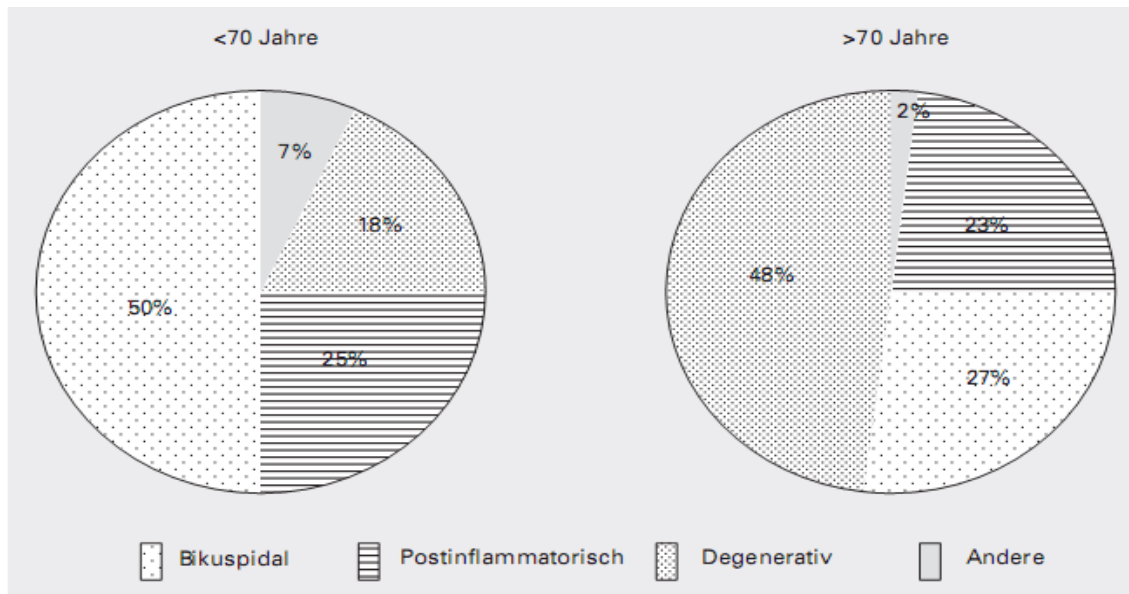


Abb. 3 Eine ältere Studie (Mayo Clin Proc 1987; 62:119-23) analysierte 646 Patienten in zwei Altersgruppen hinsichtlich der Ätiologie der AST [13].

Hinsichtlich der Entstehung der erworbenen Aortenklappenstenose existieren mehrere Theorien: mechanisch-degenerative, arteriosklerotische, infektiöse Genese und genetische Disposition, von denen jedoch keine bis jetzt eindeutig belegt ist [2].

Bei der **mechanisch-degenerativen** Ursache geht man vom Einfluss der Scherkräfte aus, z. B. durch veränderte Klappen­geometrie und/oder durch Abnahme der Aortenelastizität im Alter. Ein verändertes Blutflußprofil mit größeren Turbulenzen führt zu einer Endotheldysfunktion mit Leukozyteneinwanderung und nachgeschalteter Entzündungsreaktion sowie letztendlich sklerotischen Klappenveränderungen.

Die **arteriosklerotische** Theorie ist in mehreren, doch nicht in allen Studien belegt. Hier wird ein Zusammenhang mit hohem Alter, männlichem Geschlecht, Nikotin, erhöhtem Lipoprotein a, arterieller Hypertonie und erhöhtem LDL beschrieben [2, 3, 6]. Neuere Daten ergaben ein erhöhtes Risiko von Aortenklappenstenosen bei Patienten mit Diabetes, metabolischem Syndrom und renaler Dysfunktion [14, 15]. Pathohistologische Studien untermauern diese Hypothese, indem sie in den sklerotischen Klappen LDL-Cholesterin, Apolipoprotein, Leukozyten, Zytokine, knochenassoziierte Proteine ebenso wie in arteriosklerotischen Plaques fanden [16].

Die **infektiöse** Genese diskutiert die Korrelation der Antikörper gegen Chlamydia pneumoniae mit AST und ist in nur ca. jeder zweiten Studie belegt [4].

Zur **genetischen** Disposition gibt es nur wenige Studien. Eine Abhängigkeit der AST von Interleukin 10, „connective tissue growth factor“, Chemokinrezeptor-5, Apolipoprotein-E4-Allel wird untersucht [4].

Momentan steht fest, dass eine Verkalkung der Aortenklappe unabhängig von der Genese **chronisch progredient** verläuft und ein aktiver Vorgang ist, d. h. durch höchst komplexe Pro-

zesse auf zellulärer und biochemischer Ebene vorangetrieben wird, wobei es zur Entstehung von Zellen vom osteoblastären Phänotyp kommt, welche die Matrixkalzifikationen verursachen [16,17].

1.3 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappe trennt die linke Herzkammer und die Hauptschlagader voneinander. Normalerweise beträgt die Klappenöffnungsfläche 2-2,5 bis 4-5 cm² [13, 17].

Die Stenosierung der Klappe schreitet langsam in einem meist Jahrzehnte dauernden Prozess fort, so dass der linke Ventrikel genügend Zeit besitzt, sich der erhöhten Belastung durch den hohen systolischen Druck anzupassen, indem sich eine Myokardhypertrophie als Kompensationsmechanismus bildet. Die Aortenstenose führt zu einer kardialen Hypertrophie. Als kardiale Hypertrophie wird der Zustand des Anstiegs der Herzmuskelmasse aufgrund einer Vergrößerung der Herzmuskelzellen und der Zunahme extrazellulärer Gewebebestandteile bezeichnet.

Obwohl die Wand des linken Ventrikels dicker und die Myokardmasse größer wird, bleibt das Ventrikelkavum unverändert. Dementsprechend erhöht sich die Wandspannung bei der kompensierten Aortenklappenstenose gemäß dem Laplaceschen Gesetz auch nicht, und die Auswurffraktion des linken Ventrikels und somit auch das Herzzeitvolumen bleiben aufrechterhalten.

In der weiteren Entwicklung der Krankheit sind das Herzzeitvolumen und das enddiastolische Volumen über lange Zeit noch normal, aber der Füllungsdruck steigt, weil das hypertrophe Myokard sich langsamer relaxiert. Die linksventrikuläre Hypertrophie führt zum erhöhten Sauerstoffverbrauch und weiterhin zu einer verminderten Perfusion der Koronarien infolge der verlängerten Kontraktion und Relaxationsstörung sowie der aus diesem Grunde prolongierten Kompression der intramyokardialen Arterien. Überdies ist die Kapazitätsreserve der Koronararterien im hypertrophen Myokard reduziert. Auf diese Weise bekommen sogar Patienten ohne zusätzliche Koronarerkrankung pectanginöse Beschwerden.

Wenn die Zunahme der Wanddicke nicht mehr genügt, um eine normale Wandspannung aufrechtzuerhalten, oder Segmente mit ungenügender Kontraktilität durch Fibrose und/oder Ischämie vorliegen, kann das zu progressiven Funktionseinbußen des linken Ventrikels beitragen.

Weiterhin versucht das Herz-Kreislauf-System durch die Nutzung der Vorlastreserve und Sympatikusaktivierung, die Kontraktilität zu steigern und die Pumpfunktion zu erhalten. Bei Erschöpfung der Gegenregulation kommt es zu einer abrupten Dilatation des linken Ventrikels, so dass sich durch diese rasche Verteilung der Myokardmasse auf einen größeren Radius die plötzliche Symptomatik erklären lässt. Ist die Auswurffraktion eingeschränkt, liegt in der Regel bereits eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz vor. [4, 17, 18].

1.4 Klinik und Prognose der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose verursacht keine spezifischen Frühsymptome. Aufgrund der weiten Verbreitung der Doppler-Echokardiographie schätzt man, dass ca. 50 % der Patienten, bei denen eine höhergradige Aortenklappenstenose entdeckt wird, noch asymptomatisch sind [19]. Leider berichten viele Patienten auch nicht sofort über das Auftreten von Symptomen, da diese meist schleichend beginnen, vom Patienten aufgrund der gesamten Aktivitätsminderung nicht bemerkt und/oder unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Leistungsminderung auf das Alter zurückgeführt werden.

Die klassische Trias ist Angina pectoris (35-60 %), Synkopen (15 %) und Dyspnoe (50 %) [17, 20]. Eine Belastungsangina wird bei etwa 60 % der Patienten mit schwerer AST beobachtet, wobei nur bei ca. 50 % dieser Patienten tatsächlich eine zusätzliche Koronarerkrankung vorliegt [17]. Eine Synkope kann im Rahmen der Aortenklappenstenose verschiedene Ursachen haben. Oft tritt sie bei Anstrengung auf, weil das Herzzeitvolumen bei der peripheren Vasodilatation infolge der körperlichen Belastung nicht ausreichend ist. Weiterhin können Arrhythmien wie etwa eine ventrikuläre, seltener eine supraventrikuläre Tachykardie oder vorübergehende Bradykardie bei oder unmittelbar nach Anstrengung ursächlich für ein synkopales Ereignis sein.

Weitere mögliche Symptome sind Blässe, niedriger Blutdruck, Schwindel und Synkopen, vor allem bei Belastung. Außerdem sind Herzrhythmusstörungen, plötzlicher Herztod, Linksherzversagen mit Lungenödem sowie Schlaganfälle durch Mikroembolisation von den verkalkten Aortenklappensegeln zu befürchten.

Während die Wahrscheinlichkeit des plötzlichen Herztodes unter 1 % liegt [19], weisen die kalzifizierten Klappen durch die erhebliche strukturelle Klappenveränderung ein 40fach erhöhtes Risiko für Endokarditis bei passagerer Bakteriämie auf [21]. Dies ist besonders zu beachten, da mit zunehmendem Alter die Häufigkeit der invasiven Diagnostik steigt, welche eben diese Bakteriämie zusätzlich verursacht.

Typischerweise treten Beschwerden in folgenden Fällen auf: bei einer Aortenöffnungsfläche weniger als 1 cm², einem mittleren systolischen Gradienten größer als 40 mmHg oder einem systolischen peak-to-peak Gradienten größer als 50 [17]. Wenn allerdings die typischen Symptome zum Vorschein kommen, kann man bereits von einer schlechten Prognose ausgehen. Ohne Therapie beträgt bei den pektanginösen Beschwerden die Zeitspanne von Beginn der Symptomatik bis zum Tod durchschnittlich 5 Jahre, bei Z. n. Synkope 3 Jahre und nach Auftreten von Herzinsuffizienz nur noch 2 Jahre [22, 23, 23].

Es existiert auch eine beeindruckende Beobachtungsstudie über 453 inoperable Patienten mit einer AST über 10 Jahre. Die Überlebensrate betrug hier nach 1 Jahr 62%, nach 5 Jahren 43% und nach 10 Jahren 18% [25].

In der Abbildung 4 ist der natürliche Verlauf der Aortenklappenstenose mit durchschnittlicher Überlebenszeit nach Manifestation der Symptome anschaulich aufgezeichnet [20].

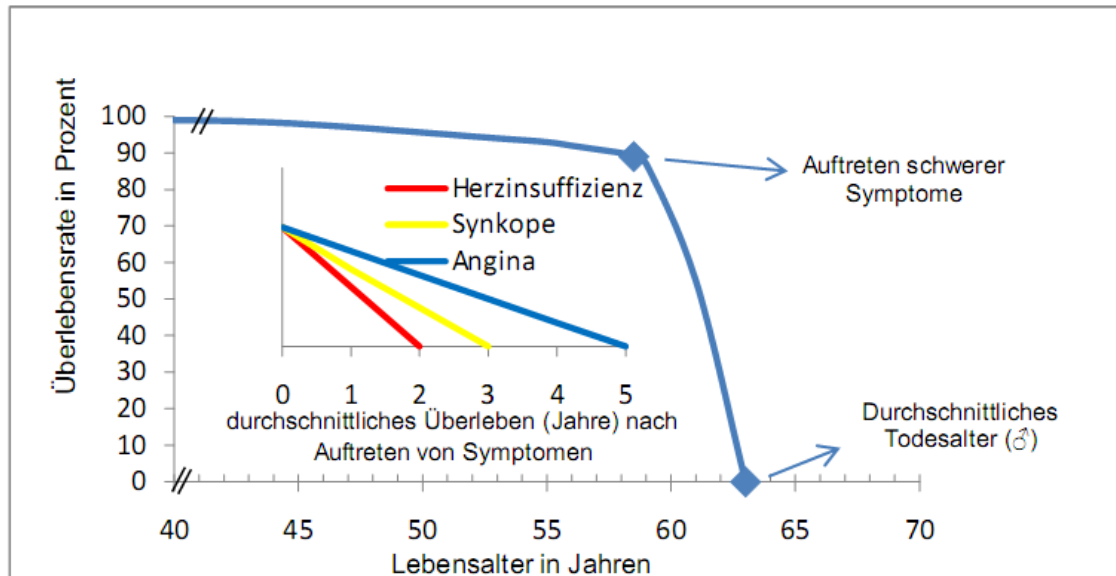


Abb. 4 Natürlicher Verlauf einer Aortenklappenstenose mit durchschnittlicher Überlebenszeit nach Manifestation der Symptome [20].

Zusammenfassend haben konservativ behandelte Patienten mit schwerer AST eine schlechte Prognose. Die Sterblichkeitsrate steigt mit fortschreitendem Alter, bei schlechter LV-Funktion und Vorhandensein von Herz- und Niereninsuffizienz [25].

1.5. Diagnostik der Aortenklappenstenose

1.5.1 Klinische Untersuchung, EKG, Röntgen

Bereits bei der klinischen Untersuchung - Inspektion und Palpation - sind oft blasse Haut, Pulsus tardus et parvus (geringe Amplitude mit langsamem Anstieg), eventuell Schwirren über der Herzbasis, in der Jugulargrube oder über den Karotiden festzustellen. Als Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie ist der Herzspitzenstoß nach lateral verlagert. Bei der Auskultation ist ein spindelförmiges raues Systolikum mit p. m. über dem 2. Intercostalraum rechts parasternal eindrucksvoll, welches in die Karotiden ausstrahlt. Die Intensität des Geräusches spiegelt die durch die Stenose hervorgerufenen Turbulenzen wider; sie steigt in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des Blutflusses durch die Klappe, korreliert aber nicht mit dem Schweregrad der Stenose. Die Intensität des Geräusches kann bei schwerer Stenose gering sein, insbesondere bei Herzinsuffizienz, weil dann die Durchflussgeschwindigkeit bei der Klappe vermindert ist. Der zeitliche Zusammenhang des Austreibungsgeräusches hingegen hängt vom Schweregrad der Stenose ab. Je schwerer die Stenose, umso weiter verlagert sich das Geräuschmaximum in die Spätsystole. Schließlich nimmt die Intensität des systolischen Geräusches beim Valsalva-Versuch ab, im Gegensatz zur Situation bei obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie.

Als Ausdruck der Hypertrophie im EKG können Linkstyp, Sokolow-Lyon-Index $> 3,5$ mV, linkspräkordiale T-Negativierung (V4-6) oder Herzrhythmusstörungen imponieren. Im Röntgenbild sind möglicherweise eine poststenotische Dilatation der Aorta oder Klappenkalk sichtbar. Erst im Stadium der Dekompensation sind eine Linksherzverbreiterung sowie Lungenstauung zu erwarten [17].

1.5.2 Transthorakale und transösophageale Echokardiographie

Echokardiographie zählt zu den sicheren, effektiven und strahlenfreien Untersuchungsmethoden.

Zuerst führt das konzentrische Remodeling des Myokards durch Druckbelastung zu einer Störung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Diese kann im Echo mit der diastolischen Strömungsgeschwindigkeit im Bereich der Pulmonalvenen oder der Mitralklappe bestimmt werden. Erfolgt bei einem normalen Ventrikel der maximale Einstrom in der frühen Diastole, so verschiebt sich dieser bei einem konzentrisch hypertrophierten Ventrikel in die späte Diastole, in der auch die atriale Kontraktion stattfindet (atriale A-Welle). Kennzeichen einer normalen diastolischen Funktion ist ein Verhältnis von E zu A von über 1,3. Eine Störung der linksventrikulären Compliance ist bei Werten unter 0,8 anzunehmen.

Weiterhin kann der Untersucher sich einen Eindruck von der Klappenmorphologie (bicuspidale Klappe, Verkalkungen, Vegetationen) verschaffen und den Stenosegrad festlegen. Auch therapeutische Konsequenzen und prognostische Kriterien können beurteilt werden. Somit fungiert die Echokardiographie als funktionelle Diagnostik, das heißt, sie dient der Quantifizierung der Aortenklappenstenose [26,27]. Man misst außerdem Vorhof- sowie Ventrikelgröße, Druck in den Pulmonalvenen, Durchmesser der Aorta ascendens, beurteilt die linksventrikuläre Hypertrophie sowie die Aortenklappeninsuffizienz.

Für die Bestimmung der Aortenklappenstenose existieren mehrere Methoden, wobei keine von ihnen fehlerfrei und somit den anderen überlegen ist.

1. Die CW-Doppler-Bestimmung des transvalvulären systolischen Spitzengradienten und des mittleren (zuverlässigeren) systolischen Gradienten erfolgt nach der Bernoulli-Gleichung: $\Delta p = 4 \cdot (V_{stenose}^2 - V_{LVOT}^2)$ und ist bei korrekten Anlotungsverhältnissen (Schall möglichst parallel zum Blutstrom) und guter linksventrikulärer Ejektionsfraktion möglich. Hohes Pendelvolumen bei AI oder MI, Hyperzirkulation oder das so genannte Phänomen der Druckerholung (pressure recovery) – Überschätzung der Drücke bei zu kleinem Aortendurchmesser – wären hier mögliche Fehlerquellen.

2. Die Bestimmung der funktionellen Öffnungsfläche erfolgt nach der Kontinuitätsgleichung $A_{ÖF} = d_{LVOT} \cdot (V_{LVOT}/V_{stenose})$ und ist unabhängig von der systolischen Pumpfunktion, jedoch nur bei genauer LVOT-Druckmessung und korrekter Ermittlung der mittleren systolischen Geschwindigkeit in LVOT aussagekräftig.

3. Der relative Stenosegradient oder VVI-Gradient wird aus dem Integral der Dopplerflusskurven vor und nach der Stenose errechnet.

Alle Aussagen dieser Methoden können gegebenenfalls durch einen adipösen Habitus des Patienten oder ein Lungenemphysem beeinträchtigt oder gar unmöglich gemacht werden.

4. Die direkte Planimetrie (Abbildung 5) ist die Domäne der TEE. Hier muss die Aortenklappe aus einem Kurzachsenschnitt bei ca. 60° dargestellt und exakt die kleinste Öffnungsfläche eingestellt werden, was meistens bei massiven Klappenverkalkungen nicht möglich ist [17, 26,28,29].



Abb. 5 Transösophageale Echokardiographie: planimetrische Bestimmung der Klappenöffnungsfläche und Messung des Aortenklappenannulus.

Die echokardiographischen Ergebnisse liegen der Klassifikation der Aortenstenose gemäß den aktuellen Leitlinien in Form von drei Schweregraden (leicht-, mittel- und schwergradig) zugrunde.

Tab. 2 Schweregrad der Aortenklappenstenose, DG = Druckgradient, AÖF = Aortenöffnungsfläche

Aortenstenose	leichte	mittlere	schwere
mittlerer DG, mmHg	< 30	30-50	> 50
Spitzengradient, mmHg			> 90
AÖF in cm²	1.2-1.7	0.7-1.2	< 0.7
AÖF/KOF in cm²	> 1	0.6-1	< 0.6
VII-Quotient			< 0.25
transvalv. max. FlussV m/s	< 3	3 bis 4	> 4

Von einer schwergradigen Aortenstenose kann also bei Reduktion der Aortenöffnungsfläche auf Werte kleiner als 1 cm² und Anstieg des transvalvulären Druckgradienten auf die mittleren Meßwerte größer als 50 mmHg (AHA > 40 mmHg, ESC > 50 mmHg) beziehungsweise einer Flussbeschleunigung von über 4 m/sec ausgegangen werden.

Mittels einer mit Dobutamin-Infusion kombinierten Doppler-Echokardiographie lässt sich die

Indikation zur Operation bei Patienten mit asymptomatischer AST, die eine stark verminderte Klappenoberfläche, aber einen geringen Druckgradienten wegen eines zu kleinen Herzzeitvolumens vorweisen, besser abschätzen. Ein Klappenersatz ist nur bei Patienten zu empfehlen, die unter Dobutamin einen Anstieg des Herzzeitvolumens und des transvalvulären Druckgradienten zeigen [13].

1.5.3 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Die Computertomographie zählt ebenfalls zu den diagnostischen Verfahren und außerdem zu den Standarduntersuchungsverfahren bei geplanter perkutaner Aortenklappenimplantation. Die CT ermöglicht eine präzise Bestimmung der Größe des Aortenklappenannulus und des Aortendurchmessers, so dass die am besten geeignete Art der Prothese und die geeignete Prothesengröße gewählt werden können.

Mittels Volumen- oder Massescore kann die Quantifizierung der Aortenklappenkalzifizierung, die für die Beurteilung der Progression verwendet werden kann, erfolgen, denn der Grad der Kalzifikation korreliert gut mit dem Stenosegrad [4, 27].

Weiterhin ist die kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) eine neue, nichtinvasive, strahlungsfreie Methode, die mit einer hohen Auflösung die strukturelle und funktionelle Beurteilung der Herzklappen zulässt und seit kurzem zunehmend zur Ermittlung der Aortenklappenöffnungsfläche zwecks Quantifizierung einer Aortenklappenstenose eingesetzt wird. Besonders wichtig ist diese Untersuchungsmethode für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sich auch mittels Herz-Magnetresonanztomographie die Oberfläche der Aortenklappe bestimmen lässt. Die Korrelation von Messungen der Aortenklappenöffnungsfläche mittels Herz-MRT und transthorakaler Doppler-Echokardiographie ist zufriedenstellend [13].

Sowohl mit Computer- als auch mit Magnetresonanztomographie ist es möglich, die Aortenklappe, die Aorta und die Becken-Bein-Gefäße darzustellen und in Bezug auf ihren Durchmesser, Verlauf, Verkalkungen, Stenosen und frühere Eingriffe zu bewerten. In derselben Untersuchung können das Volumen des linken Ventrikels, die Wanddicke und die systolische Funktion des linken Ventrikels bestimmt werden.

Bei der Magnetresonanztomographie ist es lediglich technisch schwierig, die richtige Wahl der Untersuchungsebene an der Klappe, die Synchronisation mit dem EKG bei Arrhythmien sowie die Minimalisierung von Artefakten infolge von Bewegungen und Turbulenzen im Blutfluß durch eine verkalkte Klappe unter einen Hut zu bekommen. Kontraindiziert ist die Magnetresonanztomographie des Herzens bei Patienten, die an Klaustrophobie leiden, und bei solchen mit einem Pacemaker oder einem Defibrillator.

1.5.4 Invasive Diagnostik

Eine Angiographie ist bei symptomatischen Patienten sowie bei jeder geplanten Behandlung der Aortenstenose indiziert. Die Koronarien werden beurteilt, die Druckgradienten an der Klap-

pe, der Druck in der Pulmonalarterie werden gemessen; Aorta und Becken-Bein-Achse werden dargestellt. Im Katheterlabor erfolgt über eine Bestimmung des sogenannten Rückzugsgradienten mit einem Pigtailkatheter die Graduierung der Aortenklappenstenose. Die erste Messung wird im linken Ventrikel vorgenommen, anschließend wird der Katheter über die Aortenklappe zurückgezogen und der Druck in der Aorta gemessen. Eine normale Aortenklappe erzeugt dabei einen Gradienten (pLV-pAo) von weniger als 3 mmHg. Bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose kann im Laufe der Jahre der Gradient über 130 mmHg ansteigen, was für den linken Ventrikel eine massive Druckbelastung darstellt.

Die Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche ist hier ebenso möglich und erfolgt nach der Gorlin-Formel, die jedoch von Ejektionsfraktion sowie richtiger Katheterpositionierung abhängt und bei mittlerer bis schwerer Aorteninsuffizienz nicht anwendbar ist [26].

Bei schwerer Verkalkung der Aortenklappe muss das Risiko einer Embolisation bei einer Klappenpassage bedacht werden. Aus diesen Gründen empfehlen die ACC/AHA-Leitlinien den hämodynamischen Schweregrad der Stenose bei symptomatischen Patienten invasiv zu beurteilen, wenn andere Daten nicht schlüssig sind.

1.5.5 Serologische Marker / Biomarker

Unter dem Begriff Biomarker werden alle objektivierbaren Verfahren zusammengefasst, die biologische Prozesse abbilden und quantifizieren, zum Beispiel eine Blutdruckmessung oder eine Stress-MRT-Myokardperfusion. Im engeren Sinne werden im Blut messbare Stoffe wie Elektrolyte, zelluläre Bestandteile oder Proteine mit der Bezeichnung Biomarker versehen.

Die natriuretischen Peptide (BNP, NTproBNP, im Ventrikel gebildet; atrial-natriuretisches Peptid (ANP) = atrialer natriuretischer Faktor (ANF), im Atrium gebildet) gehören der Gruppe der Peptidhormone an und werden vor allem im Myokard gebildet und auf Dehnungsreiz durch Myozyten ausgeschüttet. Beide Substanzen finden sich physiologisch in geringer Konzentration, steigen jedoch signifikant bei kardialen Erkrankungsformen mit Volumen- oder Druckbelastung des Herzens.

Seit der Entdeckung der natriuretischen Peptide vor ca. 30 Jahren werden diese in Verbindung mit pathologischen Vorgängen am Herzen gebracht. Untersuchungen konnten zeigen, dass BNP und NTproBNP verlässliche Biomarker für myokardialen Stress und Herzinsuffizienz darstellen und dass beide Fragmente über gleichbedeutende Aussagekraft verfügen.

Besonders für die Aortenstenose gibt es eine Reihe klinischer Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen der BNP/NTproBNP-Konzentration und der Schwere des Klappenvitiums, der klinischen Symptomatik und der Progression des Krankheitsprozesses aufzeigen [30, 31].

Obwohl die Anwendung in der alltäglichen klinischen Diagnostik noch nicht etabliert ist, kann man diese Biomarker für die Überlegungen zum Operationszeitpunkt der Aortenstenose heranziehen [32]. Der Verlust an kontraktilem Gewebe mit einem konsekutiven Ersatz durch das nicht-kontraktile fibrotische Gewebe führt zu einer kardialen Funktionsminderung. Da jedoch nur strukturelle Integrität eine optimale Funktion gewährleisten kann, ist die Frage nach einer post-

operativen Reversibilität des Myokardumbaus außerordentlich wichtig. Nach dem Aortenklappenersatz wegen einer Aortenklappenstenose führte die Korrektur der Stenose zu einer partiellen Rehabilitation der Herzleistung und zu einer langsamen Reduktion der Herzmasse sowie der relativen Fibrose im Interstitium, jedoch nicht zu einer vollständigen Restitutio ad integrum [33,34]. Deshalb ermöglicht die frühzeitige Erkennung und Verringerung der Druckbelastung eine klinische Erholung und günstigere strukturelle Rehabilitation des Myokards [35].

1.6 Therapeutische Strategien

1.6.1 Medikamentöse Therapie

Es wurden vier Medikamentengruppen als Therapieoption für die AST untersucht: CSE-Hemmer, RAAS-Inhibitoren, Bisphosphonate und Antiproliferativa.

CSE-Hemmer: In mehreren experimentellen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und fibrocalzifizierendem Umbau der Aortenklappe belegt. [16, 18, 36]. Folglich wurden Statine ausgiebig als potentielle therapeutische Mittel gegen Aortenklappenstenose [16,36] untersucht. Mehrere retrospektive Studien haben eine Statin-Therapie mit langsamer Progression der AST und mit geringerer Aortenklappenverkalkung [36] assoziiert; jedoch bringen die prospektiven Studien widersprüchliche Ergebnisse hervor. So belegt die RAAVA-Studie [37] mit 121 Patienten und 20 mg Rosuvastatin eine signifikante Verlangsamung der echokardiographischen Aortenklappenstenose sowie eine Reduktion der Inflammation, während die Studien SALTIRE [38] und SEAS [39] mit jeweils 155 und 1873 Patienten mit 80mg/d Atorvastatin und 40/10mg/d Simvastatin/Ezetimib keinen Vorteil im echokardiographischen Fortschreiten der AST zeigten.

Andererseits hat eine kleinere Studie von Patienten mit einem operativen Aortenklappenersatz festgestellt, dass ungünstige Lipid-Profile von älteren Patienten weniger atherogen sind als die der Patienten mittleren Alters [40].

In einer großen Serie von 1046 Patienten mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von $5,6 \pm 3,2$ Jahre zeigten Antonini-Canterin et al. [41], dass die Statin-Therapie ein Fortschreiten der Klappensklerose, aber nicht der Klappenstenose wirksam verlangsamt. Dies deutet darauf hin, dass eine lipidsenkende Therapie nur als präventive Strategie gegen eine Aortensklerose oder gegen eine milde Aortenklappenstenose effizient sein kann.

Außerdem wird HDL-Cholesterin mit erheblichen pleiotropen, antiinflammatorischen Wirkungen in Verbindung gebracht [42], die bei Aortenklappenstenose nützlich sein können. Dementsprechend muss diese Therapieoption weiter erforscht werden.

Renin-Angiotensin-System-Inhibition: Der Anstoß für die Untersuchung der ACE-Hemmer-Therapie basiert vorwiegend auf der Anwesenheit von Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), Angiotensin II und Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 nur in erkrankten Klappen [18]. Angiotensin II spielt eine Rolle bei Entzündungen und oxidativem Stress sowie bei verlangsamter Fibrinolyse.

Retrospektive Daten zeigen, dass ACE-Hemmer die Calcium-Akkumulation in der Aortenklappe verlangsamen, nicht aber die Progression der Aortenklappenstenose [18].

Modulation des Knochenstoffwechsels: Bisphosphonate werden vor allem bei der Behandlung von Osteoporose verwendet, um die osteoklastenvermittelte Knochenresorption durch Bindung an Hydroxylapatit im Knochen zu verhindern. Die potenten stickstoffhaltigen Bisphosphonate hemmen die Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase, ein Enzym in der Cholesterin-Biosynthese/Mevalonat-Kette distal der 3-Hydroxy-3-methyl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase, Ort der Statin-Aktion [43]. Daher teilen sie sich mehrere Effekte mit Statinen, senken den Serum-LDL-Cholesterinspiegel um etwa 5 %, erhöhen das HDL-Cholesterin um 10 % [44, 45] und verringern die Entzündung [43]. Price et al. [46] zeigten, dass Bisphosphonate die Ablagerungen von Kalzium im vaskulären Gewebe und Klappenfehler in Tiermodellen hemmen; möglicherweise durch Verhinderung der Freisetzung von Calciumphosphat aus den Knochen.

Antiproliferative Medikamente: Antiproliferative Medikamente, wie Rapamycin und Paclitaxel, werden unter anderem zur Behandlung der Restenose nach koronarer Stentimplantation eingesetzt. Sie wirken über eine Hemmung der Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen [47, 48]. Die Myofibroblasten der Herzklappen haben viele Gemeinsamkeiten mit den glatten Muskelzellen. Z. B. können beide Zelltypen zu osteoblastenähnlichen Zellen werden, die zur Verkalkung [16] führen. Zusätzlich exprimieren Myofibroblasten α -Aktin, Vimentin und Desmin ebenso wie die glatten Muskelzellen [49]. So ist es denkbar, dass beide Zelltypen ähnlich auf antiproliferative Substanzen reagieren. Da die systemische Verabreichung dieser Mittel oft von zahlreichen Nebenwirkungen begleitet wird, wird aktuell das Potenzial für die lokale Auslieferung von Paclitaxel auf die Aortenklappe mit einem Paclitaxel-freisetzenden Ballon bei Schweinen untersucht [50].

1.6.2 Chirurgische Therapie

Durch die Zunahme der degenerativen Aortenklappenstenosen im höheren Lebensalter in den letzten 15–20 Jahren ist der chirurgische Aortenklappenersatz derzeit der bei weitem am häufigsten durchgeführte Herzklappenersatz. 2004 wurden aufgrund aller Indikationen in Deutschland 11 146 Aortenklappenersatzoperationen vorgenommen [51].



Abb. 6 Derzeit gebräuchliche biologische Herzklappenprothesen



Abb. 7 Derzeit gebräuchliche mechanische Herzklappenprothesen

Es ist erstrebenswert, möglichst eine physiologische Aortenklappenfunktion nach Aortenwurzel- bzw. Aortenklappeneingriffen zu erzielen. Die autologe, vitale Pulmonalklappe, die der Aortenklappe in Form und Funktion stark ähnelt, kommt wegen ihrer Wachstumsfähigkeit, immunologischen Kompatibilität, fehlenden Thrombogenität und Geräuschlosigkeit dem idealen Aortenklappensubstitut so nah wie keine andere Form des Aortenklappenersatzes [10]. Bei der Ross-Operation (Abbildung 8) wird die erkrankte Aortenklappe gegen die patienteneigene Pulmonalklappe ausgetauscht. Der bei der Gewinnung der autologen Pulmonalklappe entstandene Defekt im Bereich der rechtsventrikulären Ausflussbahn muss rekonstruiert werden. Hierzu wird üblicherweise ein Pulmonalklappenallograft verwendet [52]. Ein wesentlicher Vorteil dieses Ansatzes besteht darin, dass eine orale Antikoagulation postoperativ weder dauerhaft noch temporär notwendig ist.

Als Indikation für diese Operation kommen jedoch insbesondere Aortenvitien bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (speziell Frauen mit Kinderwunsch) und Patienten mit hohen Anforderungen an die körperliche Belastbarkeit in Frage [10].

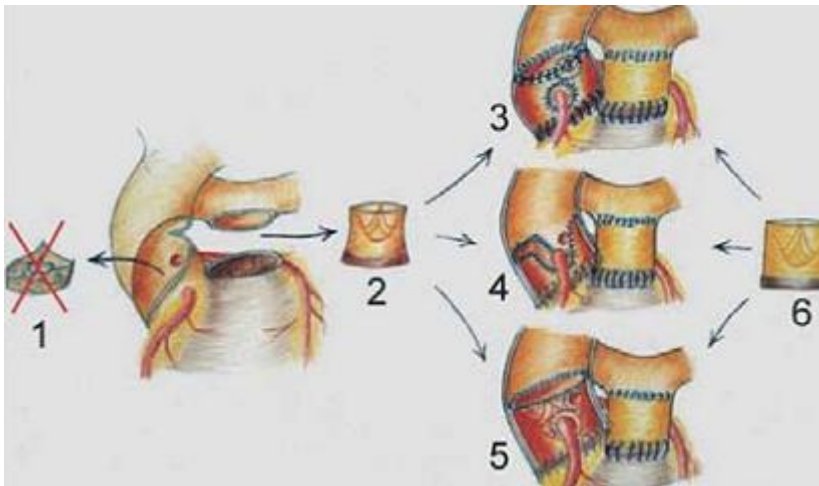


Abb. 8 Schematische Darstellung der Ross-Operation

Die erkrankte Aortenklappe wird reseziert (1). Anschließend wird die autologe Pulmonalklappe aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) herauspräpariert (2). Für den weiteren Ablauf der Operation stehen verschiedene Techniken zur Verfügung: Die autologe Pulmonalklappe samt umliegender Pulmonaliswurzel kann zum Ersatz der kompletten Aortenwurzel verwendet werden (3). Bei dieser Technik ist die Reimplantation der Koronararterien in die Neoaortenwurzel notwendig (dies ist die weltweit am häufigsten verwendete Technik). Die Originaltechnik sieht eine Implantation der autologen Pulmonalklappe in die Aortenwurzel in subkoronarer Position vor (4). Dies ist die von uns favorisierte Technik. Eine Kombination aus den beiden zuvor beschriebenen Techniken stellt die operativ sehr aufwendige und selten angewendete Zylinderinklusionstechnik dar (5). Abschließend muss der Defekt im RVOT rekonstruiert werden (6). Hierfür wird üblicherweise eine allogene Pulmonaliswurzel verwendet.

Neben der Symptombefreiheit und somit deutlichen Verbesserung der Lebensqualität erzielt der chirurgische Aortenklappenersatz eine signifikante Verbesserung des Langzeitüberlebens. Die perioperative Letalität liegt bei einem isolierten Aortenklappenersatz bei 1,8 % und bei Aortenklappenersatz mit Myokardrevaskularisation bei 3,5 % [51]. So ähnlich sind die Daten aus großen Registern, zusammengefasst in der Tabelle 3. Demnach liegt die 30-Tages-Mortalität nach isolierter Aortenklappenersatz-Op unter 4 % [53, 54].

Tab. 3 Mortalität bei den chirurgischen Verfahren

	isolierter AKE	AKE und GABG
Euro Heart Survey (2001)	2,1 %	4,3 %
Society of Thor Surg (USA, 2001)	3,7 %	6,3 %
UK Cardiac Surg Register (1999-2000)	3,1 %	7,0 %

Die 3-Jahres-Überlebensraten werden mit über 80 % angegeben [7]. Aus diesen Gründen besteht eine Klasse-I-Indikation für den operativen AKE bei hochgradiger Aortenklappenstenose. Leider stehen solche Koerkrankungen wie Niereninsuffizienz, COPD, pulmonale Hypertonie, vorausgegangene kardiochirurgische Eingriffe, Herzinsuffizienz oder auch hohes Lebensalter der Operation im Wege, denn sie führen zu einem enormen Anstieg der perioperativen Morbidität und Mortalität. Zum Beispiel steigt die 30-Tage-Mortalität von 3,8 % bei NYHA III und IV

um den Faktor 3,1 gegenüber NYHA I-II, bei neurologischer Dysfunktion um den Faktor 4,3, bei Nierenversagen um 4,9 und bei einer Notfalloperation sogar um 10,6 [2]. In einer Studie aus der National-Medicare-Datenbank mit Patienten älter als 65 Jahre lag die durchschnittliche Mortalität bei 8,8 % und in einigen Zentren sogar bei 13,0 % [42,55]. In der Hochrisiko-Gruppe mit Linksherzinsuffizienz, notwendiger Myokardrevaskularisation und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und/oder fortgeschrittenem Alter wird sogar von einer operativen Mortalität von bis zu 50 % berichtet [56].

Aus der Tabelle 4 kann man eine erhöhte perioperative Mortalität bei über 80-Jährigen erkennen [54,57].

Tab. 4 Operative Mortalität bei über 80-jährigen

Autor	Patienten	Alter	operative Mortalität
UK HVR (1997)	1100	80-93	6,6 %
Gilbert (1999)	103	80-95	18,0 %
Chiappini (2004)	115	80-92	8,5 %

Aus diesem Grund werden solche Patienten nicht selten von den Chirurgen abgelehnt. Dem Euro Heart Survey nach, einem europäischen Register mit 5001 Patienten aus 25 europäischen Ländern, wurde bei 31,8 % der Patienten der Eingriff an der Aortenklappe trotz eindeutiger Indikation aus oben genannten Gründen nicht vorgenommen. Es handelt sich überwiegend um Menschen in der 8. oder 9. Lebensdekade [9].

Bei Inoperabilität des Patienten war bis vor einigen Jahren nur eine medikamentöse Therapie möglich. Nach Talano et al. [9] beträgt die Letalität in diesem Fall 25 % im ersten und 50 % im zweiten Jahr nach Symptombeginn.

1.6.3 Interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose

Ballonvalvuloplastie: 1985 wurde die sogenannte Ballonvalvuloplastie als erste Alternative zum chirurgischen Klappenersatz durch Cribier et al. eingeführt. Bis vor wenigen Jahren war dies die einzige interventionelle Therapiealternative zum chirurgischen Klappenersatz. Im Allgemeinen lässt sich durch dieses Verfahren eine Zunahme der Aortenklappenöffnungsfläche und zunächst auch eine Verbesserung der Symptomatik der Patienten erzielen. Allerdings traten zu Beginn der 90er Jahre noch in bis zu 25 % der Fälle schwerwiegende akute Komplikationen auf: Gefäßkomplikationen im Bereich der Punktionsstelle, Schlaganfall, Embolie, Dissektion, akuter Myokardinfarkt, Myokardperforation und Perikardtamponade. Weiterhin war dieses Verfahren durch eine hohe Restenoserate innerhalb von 6–12 Monaten charakterisiert, so dass die Patienten nur für wenige Monate bis zu einem Jahr über eine gebesserte Symptomatik berichteten [58]. Aus diesen Gründen besteht gemäß den aktuellen Leitlinien lediglich eine IIb-Indikation für die Behandlung hämodynamisch instabiler Hochrisikopatienten als Über-

brückung bis zur endgültigen operativen Versorgung und als palliative Maßnahme für inoperable Patienten [2].

Mit der Entwicklung von kleineren Schleusen, Ballons mit besserer Compliance und Leistung sowie neuen Verschlusssystemen der arteriellen Punktionsstelle konnte jedoch in den vergangenen Jahren die Komplikationsrate der perkutanen Aortenklappenvalvuloplastie entscheidend verringert werden. In der „National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Balloon Valvuloplastie Registry“ mit 674 Patienten zeigten sich folgende Ergebnisse nach BAV: die Sterblichkeit betrug periprozedural 3 %, die Rate der zerebrovaskulären Ereignisse 2 % und die Notwendigkeit für eine Konversion zur Notfall-Operation 1 % [59]. Die 1-Jahres-Überlebensrate ist auf 54 % begrenzt, so dass bezüglich einer Lebensverlängerung kein Vorteil nachgewiesen werden konnte [60].

Die Restenose nach alleiniger Valvuloplastie der Aortenklappe ist unverändert ein limitierendes Problem.

Perkutane Aortenklappenimplantation: Die perkutane Aortenklappenimplantation stellt heute eine echte Alternative zur chirurgischen Therapie bei Hochrisikopatienten dar. Ziel ist eine Reduktion der Risiken einer offenen Operation, was besonders bei älteren multimorbiden Patienten wichtig ist. Dadurch, dass dieser Eingriff am schlagenden Herzen stattfindet, ermöglicht diese Methode den Verzicht auf die Herz-Lungen-Maschine, bei einigen Patienten sogar den Verzicht auf eine Intubationsnarkose. Ebenso besteht ein erheblicher Vorteil für den Patienten durch kleine Zugangswege für die Intervention.

Eine optimale Versorgung ist durch ein multidisziplinäres Team zu gewährleisten, das aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten besteht.

Für die Aortenklappenimplantation stehen momentan verschiedene Prothesen zur Verfügung [61]. Die **Edwards-Sapien-Prothese** (Abbildung 9 und 10) besteht aus einer Rinderperikardklappe, montiert in einen Stahlstent. Die native Aortenklappe bleibt in situ. Die Prothese wird transfemorale, transjugulär oder transapikal eingeführt und mit Hilfe eines Ballons entfaltet. Der Einführungskatheterdurchmesser beträgt 18-22 French.



Abb. 9 Edwards-Sapien-Rinderperikardprothese

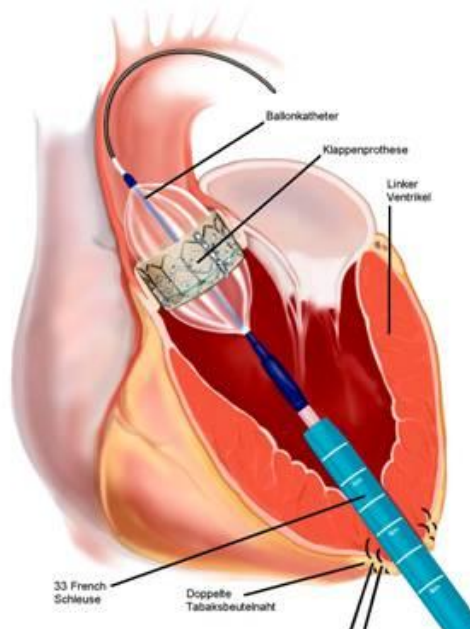


Abb. 10 Schematische Darstellung der transapikalen Implantation der Edwards-Sapienprothese

Die **Core-Valve-Prothese** (Abbildung 11) beinhaltet eine Schweineperikardklappe, eingenäht in einen Nitinolstent. Die Prothese wird transfemorale oder über die A. subclavia eingeführt. Der Stent hat eine kelchförmige Form mit zusätzlicher Verankerungsmöglichkeit am breiteren, distalen Ende. Ein Nitinolstent muss nicht mit einem Ballon entfaltet werden, sondern tut dies aufgrund der Temperaturerhöhung von allein. Der Einführungskatheterdurchmesser beträgt 18 French.

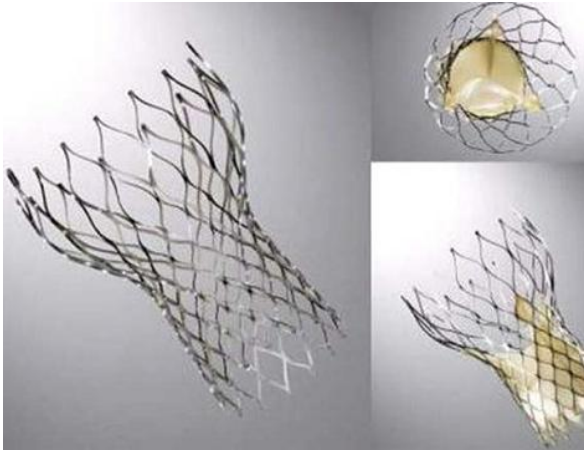


Abb. 11 CoreValve-Revalving-System, bestehend aus drei in einen selbstexpandierenden Nitinolstent montierten kardialen Segel (Schweineperikard).

Die perkutane Aortenklappenimplantation kann durch verschiedene Zugangswege durchgeführt werden [62].

1. Transarterielle, retrograde Aortenklappen-Implantation:

- (a) Der transfemorale Zugang kann entweder durch eine perkutane Punktion oder auch durch eine chirurgische Freilegung der A. femoralis erfolgen. Die Anatomie der Gefäße in der Leiste und der Aorta spielt hier eine Rolle. Das CoreValve-System erfordert, dass der lumenale Durchmesser der peripheren Arterie mindestens 6 mm, während der entsprechende Mindestdurchmesser für das Edwards-System 7 mm beträgt. Zu den Kontraindikationen für den transfemorale Zugang gehören zu kleine Gefäßdiameter oder eine schwere Schlingelungen der Iliakalgefäße bzw. der Aorta.
- (b) Der Zugang über die A. subclavia ist ungeeignet für Patienten mit schwer erkrankten peripheren Gefäßen. Die linke A. subclavia ist vorzuziehen, weil der Winkel für die Implantation günstiger ist. Der minimale Durchmesser ist hier ebenfalls zu beachten. Die Arterie wird operativ durch einen Schnitt 4-5 cm unterhalb des Schlüsselbeins freigelegt.
- (c) Bei dem alternativen Zugang durch die Aorta ascendens wird eine obere partielle Sternotomie durchgeführt und die Prothese mittels Punktion der Aorta implantiert.

2. Transapikale, antegrade Aortenklappen-Implantation:

Wenn eine transarterielle Implantation nicht möglich ist, kann die Edwardsprothese durch den linksventrikulären Apex implantiert werden. Eine Mini-Thorakotomie wird im 5. ICR links durchgeführt.

Vor der Klappenimplantation ist eine Ballonvalvuloplastie der stenosierten Aortenklappe immer notwendig. Dafür wird ein Ballonkatheter gelegt und hiermit unter tachykarder ventrikulärer Stimulation (sog. Rapid paicing bei 180 Schlägen pro Minute) der Anulus erweitert. Die CoreValve-Prothese wird stufenweise am schlagenden Herzen freigesetzt, die Edwards-Sapien-Prothese wird wieder unter tachykarder ventrikulärer Stimulation mit einem Ballon erwei-

tert. Die native Aortenklappe bleibt in situ und wird durch die expandierende Prothese an den Rand der Aortenwurzel geschoben.

Bisher wurde die perkutane Aortenklappenimplantation lediglich bei Patienten mit hohem Operationsrisiko durchgeführt. Zur Einschätzung der chirurgischen Mortalität fand ein logistischer EuroSCORE von > 20 oder ein Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score von > 10 Anwendung. Die andere Gruppe von Patienten, die derzeit geprüft werden kann, ist eine mit einer degenerierten Aorten-Bioprothese mit einem hohen Risiko für chirurgische Reoperationen.

1.6.4 Historischer Überblick

Die ersten Versuche eines perkutanen Klappenersatzes im Tiermodell findet man in der Literatur Mitte der 60er Jahre [63-65]. Es blieb damals auch bei den Tierversuchen, denn es war noch nicht klar, was mit der nativen Klappe, die in situ verbleibt, geschehen wird. Erst mit der Entwicklung einer Klappe in einem ballonexpandierbaren Stent konnte das Problem gelöst werden. So wurde von Bonhoeffer im Jahr 2000 die erste Jugularvenenklappe im Stent in die Pulmonalisposition im Schweinemodell implantiert [66].

Nach vielversprechenden Tierexperimenten fand die erste antegrade transseptale Implantation beim Menschen im Jahr 2002 durch den Franzosen Alan Cribier bei einem 57jährigen Patienten mit hochgradiger kalzifizierter Aortenklappenstenose bei bikuspider Aortenklappe im kardiogenen Schock und bei schwerer pAVK statt [67-69].

Bei weiteren Implantationen entstanden bestimmte Komplikationen, wie hochgradige Aorteninsuffizienz durch zu schmale Prothesen oder Beeinflussung der Mitralklappe mit hämodynamischer Instabilität beim anterograden Zugangsweg. Diese Prozedur musste daher weiter optimiert werden.

2 Zielstellung

Die Universität Rostock gehört zu den Behandlungszentren für die Implantation von perkutanen Aortenklappen in Mecklenburg-Vorpommern und behandelt eine jährlich zunehmende Anzahl an Hochrisikopatienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose.

Die gezielte Erfassung der klinischen Symptomatik, die Komorbidität, die morphologischen Kriterien der AST sowie die 30-Tage-Ergebnisse nach TAVI bei den **ersten** 60 Patienten stellen eine zentrale Zielstellung dieser Arbeit dar.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Einordnung unserer Ergebnisse in den Kontext traditioneller Behandlungskonzepte und ein Vergleich mit den aktuellen Arbeiten auf dem Gebiet der endovaskulären Therapie. Indikation, Sicherheit und Effektivität der perkutanen Aortenklappenimplantation werden erörtert.

Diese Arbeit stellt die Basis für eine klinische Datenbank dar, die weiter fortgeführt wird.

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie ist die prozedurale Sicherheit und Effektivität der interventionellen Therapie im Vergleich zur chirurgischen Standardtherapie zu bewerten?
2. Welche Ergebnisse lassen sich hinsichtlich der primären Erfolgsrate erzielen?
3. Welche Komplikationen treten auf, und wie hoch ist deren Anteil nach Klappenimplantation?
4. Anhand welcher Kriterien kann eine Auswahl geeigneter Kandidaten für die perkutane Aortenklappenimplantation erfolgen?

3 Patienten und Methoden

3.1 Charakteristik des Patientenkollektivs

Mit einem perkutanen Aortenklappenersatz wurden in unserer Klinik im Zeitraum von Januar 2007 bis Februar 2008 zum ersten Mal insgesamt 60 symptomatische Patienten mit Aortenklappenstenose behandelt (Tab.5), welche ein hohes Risiko für einen konventionellen chirurgischen Ersatz aufwiesen sowie hinsichtlich der erforderlichen morphologischen Kriterien (Ausmaße und Beschaffenheit der Nativklappe, der Aorta sowie der Zugangsarterien) für dieses Therapieverfahren geeignet waren. Zur Datenerfassung wurden mehrere Exceltabellen entworfen. Diese berücksichtigten Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Symptomatik, Laborwerte, diagnostische Untersuchungen und Therapieverfahren. Dokumentiert wurden der periprozedurale Verlauf bei allen Patienten sowie die 30-Tage-Letalität. Das mittlere Alter der Patienten lag bei $81,5 \pm 6,6$ Jahren, wobei der weibliche Anteil mit 53,3 % etwas überwog. Der jüngste Patient war mit 55 Jahren ungewöhnlich jung, was mit seinem Zustand nach Bestrahlung 1981 bei Non-Hodgin-Lymphom und der daraus resultierenden Porzellanaorta zusammenhing. Der älteste Patient war 94 Jahre alt.

Tab. 5 Klinische Basisdaten und Charakteristik unseres Patientenkollektivs

Alter, Jahre	81,5±6,6
Männliches Geschlecht	28 (46,7 %)
Body mass index, kg/m²	27,1±4,6
Relevante Komorbiditäten	
Arterielle Hypertonie	56 (93 %)
Pulmonalarterielle Hypertonie	43 (71,7 %)
KHK	42 (70 %)
Z.n. PCI	30 (50 %)
Z.n. CABG	10 (18 %)
Chronische Niereninsuffizienz	34 (57 %)
Diabetes mellitus	24 (40 %)
Cerebrovaskuläre Insuffizienz	18 (30 %)
Vorhofflimmern	16 (27 %)
Schrittmacher	13 (22 %)
Malignom in der Anamnese	10 (17 %)
PAVK	6 (10 %)
Schwere COPD (GOLD III oder IV)	4 (7 %)
Porzellanaorta	4 (7 %)
Nikotinabusus	3 (5 %)
AAA-OP	2 (3 %)
Mitralklappenersatz	1 (1,7 %)
Symptomatik der Aortenklappenstenose	
NYHA - Klasse ≥ III	59 (98 %)
Angina pectoris	24 (40 %)
Kardiale Dekompensation	21 (35 %)
Synkopen	12 (20 %)
Risikostratifizierung und geschätzte Mortalität	
Log. EuroSCORE (%)	28,8±16,5
STS Score (%)	24,2±10
EuroSCORE numerisch	11,3±2,6

KHK = Koronare Herzkrankheit, AMI= Akuter Myokardinfarkt, PCI= Percutane Coronare Intervention, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CABG=Coronary artery bypass surgery, PAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, AAA-OP = Operation eines Abdominellen Aortenaneurysmas.

Im Rahmen der Datenerhebung wurde besonders auf Erkrankungen eingegangen, die mit einem erhöhten operativen Risiko für einen Aortenklappenersatz assoziiert sind. Dazu zählen vor allem eine allgemeine Arteriosklerose (zerebrale Insuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit und koronare Herzkrankheit, ggf. Porzellanaorta), eine Niereninsuffizienz, der Nikotinkonsum, die COPD, die arterielle Hypertonie, das Alter und eine Dyslipoproteinämie [3, 70].

An vaskulärer Komorbidität präsentierten sich neben der arteriellen Hypertonie bei 56 Patienten (93%) die zerebrovaskuläre Insuffizienz bei 18 Patienten (30 %) und eine pAVK bei 6 Patienten (10 %).

Zu den kardialen Risikofaktoren zählen wir die koronare Herzkrankheit, die sich bei 42 Patienten (70%) zeigte, sowie relevante kardiovaskuläre Interventionen bzw. Operationen, die im Vorfeld der Klappenimplantation bei insgesamt 40 Patienten (68 %) erforderlich waren. So wurden 30 Patienten (50 %) einer PCI unterzogen und 10 Patienten (18 %) operativ mit Bypässen versorgt. Weitere kardiologische Vorbehandlungen umfassten einen isolierten Mitralklappenersatz bei einem Patienten (1,7 %) sowie die Operation eines Bauchaortenaneurysmas bei zwei Patienten (3,3 %).

Eine pulmonalarterielle Hypertonie ließ sich bei 43 Patienten (71,7 %) feststellen. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde bei 24 Patienten (40 %) ein Diabetes mellitus Typ 2 behandelt.

Im Rahmen der Labordiagnostik bestimmte man bei allen Patienten den Kreatininwert. Der Referenzbereich liegt an der Universität Rostock bei Frauen zwischen 39 und 91 mmol/l und bei Männern zwischen 57 und 113 mmol/l. Bei 34 Patienten (57 %) war der Kreatininwert erhöht. Hierbei lag der Wert bei 5 Patienten (8,3 %) über 200 mmol/l, während für einen Patienten (1,7 %) eine chronische Hämodialysebehandlung bereits präinterventionell notwendig war.

Als eine der ersten anamnestischen Fragen interessierte uns, welche Beschwerden die einzelnen Patienten dazu bewegten, ihren Allgemeinarzt oder Internisten aufzusuchen. 59 Befragte (98 %) gaben als entscheidendes Symptom Dyspnoe bei Belastung an; 24 Patienten (40 %) führte Angina pectoris in die niedergelassene Praxis, während die anderen 12 Patienten (20 %) unter Synkopen litten. 21 Patienten (35 %) mussten notfallmäßig aufgrund der kardialen Dekompensation stationär aufgenommen werden.

Die Risikoeinstufung der Patienten erfolgte nach den operativen Risikokriterien: nach Euro- und STS-Score. Der mittlere logistische EuroScore war $28,8 \pm 16,5$ % (Bereich 3,5-73,2 %), und der mittlere STS-Score war $24,2 \pm 10$ (Bereich 6-47,2).

3.2 Evaluation der Patienten / Indikationen für die perkutane Aortenklappenimplantation

Die Auswahl der Patienten erfolgte generell in vier Schritten:

- Bestimmung des Aortenklappenstenosegrades
- Evaluation der Symptomatik und Bezug zur Aortenklappenstenose
- Risikoanalyse für operativen Aortenklappenersatz bzw. eine perkutane Aortenklappenimplantation (Heart-Team-Entscheidung)
- Prüfung, ob die perkutane Klappenimplantation möglich ist

Um den Grad der Aortenklappenstenose genau zu definieren, erfolgte zunächst die transthorakale Echokardiographie, wobei die Aortenöffnungsfläche und flussabhängige Parameter gemessen, die Morphologie des LV- Ausflusstraktes beurteilt und die Dimensionen des Klappenanulus und der Aortenwurzel bestimmt wurden. Die bestehende Symptomatik musste eindeutig der Aortenklappenstenose zugeschrieben werden. Die Indikation umfasste vor allem typische Beschwerden und/oder eine Aortenklappenöffnungsfläche $< 0.8 \text{ cm}^2$ (29 Patienten) sowie den mittleren transvalvulären Gradienten $> 50 \text{ mm Hg}$ (39 Patienten in der Echokardiographie), (Tab. 6). Weiterhin war bei 27 Patienten die linke Kammer bereits vergrößert ($\text{EDD} > 50\text{mm}$), und die linksventrikuläre Pumpfunktion war bei 27 Patienten eingeschränkt.

Tab. 6 Symptomatik und echokardiographische Ergebnisse vor der Klappenimplantation

Echokardiographische Parameter der Aortenklappenstenose	
Aortenklappenöffnungsfläche (cm^2)	0,8±0,2
Aortenöffnungsfläche (cm^2/m^2)	0,4±0,1
Mittlerer transvalvulärer Gradient, mmHg	54,51±5,2
Ejektionsfraktion, %	46,1±1,8
Symptomatik	
NYHA-Klasse \geq III	59 (98 %)
Angina pectoris	24 (40 %)
Kardiale Dekompensation	21 (35 %)
Synkope	12 (20 %)

Somit bestand bei allen Patienten eine klassische Indikation für einen chirurgischen Eingriff. In der Heart-Team-Konferenz wurde aufgrund des hohen operativen Risikos eine perkutane Aortenklappenimplantation festgelegt. Bei der Bewertung des Risikos der Operation ist die Beurteilung von kardialen und extrakardialen Faktoren von Interesse. Risiko-Scalen, wie der EuroScore und der STS-Score, schätzen ein Mortalitätsrisiko zwar ein, haben alle jedoch ähnliche Einschränkungen: Die Vorhersagekraft ist reduziert, weil die Bedeutsamkeit der einzelnen Werte nicht konkret festgelegt werden kann [26]. Der prädiktive Wert dieser Punkte für die Morbidität und langfristige Ergebnisse ist ebenfalls unbekannt. Deshalb basiert die Ermittlung des chirurgischen Risikos auf der Kombination

von mehreren Scalen (z. B. erwartete Sterblichkeit > 20 % mit der log. EuroScore und > 10 % mit STS-Score). Außerdem wird in allen Herzzentren eine "klinische Einschätzung" des Operationsrisikos durchgeführt [2], wobei auch solche Risikofaktoren berücksichtigt werden, die nicht in den Scores miteingefasst sind, die aber in der Praxis oft gesehen werden, wie z. B. Thoraxbestrahlung, z. B. aorto-koronarer Bypass-Operation, Porzellan-Aorta, Leberzirrhose, auch wenn der Logistik Euroscore oder der STS-Score bei diesen Patienten unter den oben genannten Grenzen liegen.

Als letzten Schritt wurde die Durchführbarkeit eines perkutanen Klappenersatzes bewertet.

Eine korrekte Größenermittlung der Klappe ist von entscheidender Bedeutung, um das Risiko der paravalvulären Leckage zu minimieren und um die Prothesen-Migration nach der Platzierung zu vermeiden. In Frage kommen TTE, TEE, Multislice Computertomographie oder Aortographie-Messungen während der Valvuloplastie. Anhand der hier ermittelten Daten erfolgen die Größendimensionierung und die Auswahl der Prothese [71].

Weiterhin ist ein umfangreiches vaskuläres Staging der Patienten erforderlich. Zunächst wird die koronare Anatomie mittels Koronarangiographie beurteilt, um eine interventionsbedürftige KHK auszuschließen bzw. nachzuweisen und zu behandeln. Außerdem benötigt man die Beurteilung von Größe, Schlingelung und Verkalkung der peripheren Zugangsgefäße. Die Angiographie ist hier der Standard, aber auch eine Mehrschicht-Computertomographie kann eingesetzt werden. Daneben benötigen alle Patienten eine Doppler-sonographische Abklärung der hirnersorgenden Gefäße. Hämodynamisch relevante Stenosen werden in der chronologischen Planung der endovaskulären Prozedur berücksichtigt.

Die vor der Klappenimplantation angewandten bildgebenden Verfahren sind die Grundlage für Verlaufsbeurteilungen im Rahmen der Nachsorge.

3.3 Die CoreValve-Implantation

Die von uns verwendete CoreValve-Prothese der Firma Medtronic besteht aus einem 5 cm langen, kelchförmigen, selbstexpandierenden Nitinolstent (Abbildung 12). Das untere Drittel des Stents kommt innerhalb der nativen Klappe zum Liegen, komprimiert diese und sorgt für eine sichere Verankerung. Im mittleren Drittel ist eine trikuspidale biologische Aortenklappe (ursprünglich aus Rinder- und zurzeit aus Schweineperikard) eingenäht. Hier sorgt eine Aussparung für das Erhalten der Koronarperfusion. Das obere Drittel des Stents verankert sich in der A. ascendens und sichert sowohl die letzte Fixierung als auch die Ausrichtung der Klappe [72]. Die Implantation erfolgt über eine 18-French-Zugangsschleuse. Zum damaligen Zeitpunkt standen zwei unterschiedliche Prothesegrößen zur Verfügung: eine 26-mm- und eine 29-mm-Prothese entsprechend einem Anulusdurchmesser von 20-23 mm und 23-27 mm. Das Nitinolgerüst muss nicht mit einem Ballon entfaltet werden, sondern tut dies aufgrund der Temperaturerhöhung selbstständig, was zu einer optimalen Entfaltung und Minimierung einer paravalvulären Leckage führt [73].



Abb. 12 Schematische Darstellung der CoreValve-Prothese in der Aortenwurzel [13]

Initial führten wir die Implantation überwiegend unter Vollnarkose durch. Die Entscheidung zwischen einer Intubationsnarkose und einer Analgosedierung in Vollnarkosebereitschaft wurde je nach Erfahrung bezüglich der Prozedur, Kooperationsfähigkeit und Lungenfunktion des Patienten getroffen. In jedem Falle erfolgte eine EKG-Überwachung sowie eine Pulsoxymetrie, es wurden Defibrillator-Patchelektroden angebracht, ein radialarterieller Katheter sowie mindestens ein großlumiger periphervenöser Zugang und ein zentraler dreilumiger Venenkatheter gelegt. Insgesamt erfolgte eine Allgemeinanästhesie mit maschineller Beatmung bei 39 (65 %) Patienten. Die anderen Patienten wurden analgosediert und unter Spontanatmung über eine O₂-Maske mit Messung der expiratorischen CO₂-Konzentration überwacht. Nach einer lokalen Infiltrationsanästhesie der Leistenregion wurde über eine 5F-Schleuse via A.femoralis links unter angiographischer Kontrolle die A. femoralis communis punktiert. Dort erfolgte ein schrittweiser Wechsel über 9 auf 18 French. Weiterhin wurde mit einem überlangen Terumo-Draht und AL1 die Aortenklappe passiert, der dann durch einen relativ stabilen Führungsdraht ersetzt wurde. Anschließend erfolgte die Einlage eines Pigtail-Katheters über die linke A. femoralis communis in den rechten Koronarsinus. Die Klappe wurde mit einem 18-25 mm Ballon passiert und unter rapid paicing (180/min) dilatiert, um das Einführen der Prothese durch die verkalkte native Klappe zu ermöglichen. Eine tachykarde Ventrikelstimulation senkte den kardialen Output für die Stabilisierung des Ballons beim Dilatieren. Das Zubringersystem wurde mit der zusammengefalteten Klappe beladen und retrograd in den linken Ventrikel vorgebracht. Unter angiographischer Kontrolle wurde die CoreValve-Klappe implantiert. Rapid Pacing wurde in diesem Stadium bei den selbst-expandierenden Modellen nicht eingesetzt. Unmittelbar nach TAVI wurden sowohl eine Aortographie als auch eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt, um die Lage der Klappe und den Grad der Aorteninsuffizienz sowie die Perfusion der Koronararterien zu beurteilen und Komplikationen wie Hämoperikard und Aortendissektion auszuschließen. Bei eventuell bestehender Aorteninsuffizienz wurde eine Nachdilatation in Erwägung gezogen. Die hämodynamischen Ergebnisse wurden anhand der Druckmessungen intravasal und/oder in der Echokardiographie beurteilt. Der Verschluss der Zugangsgefäße erfolgte mit Hilfe eines perkutanen Verschlussystems, wie Prostar, Angioseal, oder chirurgisch mit einem gefäßchirurgischen Standard-Set.

Während der Prozedur kam ein übliches Kontrastmittel zum Einsatz. Des Weiteren wurde ein Gemisch aus Kontrastmitteln im Verhältnis 1:3 mit physiologischer Kochsalzlösung für die Füllung eines Ballons, mit dem der Stentgraft optional nachmodelliert werden konnte, bereitgehalten. Jedem Patienten wurde zu Beginn der Prozedur 5.000 Einheiten Heparin intravenös verabreicht, ggf. mehr bei längerer Dauer der Intervention, um eine aktive Gerinnungszeit > 250 s zu erreichen.

Jeder Patient mit Sinusrhythmus erhielt vor der Intervention eine Aufsättigungsdosis von jeweils 300 mg Clopidogrel und 500 mg ASS, sofern nicht eine Medikation mit ASS und/oder Clopidogrel schon bestand. Diese wurde dann fortgeführt, wenn keine Kontraindikationen bestanden. Zur antibiotischen Abschirmung erfolgte eine Cephazolingabe für 3 Tage.

Nach dem Eingriff blieben die Patienten für 24 Stunden auf der Intensivstation und wurden engmaschig überwacht, insbesondere bezüglich Hämodynamik, Gefäßzugang, Herzrhythmusstörungen und Nierenfunktion. Bei unkompliziertem Verlauf erfolgte am Folgetag eine Verlegung auf eine kardiologische Station mit Monitorüberwachung. Eine Mobilisation des Patienten wurde in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand bereits am ersten postinterventionellen Tag begonnen.

Die echokardiographische Kontrolle der Aortenklappe erfolgte am ersten postinterventionellen Tag sowie unmittelbar vor der Entlassung, um das postprozedurale Ergebnis mit dem Ausgangsbefund vergleichen zu können. Zur Evaluation der Langzeitergebnisse erfolgten neben klinischen Untersuchungen die Echokardiographien nach 3, 6 und 12 Monaten.

3.4 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Datenerhebung erfolgte durch die Auswertung der Krankenblätter, Befragung von Hausärzten und weiterbehandelnden Fachärzten. Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe der Software SPSS 11.0 durchgeführt. Die deskriptiven statistischen Eigenschaften für quantitative Parameter werden als Zahlen (n), arithmetischer Mittelwert (mean), Median (MED), Minimum (min), Maximum (max) und relative Häufigkeit (%) aufgeführt. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde auf die Normalverteilung geprüft. Für die statistische Auswertung von prä- und postprozeduralen Befunden wurde bei normalverteilten Merkmalen der gepaarte T-Test und bei nicht normalverteilten Merkmalen der Wilcoxon-Test verwendet. Der Vergleich zwischen Gruppen erfolgte mit dem ungepaarten T-Test für unabhängige Stichproben. Als statistisch signifikant für Unterschiede wurde ein p-Wert von < 0,05 gewertet. Die Darstellung des kumulativen Überlebens erfolgte unter Verwendung der Kaplan-Meier-Funktion.

4 Ergebnisse

4.1 Periprozedurale Ergebnisse

Die Implantation der perkutanen Aortenklappe konnte bei allen Patienten erfolgreich durchgeführt werden; eine periprozedurale Konversion zur chirurgischen Therapie war in keinem einzigen Fall erforderlich. Der prozedurale Erfolg war in diesem Falle definiert als Implantation einer funktionierenden Klappenprothese in Klappenposition ohne intraprozedurale Mortalität. Alle periprozeduralen Ergebnisse sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Einer Intubationsnarkose wurden 39 Patienten (65 %) unterzogen, im Gegensatz zu den übrigen 21 Patienten in Analgosedierung. Der Zugang für das CoreValve-System erfolgte bei unseren Patienten über die A. femoralis. Für die Versorgung der ersten 60 Patienten wurden 28 Klappen mit einem Durchmesser von 26 mm und 32 Klappen mit einem Durchmesser von 29 mm benötigt.

Bei der Hälfte der Patienten (50 %) war eine Nachdilatation nach der Klappenimplantation erforderlich. Intraprozedural trat bei 2 Patienten (3,3 %) Kammerflimmern auf, welches erfolgreich terminiert werden konnte. Die gesamte Prozedur von der anästhesiologischen Einleitung bis zur abschließenden Aortographie dauerte im Schnitt 134 ± 33 min (76-276 min). Es wurden insgesamt 122 ± 49 ml (45-320 ml) Kontrastmittel verwendet. Intraprozedurale Bluttransfusionen wurden nicht benötigt.

Eine signifikante Gefäßverletzung wurde als eine Ruptur oder eine dringende Notwendigkeit der Gefäßchirurgie definiert. In unserem Patientenkollektiv trat dies in 20 % der Fälle, bei 12 Patienten, auf. Bei einer Patientin führte eine Verletzung der A. femoralis postprozedural zu einer Minderperfusion des rechten Beins, was operativ durch Anlage eines iliocofemoralen Bypasses behandelt werden musste. Leider kam es postoperativ zu einer massiven abdominellen Blutung bei disseminierter intravasaler Gerinnung mit tödlichem Verlauf. Bei sieben Patienten gelang der Gefäßverschluss mit Prostar-System aufgrund massiver Verkalkung nicht, so dass die Gefäßchirurgen das Zugangsgefäß operativ verschließen mussten. Bei einem weiteren Patienten wurde ein Aneurysma der Arteria femoralis rechts nachgewiesen, das auch eine chirurgische Behandlung erforderte. Ein postprozedurales Hämatom musste bei zwei Patienten chirurgisch ausgeräumt werden.

Außerdem trat in einem Fall eine Verletzung der A. iliaca externa auf, die durch Ballonokklusion behoben werden konnte.

Die postprozedurale Verweildauer auf der Intensivstation lag durchschnittlich bei $5,3 \pm 3,7$ Tagen (1-17 Tage), die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes betrug durchschnittlich $20,9 \pm 9,3$ Tage (6-58 Tage).

In allen Fällen konnte mittels perkutaner Klappenimplantation eine subjektive Beschwerdebesserung mit Normalisierung des transvalvulären Gradienten erreicht werden.

Die medikamentöse Nachbehandlung beinhaltete eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel für 6 Monate oder aber auch bei notwendiger Antikoagulation Falithrom und zusätzlich ASS für 3-6 Monate. Wichtig war ebenfalls eine gute Blutdruckeinstellung, um die Degeneration der biologischen Klappe zu vermeiden oder zumindest hinauszuzögern.

Tab. 7 Prozedurale Ergebnisse und 30-Tage-Outcome

CoreValve-Prothese	
Gesamtzahl	60
Diameter, 26 mm	28
Diameter, 29 mm	32
Peripherer Zugang	
Femoral	60 (100 %)
Chirurgische Gefäßrevision	12 (20 %)
Konversion zur OP	0 (0 %)
Kontrastmittel, ml	122 ± 49 (45-320)
Dauer der Prozedur, min	134 ± 33 (76-276)
Intensivaufenthalt, d	5,3 ± 3,7 (1-17)
Krankenhausaufenthalt, d	20,9 ± 9,3 (6-58)
Komplikationen (30 Tage)	
PM-Implantation	27 (46 %)
Akutes Nierenversagen	9 (15 %)
Pneumonie	6 (10 %)
Apoplex	3 (5,0 %)
Aortenwurzelperforation	1 (1,7 %)
Aortenwandhämatom	1 (1,7 %)
Lungenembolie	1 (1,7 %)
Frühmortalität	
Intraprozedural	0 (0,0 %)
Intrahospital	2 (3,3 %)
30-Tage-Mortalität	9 (15 %)

4.2 30-Tage-Outcome nach perkutaner Klappenimplantation

Klappenimplantationsassoziierte neurologische Komplikationen wurden bei insgesamt 3 Patienten beobachtet (5 %). Eine Patientin erlitt 8 Tage nach der Implantation einen Mediainfarkt, der eine Vigilanzminderung, dann eine Verschlechterung der respiratorischen Situation zur Folge hatte und zum Tod führte. Bei der anderen Patientin beobachteten wir drei Tage nach der Klappenimplantation eine Sprachstörung sowie eine Hemiplegie. Im CT ließ sich kein morphologisches Korrelat finden, und bei rasch rückläufiger Symptomatik handelte es sich hier definitionsgemäß um eine transitorische ischämische Attacke. Bei der dritten Patientin erfuhren wir von einem Schlaganfall aus einem Rehabilitationsbrief, welcher sich zwar bereits nach der Entlassung aus unserer Klinik, jedoch noch innerhalb der ersten 30 Tage ereignet hatte.

Eine Perforation der Aortenwurzel und Exitus letalis beobachteten wir bei einem Patienten. Ein anderer Patient entwickelte ein Aortenwandhämatom, welches engmaschig kontrolliert wurde und sich im Verlauf als nicht größenprogredient herausstellte.

Als häufigste Komplikation erwiesen sich die Reizleitungsstörungen, z. T. bereits intraprozedural; 27 Patienten (46 %) mussten anschließend mit einem permanenten Schrittmacher versorgt werden.

Pneumonien wurden in 10 %, akutes Nierenversagen (definiert als Kreatininanstieg um mehr als 50 % des Ausgangswertes) in 15 % und Lungenembolien in 1,7 % der Fälle beobachtet.

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Klappenimplantation verstarben insgesamt 9 Patienten, entsprechend einer Frühmortalität von 15 % (Tab. 8).

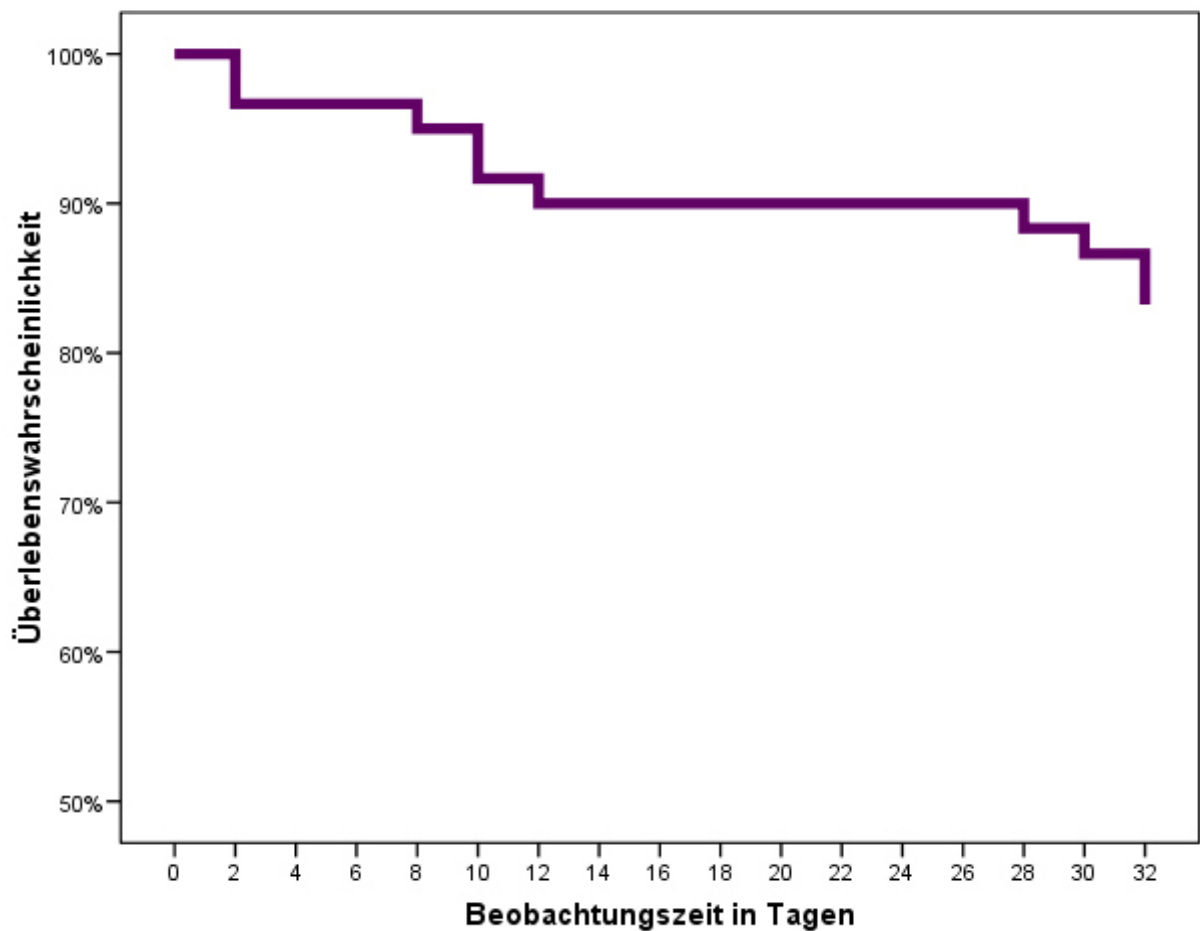
Ein intrahospitaler Todesfall ereignete sich infolge einer postoperativen intraabdominellen Blutung mit Verbrauchskoagulopathie nach Anlage des iliofemorales Bypasses wegen der Minderperfusion des rechten Beines nach TAVI. Drei weitere Personen verstarben durch Multiorganversagen in Folge von Enterokolitis, Urosepsis und Mediainfarkt. Zweimal wurde eine kardiopulmonale Dekompensation als Todesursache deklariert. Weiterhin führten eine Aortenwurzeldissektion mit Perikardtampnade, eine Aspirationspneumonie bei Z. n. kardiopulmonaler Reanimation bei AV-Block III. Grades und iatrogenem Hämatothorax zum Tode.

Tab. 8 Todesursachen nach Aortenklappenimplantation

Alter	Geschlecht	Euro/STS-SCORE	Ursache
82	Weiblich	26/34	Enterokolitis, Multiorganversagen
86	Weiblich	11/29	Aortenwurzeldissektion, Perikardtampnade
79	Weiblich	14/23	Postoperative Blutung nach Leistenrevision
81	Weiblich	8/15	AV-Block III°, Aspirationspneumonie
88	Weiblich	30/26	kardiopulmonale Dekompensation
80	Weiblich	22/31	Multiorganversagen, Mediainsult
82	Männlich	29/19	iatrogener Hämatothorax
80	Männlich	36/18	Kardiopulmonale Dekompensation, Multiorganversagen
76	Weiblich	18/21	Urosepsis

4.3 Analyse des Überlebens nach Klappenimplantation

Die Sterbetafel zeigte unter Berücksichtigung aller Todesfälle nach 30 Tagen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 85 ± 5 % für das Gesamtkollektiv (Abb. 13A).

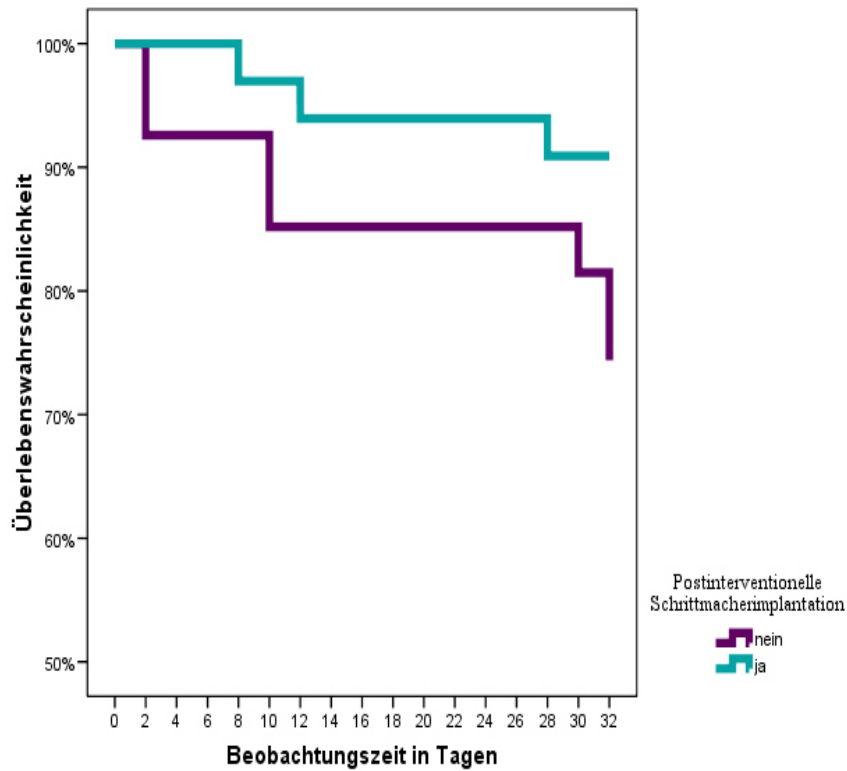
13 A: Gesamtüberleben

Für das Überleben mit und ohne Eintreten von einzelnen Komplikationen ergaben sich nach Kaplan-Meier folgende Wahrscheinlichkeiten:

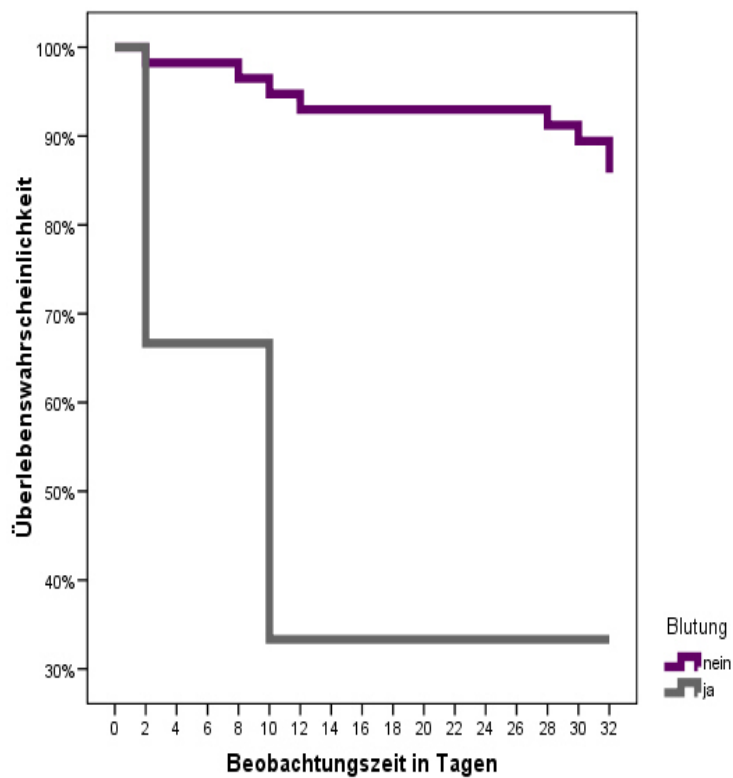
- bei der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation von 90,9 vs. 77,8 % (Abb. 13B)
- bei Auftreten einer massiven Blutung von 33,3% vs 87,7 % (Abb. 13C). $p = 0,001$
- bei vaskulären Komplikationen von 66,7 % vs. 89,6 % (Abb. 13D). $p = 0,033$
- bei einem neurologischen Ereignis von 75 % vs. 85,7 % (Abb. 13E).

Das Überleben der Patienten mit oder ohne Schlaganfall bzw. Schrittmacherimplantation unterscheidet sich nicht signifikant ($p < 0,00$ %), während die Überlebenschance der Patienten mit einer großen Blutung ($p = 0,001$) oder einer vaskulären Komplikation ($p = 0,003$) signifikant geringer war als in der Vergleichsgruppe.

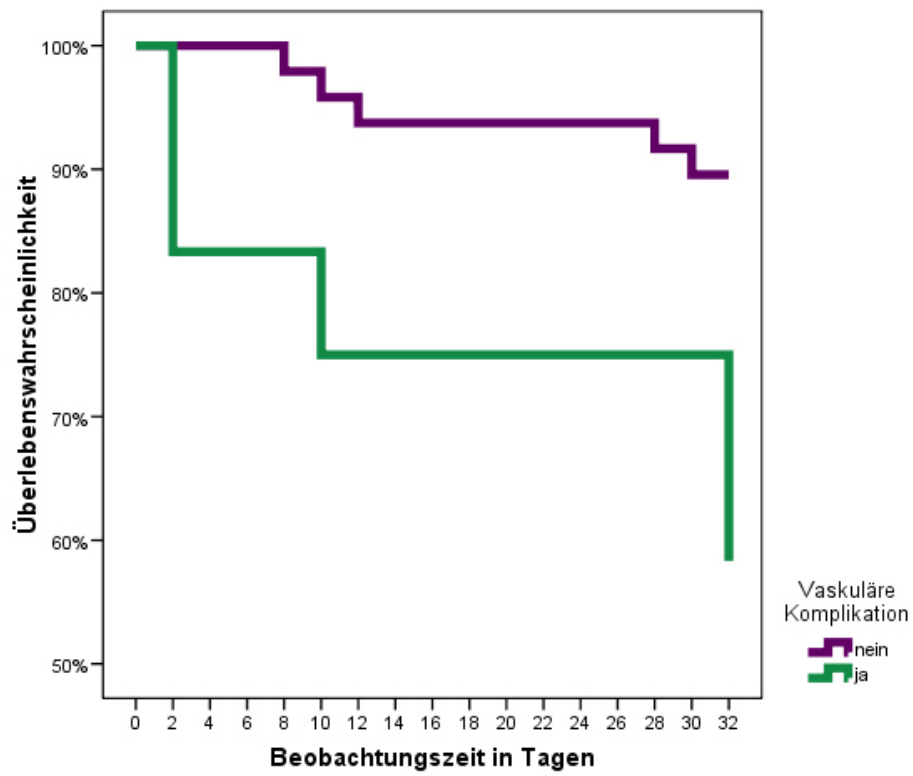
Abb. 13 (B-E) Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens nach perkutaner Klappenimplantation mit und ohne jeweilige Komplikation



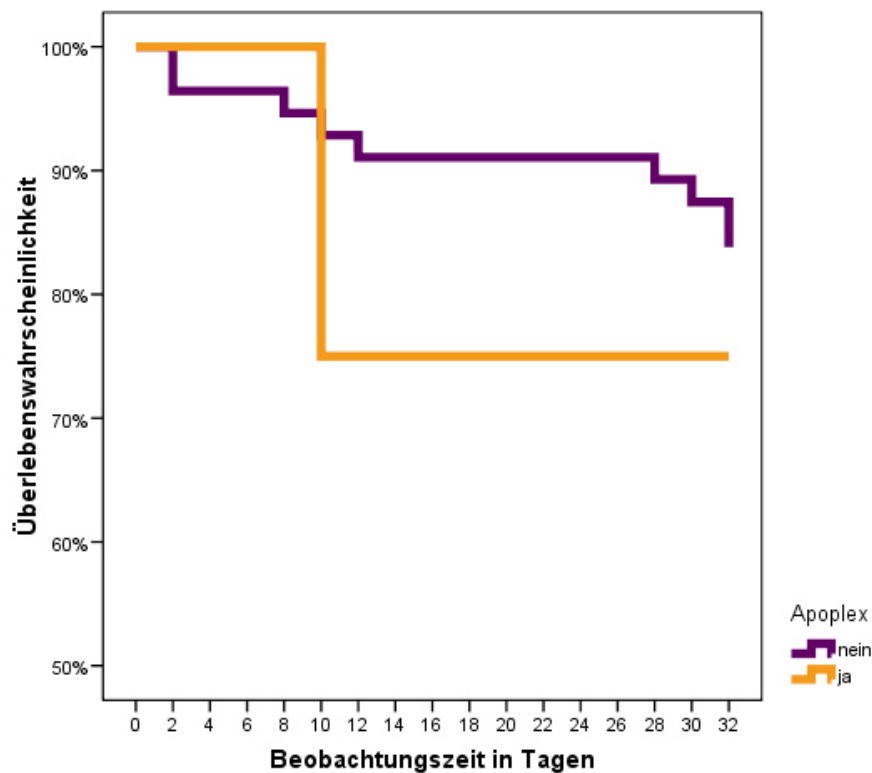
B: Vergleich zwischen Überleben in der Gruppe mit und ohne Schrittmacher



C: Vergleich zwischen Überleben in der Gruppe mit und ohne Blutung



D: Vergleich zwischen Überleben in der Gruppe mit und ohne vask. Komplikationen



E: Vergleich zwischen Überleben in der Gruppe mit und ohne neurol. Ereignis

In einer univarianten Analyse untersuchten wir Geschlecht, Alter über 80 Jahre, KHK, pAVK, vorausgegangene kardiale Operationen, linksventrikuläre Pumpfunktion unter 35 % sowie logEuroScore über 20 oder STS-Score über 10 als mögliche Prädiktoren für Mortalität. In unserem Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$).

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
lebend	Anzahl	26	25	51
	% v on tot	51,0%	49,0%	100,0%
	% v on Female	92,9%	78,1%	85,0%
	% der Gesamtzahl	43,3%	41,7%	85,0%
tot	Anzahl	2	7	9
	% v on tot	22,2%	77,8%	100,0%
	% v on Female	7,1%	21,9%	15,0%
	% der Gesamtzahl	3,3%	11,7%	15,0%
Gesamt	Anzahl	28	32	60
	% v on tot	46,7%	53,3%	100,0%
	% v on Female	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	46,7%	53,3%	100,0%

		Alter		Gesamt
		unter 80 Jahre	80 und über 80 Jahre	
lebend	Anzahl	16	35	51
	% v on tot	31,4%	68,6%	100,0%
	% v on Age	88,9%	83,3%	85,0%
	% der Gesamtzahl	26,7%	58,3%	85,0%
tot	Anzahl	2	7	9
	% v on tot	22,2%	77,8%	100,0%
	% v on Age	11,1%	16,7%	15,0%
	% der Gesamtzahl	3,3%	11,7%	15,0%
Gesamt	Anzahl	18	42	60
	% v on tot	30,0%	70,0%	100,0%
	% v on Age	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	30,0%	70,0%	100,0%

		Pulm. HTN		Gesamt
		nein	ja	
lebend	Anzahl	14	37	51
	% v on tot	27,5%	72,5%	100,0%
	% v on Pulm. HTN	82,4%	86,0%	85,0%
	% der Gesamtzahl	23,3%	61,7%	85,0%
tot	Anzahl	3	6	9
	% v on tot	33,3%	66,7%	100,0%
	% v on Pulm. HTN	17,6%	14,0%	15,0%
	% der Gesamtzahl	5,0%	10,0%	15,0%
Gesamt	Anzahl	17	43	60
	% v on tot	28,3%	71,7%	100,0%
	% v on Pulm. HTN	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	28,3%	71,7%	100,0%

		Prior cardiac surgery		Gesamt
		nein	ja	
lebend	Anzahl	42	9	51
	% v on tot	82,4%	17,6%	100,0%
	% v on Prior cardiac surgery	85,7%	81,8%	85,0%
	% der Gesamtzahl	70,0%	15,0%	85,0%
tot	Anzahl	7	2	9
	% v on tot	77,8%	22,2%	100,0%
	% v on Prior cardiac surgery	14,3%	18,2%	15,0%
	% der Gesamtzahl	11,7%	3,3%	15,0%
Gesamt	Anzahl	49	11	60
	% v on tot	81,7%	18,3%	100,0%
	% v on Prior cardiac surgery	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	81,7%	18,3%	100,0%

		NYHA III o.IV		Gesamt
		nein	ja	
lebend	Anzahl	1	50	51
	% v on tot	2,0%	98,0%	100,0%
	% v on NYHA III o.IV	100,0%	84,7%	85,0%
	% der Gesamtzahl	1,7%	83,3%	85,0%
tot	Anzahl	0	9	9
	% v on tot	,0%	100,0%	100,0%
	% v on NYHA III o.IV	,0%	15,3%	15,0%
	% der Gesamtzahl	,0%	15,0%	15,0%
Gesamt	Anzahl	1	59	60
	% v on tot	1,7%	98,3%	100,0%
	% v on NYHA III o.IV	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	1,7%	98,3%	100,0%

		log Euro > 10		Gesamt
		nein	ja	
lebens	Anzahl	6	45	51
	% v on tot	11,8%	88,2%	100,0%
	% v on log Euro > 10	85,7%	84,9%	85,0%
	% der Gesamtzahl	10,0%	75,0%	85,0%
tot	Anzahl	1	8	9
	% v on tot	11,1%	88,9%	100,0%
	% v on log Euro > 10	14,3%	15,1%	15,0%
	% der Gesamtzahl	1,7%	13,3%	15,0%
Gesamt	Anzahl	7	53	60
	% v on tot	11,7%	88,3%	100,0%
	% v on log Euro > 10	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	11,7%	88,3%	100,0%

		STS > 20		Gesamt
		nein	ja	
lebens	Anzahl	19	32	51
	% v on tot	37,3%	62,7%	100,0%
	% v on STS > 20	86,4%	84,2%	85,0%
	% der Gesamtzahl	31,7%	53,3%	85,0%
tot	Anzahl	3	6	9
	% v on tot	33,3%	66,7%	100,0%
	% v on STS > 20	13,6%	15,8%	15,0%
	% der Gesamtzahl	5,0%	10,0%	15,0%
Gesamt	Anzahl	22	38	60
	% v on tot	36,7%	63,3%	100,0%
	% v on STS > 20	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	36,7%	63,3%	100,0%

		LV-EF < 35%		Gesamt
		nein	ja	
lebens	Anzahl	39	12	51
	% v on tot	76,5%	23,5%	100,0%
	% v on LV-EF < 35%	84,8%	85,7%	85,0%
	% der Gesamtzahl	65,0%	20,0%	85,0%
tot	Anzahl	7	2	9
	% v on tot	77,8%	22,2%	100,0%
	% v on LV-EF < 35%	15,2%	14,3%	15,0%
	% der Gesamtzahl	11,7%	3,3%	15,0%
Gesamt	Anzahl	46	14	60
	% v on tot	76,7%	23,3%	100,0%
	% v on LV-EF < 35%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	76,7%	23,3%	100,0%

		Krea > 200		Gesamt
		nein	ja	
lebend	Anzahl	45	6	51
	% v on tot	88,2%	11,8%	100,0%
	% v on Krea > 200	83,3%	100,0%	85,0%
	% der Gesamtzahl	75,0%	10,0%	85,0%
tot	Anzahl	9	0	9
	% v on tot	100,0%	,0%	100,0%
	% v on Krea > 200	16,7%	,0%	15,0%
	% der Gesamtzahl	15,0%	,0%	15,0%
Gesamt	Anzahl	54	6	60
	% v on tot	90,0%	10,0%	100,0%
	% v on Krea > 200	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	90,0%	10,0%	100,0%

		PAVK		Gesamt
		nein	ja	
lebend	Anzahl	45	6	51
	% v on tot	88,2%	11,8%	100,0%
	% v on PAVK	83,3%	100,0%	85,0%
	% der Gesamtzahl	75,0%	10,0%	85,0%
tot	Anzahl	9	0	9
	% v on tot	100,0%	,0%	100,0%
	% v on PAVK	16,7%	,0%	15,0%
	% der Gesamtzahl	15,0%	,0%	15,0%
Gesamt	Anzahl	54	6	60
	% v on tot	90,0%	10,0%	100,0%
	% v on PAVK	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	90,0%	10,0%	100,0%

		KHK		Gesamt
		nein	ja	
lebend	Anzahl	14	37	51
	% v on tot	27,5%	72,5%	100,0%
	% v on KHK	77,8%	88,1%	85,0%
	% der Gesamtzahl	23,3%	61,7%	85,0%
tot	Anzahl	4	5	9
	% v on tot	44,4%	55,6%	100,0%
	% v on KHK	22,2%	11,9%	15,0%
	% der Gesamtzahl	6,7%	8,3%	15,0%
Gesamt	Anzahl	18	42	60
	% v on tot	30,0%	70,0%	100,0%
	% v on KHK	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	30,0%	70,0%	100,0%

4.4 Echokardiographie vor und nach Ersatz der Aortenklappe

Die präinterventionelle transthorakale Echokardiographie wurde bei allen 60 Patienten durchgeführt und zeigte an der Aortenklappe den mittleren Gradienten von 55 ± 15 mmHg.

Bei 43 Patienten (74 %) bestand zugleich eine Aortenklappeninsuffizienz Grad 0 bis I; 13 Patienten (22,4 %) wiesen eine Aortenklappeninsuffizienz Grad II auf; bei jeweils einem Patienten (je 1,7 %) wurde AI I.-II. und III.° beschrieben. Bezüglich der Mitralklappe wurde ein Insuffizienzgrad 0-I (63,2 %), Grad I-II (3,5 %) und Grad II (33,3 %) diagnostiziert. Es fand sich also bei keinem Patienten eine höhergradige Mitralklappeninsuffizienz (mehr als II).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Gesamtkollektiv 46 ± 12 %, wobei bei 7 Patienten die $EF \leq 30$ % und bei weiteren 7 Patienten ≤ 35 % lag. Der enddiastolische Durchmesser wurde mit 50 ± 8 mm angegeben.

Eine pulmonalarterielle Hypertonie wurde bei 71,7 % der Patienten mit PAPS 46 ± 15 mmHg beobachtet. In 11 Fällen trat als komplizierender Befund eine pulmonalarterielle Hypertonie mit PAPS über 60 mmHg auf.

Bei 39 Patienten wurde außerdem eine transösophageale Echokardiographie und Ultraschalluntersuchung der Aorta ascendens veranlasst, um die Aortenöffnungsfläche, die exakten Durchmesser des Klappenringes, des Bulbus und der Aorta ascendens selbst zu ermitteln. Die AÖF betrug bei Aufnahme $0,8 \pm 0,2$ cm², die AÖF, bezogen auf die gesamte Körperoberfläche, lag bei $0,4 \pm 0,1$ cm². Der mittlere transvalvuläre Gradient betrug hier $54,5 \pm 15,2$ mmHg, und der maximale transvalvuläre Gradient betrug 85 ± 25 mmHg, was ziemlich genau den transthorakalen Messungen entsprach.

Mittels TEE wurden die Durchmesser von Aortenklappenannulus ($22,7 \pm 3,8$ mm), Bulbus ($30 \pm 3,8$ mm) und Aorta ascendens ($30,3 \pm 5,5$ mm) ausgemessen.

Tab. 9 Parameter vor der Aortenklappenimplantation, gemessen in TTE und TEE

Aortenklappenöffnungsfläche, cm²	0,8 ± 0,2
Aortenklappenöffnungsfläche, cm²/m²	0,4 ± 0,1
Mittlerer transvalvulärer Gradient, mmHg	54,5±15,2
Maximaler transvalvulärer Gradient, mmHg	85 ± 25
Aortenklappenannulus im TEE, mm	22,7± 3,8
Bulbus, mm	30 ± 3,8
Aorta ascendens, mm	30,3 ± 5,5
LV-Ejektionsfraktion ≤ 30 %	7(11,7 %)
Mitralklappeninsuffizienz > II.°	0 (0 %)

Die vor der perkutanen Aortenklappenimplantation durchgeführten TTE und TEE waren Grundlage für Verlaufsbeurteilungen im Rahmen der Nachsorge (Tabelle 10). Nach dem perkutanen Klappenersatz verringerte sich der maximale transvalvuläre Gradient an der Aortenklappe signifikant von 85 ± 25

mmHg auf 16 ± 7 mmHg ($p = 0,001$) und der mittlere transvalvuläre Gradient von 55 ± 15 mmHg auf 9 ± 4 mmHg ($p = 0,001$).

Eine Aorteninsuffizienz war zu allen Zeitpunkten ein häufiger Befund, jedoch in der Mehrzahl der Fälle mild. Vor dem Eingriff sahen wir bei 43 (74 %), 1 (1,7 %) und 13 (22,4 %) Patienten entsprechend eine AI 0.-I., I.-II. und II. Grades. Unmittelbar nach dem Eingriff zeigten 40 (78,4 %), 7 (14 %) und 4 (8 %) Patienten entsprechend eine AI 0.-I., I.-II. und II. Grades. Im zeitlichen Verlauf innerhalb der ersten 30 Tage blieb dieser Befund unverändert.

Die LV-EDD, die Septumdicke und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion hatten in dieser kurzen Zeit keine signifikante Veränderung gezeigt.

Tab. 10 Vergleich der Echokardiographie vor und nach Klappenimplantation

	vor TAVI	nach TAVI	p - Wert
LV-EDD, mm	50 ± 8	50 ± 8	0,79
Septumdicke, mm	$14 \pm 1,5$	14 ± 2	0,47
Ejektionsfraktion, %	46 ± 12	47 ± 9	0,32
Klappenfunktion			
Maximaler Gradient, mmHg	85 ± 25	16 ± 7	0,001
Mittlerer Gradient, mmHg	55 ± 15	9 ± 4	0,001
Aortenklappeninsuffizienz			
0. - I.°	43 (73,0 %)	41 (79,0 %)	0,84
I. - II.°	1 (1,7 %)	7 (15,2 %)	0,06
II.°	13 (22,0 %)	4 (9,0%)	0,03
Mitralklappeninsuffizienz			
0. - I.°	36 (62,2 %)	33 (61,1 %)	0,71
I. - II.°	2 (3,3 %)	9 (16,7 %)	0,05
II.°	19 (31,7 %)	10 (18,5 %)	0,09
Pulmonale Hypertonie			
PAPS, mmHg	46 ± 15	42 ± 14	5 0,20

4.5 Reizleitungsstörungen nach perkutanem Aortenklappenersatz

Eine postoperative Schrittmacherpflichtigkeit ist aus der Aortenklappenchirurgie bekannt und wird dort mit einer Häufigkeit von 2 bis 8 % angegeben. Sie ergibt sich aus der räumlichen Nähe vom Aortenannulus und Reizleitungssystem [74]. Der linke Tawara-Schenkel liegt am membranösen Septum, an der Basis, zwischen dem rechten und nicht-koronaren Segel und dem fibrösen Trigonum. Die Klappensegel sind in einer halbmondförmigen Weise befestigt und sind daher etwas weiter von den leitenden Fasern an dieser Stelle entfernt. Bei der Aortenklappenstenose ändert sich mit der Fusion das Segel so, dass der linke Schenkel näher zur Aortenklappe rückt. Die CoreValve-Prothese

wird über die ventriculoatriale Kreuzung in supravalvulärer Position platziert. Abhängig von der genauen Position der Prothese in der Aortenwurzel wird der „Rock“ in unmittelbarer Nähe des linken Schenkels liegen. Dies ist der Grund für die hohe Inzidenz von Reizleitungsstörungen (Abbildung 14-16) [75].

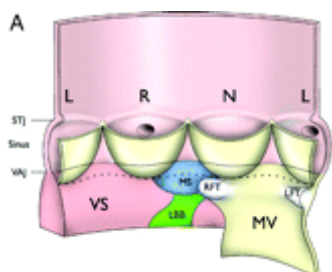


Abb. 14 A Anatomie der Aortenwurzel,

Klappen- und Leitsystem. Die Segel sind über die ventriculoatriale Kreuzung (VAJ) wie eine Krone entweder auf dem Ventrikelseptum (VS) oder der Mitralklappe (MV) angeschlossen. Der linke Schenkel (LBB) befindet sich an der Kreuzung des membranösen Septums (MS) und des rechten fibrinösen Trigonums (RFT) an der Basis des Dreiecks zwischen dem rechten und dem nicht-koronaren Segel. N - nicht-koronarer Sinus; L – li. Koronarsinus; R – re. Koronarsinus; STJ - sinotubuläre Kreuzung und LFT- li. fibrinöses Trigonum.

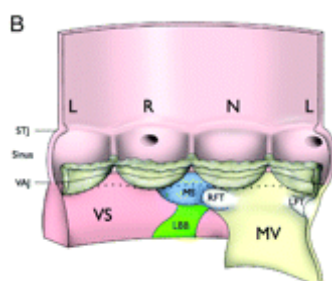


Abb. 15 AST mit Fusion, die zu einer ringförmigen Anlage der Aortenklappe führt mit einer entsprechenden Verringerung der Größe oder der Abwesenheit der interseptalen Dreiecke. Die Fusion zwischen den Segeln des N und R bringt die Aortenklappe an den linken Tawaraschenkel.

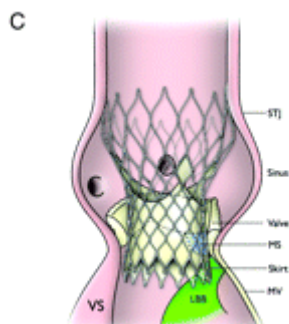


Abb. 16 Positionierung der CoreValve

Um die Ergebnisse nach einer perkutanen Aortenklappenimplantation bei unseren Patienten einzuordnen, betrachteten wir hinsichtlich der Reizleitungsstörungen eine Subgruppe von 50 aus unseren 60 Patienten. Ausgewertet wurden Baseline-Parameter, prozedurale Eigenschaften sowie ein 12-Kanal-EKG und die intrakardiale Erregungsleitung während der Intervention, nach TAVI und im 7-Tage-Follow-up.

Die TAVI wurde erfolgreich bei allen Patienten durchgeführt. Während des 7-Tage-Follow-up zeigte sich eine Zunahme des AV-Blockes I.° von 14 % bei Studienbeginn auf 44 % ($p < 0,001$), während die Häufigkeit an AV-Block II.° und III.° von 0 % versus 8 % ($p < 0,001$) und 0 % versus 12 % ($p < 0,001$) gestiegen ist. Die Häufigkeit eines neu aufgetretenen Linksschenkelblocks (LSB) stieg von 2 % auf 54

% ($p < 0,001$). Intrakardiale Messungen ergaben eine Verlängerung des AH- und HV-Intervalls von $123,7 \pm 41,6$ msec auf $136,6 \pm 40,5$ msec ($p < 0,001$) und von $54,8 \pm 11,7$ msec auf $71,4 \pm 20,0$ msec ($p < 0,001$). Eine Schrittmacher-Implantation erfolgte nach $4,8 \pm 1,2$ Tagen bei 23 Patienten (46 %) aufgrund eines kompletten AV-Blocks bei 24 Patienten (12 %) und aufgrund eines AV-Blocks II.° bei 16 Patienten (8 %); während weitere 13 Patienten (26 %) aufgrund einer Kombination von neu aufgetretenem LSB mit deutlicher His-Ventrikel-Zeit-Verlängerung (HV-Verlängerung) einen Schrittmacher erhielten. Die hohe Rate an AV-Blocks I.° war vor allem durch eine Zunahme im HV-Intervall bedingt. Bei jedem Patienten wurde vor der perkutanen Klappenimplantation seitlich der rechtsventrikulären Elektrode ein 6Fquadripole-Elektrodenkatheter mit Ringelektroden (5 mm Interpole-Abstand) bis zum His-Bündel eingeführt. Im Falle eines Sinusrhythmus wurde ein 6F-quadripolarer-Elektrodenkatheter in den rechten Vorhof vorgeschoben, um ein bipolares Vorhofelektrogramm aufzuzeichnen. Auf diese Art und Weise konnten wir die Sinusknotenerholzeit (SNRT), die korrigierte Sinusknotenerholzeit (c-SNRT), die antegrade und retrograde effektive Refraktärzeit (ERP) sowie die intrakardiale Erregungsleitungszeiten (Atrium-His- und His-Ventrikel-Zeit; AH- und HV-Intervall) bewerten. Um Reizleitungsstörungen zu beurteilen, wurde ein EKG-Monitoring kontinuierlich über 7 Tage durchgeführt.

Die Analyse erfasste 22 Männer und 28 Frauen mit einem Durchschnittsalter von $81,5 \pm 6,8$ Jahren. Klinische Symptome waren Dyspnoe (56 %), Angina (42 %), Synkope (22 %) sowie Herzinsuffizienz (38 %) (Tabelle 1). Der logistische EuroSCORE für operative Einschätzung der Mortalität lag bei $23,0 \pm 17,5$ %. Der mittlere Druck über der Aortenklappe betrug $55,0 \pm 15,4$ mmHg mit einer Aortenklappenöffnungsfläche von $0,7 \pm 0,2$ cm², die durch Planimetrie während der transösophagealen Echokardiographie ermittelt wurde. Ein Sinusrhythmus wurde zu Beginn bei 39 (78 %), Vorhofflimmern bei 9 Patienten (18 %) dokumentiert. Fünf Patienten (10 %) hatten bereits wegen Bradyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern ($n = 3$, 6 %) und wegen eines sinuatrialen Blocks ($n = 2$, 4 %) einen Herzschrittmacher. Sieben Patienten (14 %) hatten einen AV-Block I.° vor Klappenimplantation, während sich im 7-Tage-Follow-up diese Zahl auf 22 Patienten (44 %) erhöhte ($p < 0,001$). Einen neu aufgetretenen AV-Block II.° entwickelten 4 Patienten (8 %) bei der Nachuntersuchung ($p < 0,001$). Ein Linksschenkelblock, bei einem Patienten (2 %) vor Klappenimplantation dokumentiert, war zum Zeitpunkt des postprozeduralen Elektrokardiogramms bei 20 Patienten (40 %) zu beobachten und stieg auf 27 (54 %) im 7-Tage-Follow-up ($p < 0,001$). Von den 22 Patienten mit dem AV-Block I.° ergaben sich bei der intrakardialen Messung 18 Fälle von HV-Verlängerung (13 Patienten mit einer Verlängerung um ≥ 75 ms und 5 Patienten mit einer Verlängerung bis zu 75 ms), während 8 Patienten eine AH-Verlängerung ohne Progression zum kompletten Block und somit keine Notwendigkeit eines permanenten Herzschrittmachers aufwiesen. Ebenso erhielten 5 Patienten mit einer HV-Verlängerung mit Werten weniger als 75 msec (2 Patienten mit zusätzlichem neuen LSB) keinen Herzschrittmacher und zeigten im Verlauf auch keine höhergradigen Reizleitungsstörungen.

4.6 Vergleich der Ergebnisse von Kohorte 1-30 mit 31-60

Wie bei jeder innovativen Methode gibt es auch bei der TAVI eine Lernkurve [17].

Diesen Sachverhalt haben wir untersucht, indem wir die Ergebnisse der 1. Kohorte (Patient 1-30) mit der 2. Kohorte (Patient 31-60) verglichen haben.

Hinsichtlich der Ausgangscharakteristik unterschieden sich die Kohorten in folgenden Punkten signifikant voneinander. Die Kohorte 2 war älter, hatte eine höhere Prävalenz von Diabetes mellitus und einer KHK mit sowohl vorausgegangenem Myokardinfarkt als auch einer PCI bzw. Bypass-Operation. Auch eine zerebrovaskuläre Insuffizienz war in der Kohorte 2 häufiger als in der Kohorte 1. Dies führte dazu, dass der EuroScore in der Kohorte 2 wesentlich höher ausfiel als in der Kohorte 1: $31,0 \pm 18,6$ versus $26,5 \pm 14,1$ (Tab. 11.1 und 11.2)

Trotz des erhöhten EuroScores zeigte sich eine Verbesserung der 30-Tage-Mortalität in der Kohorte 2: 2 Patienten (0,6 %) versus 7 Patienten (2,1 %) im Vergleich zu Kohorte 1 ($p = 0,07$) (Abb. 17).

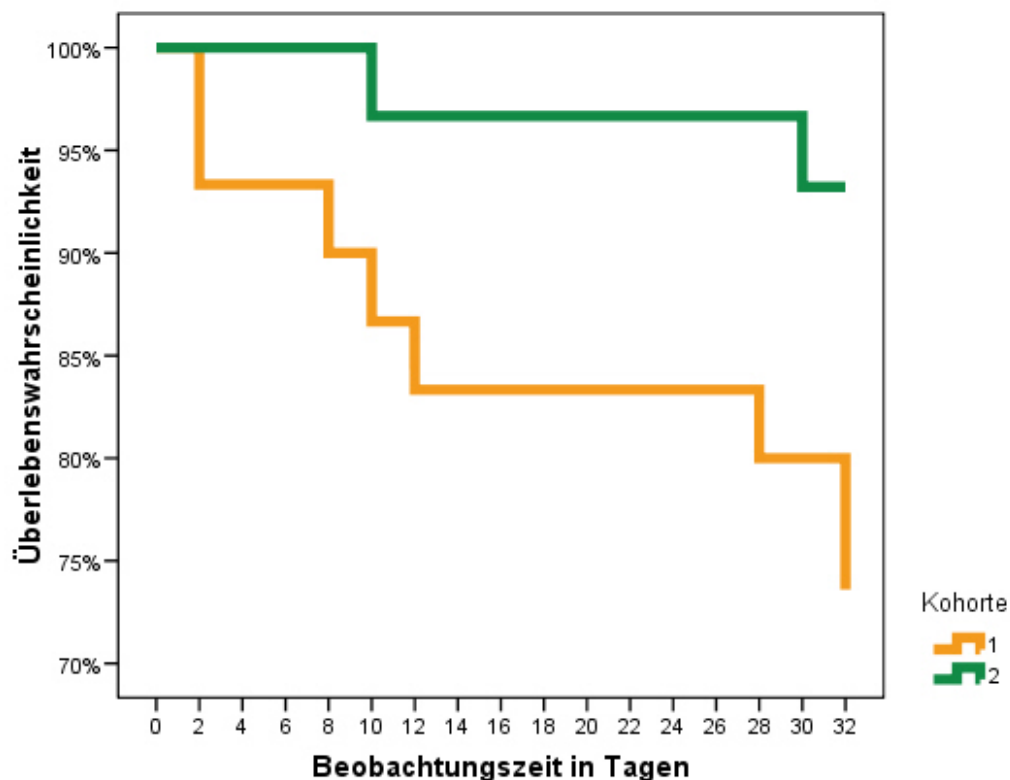


Abb. 17 Vergleich zwischen der ersten und der zweiten Patientenkohorte.

Es zeigte sich eine Reduktion der vaskulären Komplikationen und der neurologischen Ereignisse. Zusammenfassend konnten wir den Trend der Lernkurve in unserem Patientenkollektiv bestätigen.

Tab. 11.1 Vergleich der ersten und der zweiten Patientenkohorte hinsichtlich der Baseline-Charakteristika

Baseline-Charakteristika 1.			
	1. Kohorte aus 30 Patienten	2. Kohorte aus 30 Patienten	p-Wert
Alter	80,8 ± 8,2	82,1 ± 4,5	0,61
Weiblich	19 (63 %)	13 (43 %)	0,19
Hypertonie	26 (86,6 %)	30 (100 %)	0,11
pHT	22 (83,3 %)	21 (70 %)	1,00
KHK	19 (63 %)	23 (76,6 %)	0,39
PCI	14 (46,6 %)	16 (53,3 %)	0,79
Myokardinfarkt	5 (16,6 %)	7 (23,3 %)	0,75
Bypass	3 (10 %)	7 (23,3 %)	0,29
Niereninsuffizienz	16 (53,3 %)	18 (60 %)	0,79
D. m.	9 (30 %)	15 (50 %)	0,19
Zerebrovasculäre Insuffizienz	8 (26,6 %)	10 (33,3 %)	0,78
Karotis-TEA	4 (13,3 %)	1 (3,3 %)	0,35
Karotis-Stent	2 (6,6 %)	0	0,49
VHF	8 (26,6 %)	8 (26,6 %)	1,00
COPD GOLD III/IV	5 (16,7 %)	8 (26,7 %)	0,61
vorher kard. OP	4 (13,3 %)	7 (23,3 %)	0,51
MVR	1 (3,3%)	0	1,00
pAVK	4 (13,3 %)	2 (6,6 %)	0,67
perm. SM	4 (13,3 %)	9 (30 %)	0,46
Porzellanaorta	3 (10 %)	1 (3,3 %)	0,61
prior aortic surgery	1 (3,3 %)	2 (6,6 %)	0,49
chest Radiation	1 (3,3 %)	0	1,00
log. EuroScore	26,5 ± 14,1	31 ± 18,6	0,57
STS	23,4 ± 9,7	24,9 ± 10,5	0,7

Tab. 12.2 Vergleich der ersten und der zweiten Patientenkohorte hinsichtlich der Baseline-Charakteristika

Baseline-Charakteristika 2.		Symptomatik	
	1. Kohorte aus 30 Patienten	2. Kohorte aus 30 Patienten	p-Wert
Angina pectoris	13 (43,3 %)	11 (36,6 %)	0,79
akute Herzinsuff.	12 (40 %)	9 (30 %)	0,59
NYHA III	17 (56,6 %)	22 (83,3 %)	0,28
NYHA IV	12 (40 %)	8 (26,6 %)	0,42
NYHA II	0	0	1,00
NYHA I	1 (3,3 %)	0	1,00
Synkope	8 (26,6 %)	4 (13,3 %)	0,33

Tab. 13 Vergleich der ersten und der zweiten Patientenkohorten hinsichtlich der prozeduralen Ergebnisse

	1. Kohorte		2. Kohorte		p-Wert
Prozedurzeit	126±29	(76-181)	141.7±34.4	(104-276)	0.07
DL	14.84±6.44	(6,7-37)	15±5.75	(6-32.8)	0.51
KM	123.5±54.7	(60-320)	121±42.3	(45-200)	0.67
26 mm	19 (63.3%)		9 (30%)		
29 mm	11 (36.7%)		21(70%)		
Nachdilatation	15 (50%)		15 (50%)		1.00
Intubationsnarkose	12 (40%)		27 (90%)		0.001
Bradykardie	10 (33.3%)		5 (16.6%)		0.11
PM neu	15 (50%)		18 (60%)		0.60
AI I	23 (76.7%)		18 (60.3%)		0.17
AI I-II	2 (6.7%)		5 (16.6%)		0.21
AI II	1 (3.3%)		3 (10%)		0.30
CPR intraprozed.	3 (10%)		2 (6.6%)		0.93
intraproz. Tod	0		0		
30-d-Letalität	7 (23.3%)		2 (6.6%)		
neuroI.Ereignisse	3 (10%)		1 (3.3%)		0.61
Hämatom d. Aorta asc.	1 (3.3%)		0		1.00
Annulusruptur	1 (3.3%)		0		1.00
akutes Nierenversagen	2 (6.7%)		4 (13.3%)		0.67
Vask. Kompl.	8 (26.7%)		4 (13.3%)		0.33
Signifikante Blutung	3 (10%)		0		0.67
Pneumonie	3 (10%)		3 (10%)		1.00
IST	5.6±4.5		5±2,3		1.00
KH-Aufenthalt	12±6		10±7		0.97

6 Diskussion

4.1 Prognostische Implikationen

Bei einer hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose besteht aufgrund der hohen Letalität eine zwingende Indikation zum Aortenklappenersatz. Der chirurgische Aortenklappenersatz ist der Goldstandard, welcher eine Thorakotomie erfordert, die bei über 80jährigen mit einer 30-Tage-Mortalität von 8 % [76-78] und in Notfallszenarien sogar von 32 % assoziiert ist [27]. Die Operation an der Aortenklappe erfordert ein stillgelegtes und von Blut freies Herz, was mittels Herz-Lungen-Maschine erreicht wird. Dafür sind zum einen eine Kanülierung der A. ascendens sowie eine aortale Abklemmung notwendig, was wiederum mit der Gefahr der Ablösung von artherosklerotischen Plaques und nachfolgenden Embolien verbunden sein kann. Zum anderen sind Blutkontakt mit Fremdoberflächen (Schläuche, Oxygenator), Lungenparenchymminderperfusion und reduzierter systemischer Blutdruck zu beachten, die als Ursache für eine postoperative Organdysfunktion und systemische Entzündungsreaktion verantwortlich sein können. Auch Wundheilungsstörung und Sternuminstabilität durch Osteoporose gewinnen in dieser Altersgruppe an Bedeutung. Postoperative Komplikationen, aufgeführt in der Tabelle 13, die in bis zu 63,3 % der Fälle auftreten können, sind bei Hochrisikopatienten der Grund für alternative Verfahren [27, 57, 79].

Tab. 14 Komplikationen nach einem chirurgischen Aortenklappenersatz bei Hochrisikopatienten

Wesentliche postop. Komplikationen	in %
Tod	13
Insult	0,8 – 2
Myokardinfarkt	3,8 – 4
Arrhythmie	24 -31,2
respiratorische Insuffizienz, Beatmung >24h	21
Pneumonie	15
permanenter AV-Block	3,4 -5
Blutung	4
Hämodialyse	5 - 8,8
Infektion	5,6
Revision der Sternumwunde	1

Die oben genannte 30-Tage-Mortalität bei älteren Patienten mit einem chirurgischen Aortenklappenersatz von 8 % bezieht sich auf einen isolierten Eingriff an der Aortenklappe und steigt bei einem Kombinationseingriff mit einer Bypass-Operation auf bis zu 24 % (Tabelle 14). Daher wird ein Drittel der Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose aufgrund von Komorbidität als inoperabel eingestuft. Dabei gilt gerade bei älteren Menschen der Erhalt der Selbstständigkeit als wesentlicher Bestandteil der Lebensqualität. Die kürzlich publizierte randomisierte PARTNER-Studie der Kohorte B (inoperable Patienten) hat für dieses Kollektiv nicht nur eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität gezeigt, sondern bemerkenswerterweise auch eine eindeutige Reduktion der Gesamtsterblichkeit von 20 % [80].

Tab. 15 30-Tage-Letalität nach operativem Aortenklappenersatz und Kombinationseingriffen

Überlebensrate (%)				
Autor	Eingriff	> 80 Jahre	70-79 Jahre	60-69 Jahre
Trümmer [76]	AKE	5,7	7,3	2,5
	Bypass+AKE	9,7	11,4	7,3
Akins et al. [77]	AKE	7,6	-	-
Simiders [77]	AKE	-	6,2	-
Kohl [77]	AKE	9	-	-
Tarantini [78]	beides	-	76	56
Kohlha [27]	AKE	9	-	-
	Bypass+AKE	24	-	-

Das Ziel der endovaskulären Klappenimplantation besteht darin, die Stenose unter Vermeidung von Sternotomie und Kardioplegie zu beseitigen. Aus den Beobachtungen heraus eröffnet sich in spezialisierten Zentren derzeit ein breites Indikationsfeld für endovaskuläre Verfahren von Nottfällen bis hin zu elektiven Eingriffen, weil operative Verfahren mit hohen Komplikationsraten einhergehen, während es in spezialisierten Zentren gelingt, die 30-Tage-Mortalität dieser Patienten durch endovaskuläre Verfahren auf 5,9-12 % zu reduzieren (Tabelle 15).

Die in unserem Patientenkollektiv ermittelte 30-Tage-Mortalität von 15 % liegt etwas höher als in den publizierten Studien, jedoch deutlich niedriger als bei dem durch den EuroScore errechneten Wert (Durchschnitt 28 %). Der Vergleich der Mortalitätsrate mit dem EuroScore muss jedoch mit Vorsicht bewertet werden, da Studien existieren, die zeigen, dass die Mortalität überschätzt werden kann. Allerdings wäre hier zu betonen, dass unser Patientenkollektiv einen höheren Logistic Euroscore aufwies als in den Vergleichspopulationen, so dass die etwas höhere mittlere 30-Tage-Sterblichkeit womöglich durch eine strengere Patientenauswahl bedingt sein kann.

Ein weiterer interessanter Aspekt bezüglich der 30-Tage-Mortalität, der hier diskutiert werden muss, ist die Lernkurve. Obwohl der logistische Euro-Score in der zweiten Kohorte mit $31 \pm 18,6$ höher war als in der ersten Kohorte ($26,5 \pm 14,1$), lag die 30-Tage-Mortalität in der zweiten Kohorte mit 6,6 % (2 von 30 Patienten) deutlich niedriger als in der Kohorte 1 mit 23,3 % (7 von 30 Patienten). Der Nachweis der Lernkurve in unserer Gesamtkohorte macht deutlich, dass publizierte Daten zu harten Endpunkten wie Tod oder Schlaganfall bei innovativen Methoden im Kontext bewertet werden müssen und nicht als starre Marker betrachtet werden dürfen. Mit zunehmendem Fortschritt in der Materialentwicklung und der Implantationstechnologie werden voraussichtlich bessere Ergebnisse erzielt werden.

Die vergleichsweise höhere Rate an implantierten Schrittmachern könnte durch eine großzügigere Indikationsstellung erklärt werden.

Zusammenfassend befindet sich unsere Erfahrung mit der Implantation von perkutanen Aortenklappen im Einklang mit den Daten der Literatur (siehe den Vergleich in Tabelle 16).

Tab. 16 Ergebnisse nach perkutanem Aortenklappenersatz bei schwerer Aortenklappenstenose

Autor	Anzahl der > Pat.	Mittleres Alter	NYHA III/IV	Logistic EuroScore (%)	Erfolgsrate	30-Tage-Mortalität (%)	Vaskuläre Komplikat. (%)	PM-Implantation (%)	Myokardinfarkt (%)	Insult/TIA
Avanzas [81]	108	78,6	58,4	16	98,1	7,4	5,6	35,2	0,9	0
Grube et al [82]	86	82	83	21,7	88	12	-	-	-	10
Webb [83]	50	82	90	28	86	12	-	-	2	4
Bleiziffer [58]	234	81,1	96	21,6	98,7	11,2	10,6	-	-	-
Tamburino [84]	663	81	71,7	23	98	5,9	-	17,4	0	1,2
Herrmann [53]	102	81,5	-	23,1	91	10,8	-	33	-	2,9
Kahlert [28]	60	79,6	-	21,6	98	12	35	22	0	0
Uni Rostock	60	81,1	98	28,8	100	15	18,3	46	0	6,6

5.2 Postprozedurale vaskuläre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen stellen einen wichtigen Anteil der postinterventionellen Komplikationen dar und umfassen die Aortendissektion, die Gefäßruptur und das Misslingen des perkutanen Verschlusses am Zugangsgefäß. In unserem Patientenkollektiv handelte es sich um Komplikationen an der Arteria femoralis nach insuffizientem Prostarverschluss. In unserer Kohorte sind weder eine Aortendissektion noch eine Gefäßruptur aufgetreten.

Eine Einschränkung für den Einsatz von perkutanen Aortenklappen ist momentan ein zu kleiner Durchmesser des Zugangsgefäßes (Minstdurchmesser von Iliacalarterien von 6 mm notwendig).

In aktuellen Publikationen beträgt die Rate an vaskulären Komplikationen 5-35 % [58, 81, 85]. Als Ursache wird eine massive Arteriosklerose angesehen.

Um die Komplikationen, die tödlich sein können, zu vermeiden, hat eine sorgfältige Evaluation die oberste Priorität für die Patientenauswahl und den prozeduralen Erfolg. Die Femoralarterie muss sauber oberhalb der Bifurkation punktiert werden, nicht nur um das Verschlusssystem zu positionieren, sondern auch um eine endovaskuläre Reparatur im Falle einer Dissektion zu erlauben. Dieses gelingt am besten unter Durchleuchtungskontrolle. Der komplett perkutane Zugang über die Leistengefäße wird sichergestellt durch den Einsatz von Verschlusssystemen. In unserer Kohorte wurde ausschließlich das Prostarsystem (Abbott, USA) eingesetzt. Auch hier zeigte sich das Phänomen der Lernkurve. Lag die Komplikationsrate in der ersten Kohorte bei 26,6 % (8 von 30 Patienten), so konnte sie in der zweiten Kohorte mit 13,3 % (4 von 30 Patienten) signifikant reduziert werden ($p = 0,039$).

Mit der Optimierung von interventionellen Techniken und gutem Screening vor TAVI nimmt die Häufigkeit von großen vaskulären Komplikationen ab.

Unsere Daten verdeutlichen die Durchführbarkeit des kompletten perkutanen Zugangs in einer relativ großen Patientengruppe.

5.3 Postinterventionelle Schrittmacherimplantation

Aortenvitien an sich werden seit vielen Jahren mit Erkrankungen des kardialen Reizleitungssystems in Verbindung gebracht [75,86]. Sowohl Aortenstenose als auch Aortenklappeninsuffizienz sind mit verlängerter AV-Überleitung und AV-Blockierungen höheren Grades assoziiert [87-89].

Aufgrund der räumlichen Nähe der Aortenklappe zum AV-Knoten/His-Bündel ist ein AV-Block mit 6 % eine häufige Komplikation bei herkömmlichen chirurgischen Aortenklappenoperationen; ein neu aufgetretener LSB ist mit 18 % sogar noch häufiger [90]. Darüber hinaus ist die Entwicklung eines neuen LSB nach chirurgischem Aortenklappenersatz mit höheren Raten von komplettem AV-Block, Synkopen und plötzlichem Herzstillstand auf lange Sicht assoziiert [91]. Solche Reizleitungsstörungen sind vermutlich auf Débridement des verkalkten Annulus und eine dadurch bedingte Verletzung der kardialen Erregungsleitung zurückzuführen [91]. Die per-

kutane Aortenklappenimplantation stellt eine neue Alternative zum herkömmlichen chirurgischen Klappenersatz dar, so dass nur wenige Daten über die Häufigkeit von Reizleitungsstörungen nach Klappenimplantation existieren. Die Inzidenz der permanenten Schrittmacher-Implantation nach TAVI ist mit 20 % bis 30 % angegeben, ein neuer Linksschenkelblock in 50 % bis 70 % der Fälle [92,93]. Scheinman et al. haben gezeigt, dass Patienten mit einem HV-Intervall größer als 100 ms ein höheres Risiko haben, einen kompletten AV-Block zu entwickeln [94]. Daher sollte die Möglichkeit des Fortschreitens des Linksschenkelblocks zum kompletten AV-Block immer berücksichtigt werden [95]. Dies ist der Grund für die großzügige Implantation von Herzschrittmachern bei 46 % unserer TAVI-Patienten. Dieser liberale Ansatz mag strittig sein, aber bei älteren Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen wird eine präventive Schrittmacherimplantation durch die Leitlinienempfehlung unterstützt [96].

Kardiale Reizleitungsstörungen wurden bei den früheren Erfahrungen mit CoreValve-Implantation beschrieben und erfordern deshalb eine engmaschige EKG-Überwachung für mindestens eine Woche.

Durch die anatomische Nähe des Reizleitungssystems zum Aortenklappenannulus besteht ein Risiko, in bis zu 6,5 % der Fälle, auch nach konventionellem chirurgischem Aortenklappenersatz Reizleitungsstörungen zu entwickeln [90]. Erste Erfahrungen mit TAVI bezeugen einen kompletten AV-Block und Schrittmacherpflichtigkeit in 5,7 % bis 35 % [85, 92, 97]. Somit entspricht unsere Rate an Schrittmacherimplantationen mit 46 % der gegenwärtigen Studienlage [98]. Es wäre sinnvoll, die Prädiktoren für eine spätere PM-Implantation zu beachten, um die potenzielle Notwendigkeit und Dauer der postoperativen Überwachung festzulegen. Wir untersuchten sowohl die Häufigkeit als auch die Charakteristika von Reizleitungsstörungen periinterventionell im Oberflächen- und intrakardialen EKG. Eine Schrittmacher-Indikation war im Falle eines kompletten AV-Blockes, AV-Blockes II.° und bei neu aufgetretenem Linksschenkelblock in Kombination mit HV-Verlängerung um ≥ 75 msec angezeigt. Zurzeit werden noch technische Strategien untersucht, um Verletzungen der Reizleitung von TAVI mit dem CoreValve-ReValving-System zu reduzieren; beispielsweise durch die Begrenzung der Tiefe der Klappe im linksventrikulären Ausflusstrakt oder durch die Reduktion der Pre- und Post-Implantation-Ballonvalvuloplastien auf ein Minimum. Zusätzlich sollte man die Prothese nur ein paar Millimeter unterhalb des Aortenannulus platzieren, um die Auswirkungen auf das Septum zu vermeiden.

5.4 Zerebrovaskuläre Ereignisse

Das Problem für zerebrovaskuläre Ereignisse bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Aortenstenose ist bereits aus der Ära der Ballonvalvuloplastie wie auch aus der Chirurgie bekannt. Das Risiko eines perioperativen zerebrovaskulären Ereignisses für Patienten im Alter von ≥ 80 Jahren bei einem Aortenklappenersatz bzw. einem kombinierten Eingriff aus Bypass-Operation und Aortenklappenersatz liegt zwischen 10-15 % [82]. Die Komplikationsrate liegt in

unserer Studie mit 6,6 % deutlich darunter und ist vergleichbar mit interventionellen Daten aus anderen kleineren und größeren Studien. Allerdings sind weitere Fortschritte sicherlich notwendig, um diese embolischen Ereignisse während des perkutanen Aortenklappenersatzes ausreichend zu verhindern. Ob diese Ereignisse durch Thromben oder Plaques an der nativen Klappe, an der aufsteigenden Aorta bzw. dem Aortenbogen oder vielleicht durch Luftembolien verursacht werden, ist derzeit unklar. Denkbar wäre sicherlich beides. Sorgfältige Vorbereitung der Instrumente, optimale Positionierung der Klappe ohne langwierige Platzierungsmanöver innerhalb der nativen Klappe sowie eine ausreichende Thrombozytenaggregationshemmung sind zwingend erforderlich, um die Inzidenz von embolischen Ereignissen zu reduzieren.

5.5 Innovationen und Limitationen

Die weltweit gesammelten Erfahrungen bezüglich der perkutanen Aortenklappenimplantation bei schwerer Aortenklappenstenose belegen ein innovatives Potential dieser Behandlungsalternative.

Mit Abnahme des Durchmessers des Zugangssystems entfällt die Notwendigkeit für Herunterstützungssysteme, Vollnarkose und chirurgischen Zugang. Das ermöglicht die Behandlung von Hochrisiko-Kandidaten mit schwerer AST. So gibt es zum Beispiel einen Bericht von Grube et al., der einen Vergleich zwischen der ersten, zweiten und dritten Generation von CoreValve mit entsprechenden Zugängen von 25, 21 und 18 French beschreibt und bereits durch die Anwendung von kleineren Schleusen eine bedeutende Reduktion der Schlaganfallrate nachweisen konnte [99].

Weiterhin können Fortschritte bei den hergestellten Modellen und der Klappenverarbeitung zu reponiblen, wieder herausnehmbaren und haltbaren Klappen führen sowie eine breitere Palette an Klappenprothesen bieten. Darüber hinaus könnte die verbesserte Bildgebung, wie beispielsweise eine Online-3D-Rekonstruktion und -Stereotaxis, die Klappenplatzierung erleichtern.

Ein viel versprechendes Konzept ist die Valve-in-valve-Implantation. Im Falle der Aortenklappenstenose nach bereits erfolgtem biologischen Klappenersatz in der Vergangenheit ermöglicht diese Intervention die Verhinderung einer Reoperation. Der Einsatz endovaskulärer Techniken bei diesen Patienten verlangt besondere Aufmerksamkeit, da diese Subgruppe ein besonders hohes OP-Risiko aufweist.

Natürlich werden auch Limitationen des Verfahrens aufgezeigt. Diese Technik bleibt eine Herausforderung, insbesondere im Hinblick auf Gefäßzugang, Klappen-Dimensionierung und -Positionierung. Die wichtigsten Anliegen in Bezug auf die Sicherheit sind folgende:

- Reduktion der vaskulären Komplikationen beim transfemoralem Zugang, z. B. mit kleineren Modellen
- Reduktion der Insultrate

- Erforschung der langfristigen Folgen des paravalvulären Lecks, auch wenn nur leichte bis mäßige Regurgitationen beobachtet werden, welche kurzfristig als klinisch nicht signifikant eingestuft werden.
- Reduktion des AV-Blocks sowie genaue Ermittlung seiner Häufigkeit, des Zeitpunktes des Auftretens und der Prädiktoren

Kurzfristige klinische Ergebnisse, beschränkt auf 2-3 Jahre Nachbeobachtung, sind ermutigend. Jedoch bleibt die langfristige Haltbarkeit dieser Bioprothesen die zentrale Frage. Aus diesen Gründen kommen momentan für die perkutane Aortenklappenimplantation nur Hochrisiko-Patienten mit Aortenstenose in Frage. Weitere Studien sind erforderlich, um die Eignung der Prozedur für die Patienten zu belegen, die ansonsten gute Kandidaten für einen chirurgischen Aortenklappenersatz wären, und für solche, bei denen die Aorteninsuffizienz prävalierend ist. Die relativ kurzen Follow-up-Perioden und kleinen Fallzahlen können derzeit auch keine Aussagen bezüglich seltener Komplikationen (z.B. Klappenprothesenthrombose oder -endokarditis) oder Komplikationen, die längerfristig auftreten könnten (z.B. strukturelle Dysfunktion), treffen [100].

7 Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das infolge des demographischen Wandels und der Verfügbarkeit moderner Diagnoseverfahren in den letzten Jahrzehnten häufiger diagnostiziert wurde. Die operative Behandlung der symptomatischen Aortenklappenstenose ist nach wie vor der Goldstandard.

Im Gegensatz zu den exzellenten chirurgischen Ergebnissen bei elektivem Aortenklappenersatz mit 30-Tage-Mortalität unter 4 % [53] sind die Ergebnisse des perkutanen Klappenersatzes auf den ersten Blick noch deutlich schlechter. Diese oft zitierte Prozentzahl gilt jedoch nur für junge Patienten. In einer Studie der National Medicare Database lag bei den über 65-jährigen Patienten die durchschnittliche Mortalität zwischen 8,8 % und 13,0 % [53]. Und gar nicht betrachtet wurde hier ein nicht operables Drittel der Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose. Diese Tatsache unterstreicht den Bedarf an alternativen Therapieoptionen und deren Evaluation, weshalb wir unsere ersten Erfahrungen mit der perkutanen Klappenimplantation retrospektiv analysierten, um die Fragen der Sicherheit und Durchführbarkeit sowie der Komplikationen zu beleuchten.

Als Alternative zum chirurgischen Vorgehen für inoperable bzw. Hochrisikopatienten hat sich in den letzten Jahren die interventionelle Therapie mit der Platzierung von Aortenklappenprothesen durchgesetzt. Dabei wird das Konzept verfolgt, die native Klappe in situ zu belassen und die Aortenklappenfunktion durch eine neue, biologische, in einem Stent befestigte Klappe zu übernehmen. In Anbetracht der steigenden Inzidenz der symptomatischen Aortenklappenstenose sollte an Zentren der Maximalversorgung eine klare Strategie zur Therapie dieser Erkrankungen etabliert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Resultate der perkutanen Aortenklappenimplantation bei 60 konsekutiven Patienten analysiert. Die überwiegend multimorbiden Patienten wurden aufgrund klassischer OP-Indikationen im Zeitraum Januar 2007 bis Februar 2008 in der Universitätsklinik in Rostock behandelt. Die Platzierung des aortenklappentragenden Stents konnte bei allen Patienten technisch realisiert werden, die 30-Tage-Mortalität betrug 15 %. Die zerebrale Insultrate lag bei 6,6 %. Die Implantation eines permanenten Schrittmachers war bei insgesamt 46 % der Patienten notwendig. Kardiale Reizleitungsstörungen wurden nach TAVI oft beobachtet und mussten zumindest in der ersten Woche nach der Implantation streng überwacht werden. Die Indikation für einen Schrittmacher in unserer Patientenpopulation stellten wir eher großzügig, bereits bei Kombination eines neu aufgetretenen Linksschenkelblocks mit einer Zunahme der AV-Überleitungszeit, vor allem des HV-Intervalls. Weitere Auswertungen mit Langzeit-Follow-up sind erforderlich, um eine mögliche zeitliche Entwicklung dieser Reizleitungsstörungen sowie das Fortschreiten der Kombination von neu aufgetretenem Linksschenkelblock mit einer Zunahme der AV-Überleitungszeit zu analysieren.

Insgesamt waren bei 18,3 % der Patienten zusätzliche chirurgische Eingriffe an dem Zugangsgefäß erforderlich.

Die ersten Erfahrungen zeigen, dass die perkutane Aortenklappenprothese nach Implantation eine sofortige und anhaltende Verbesserung der Klappentätigkeit und nachfolgend längerfristig eine Verbesserung der Pumpfunktion und vor allem eine Linderung der Symptomatik ermöglicht. Retrospektive Auswertungen von mehr als 1000 Patienten über 3 Jahre, die eine perkutane Aortenklappe erhielten, zeigen: postinterventionelle Klappendislokationen sowie prothesenassoziierte Spät komplikationen sind jenseits von 30 Tagen nicht beobachtet worden, und die Klappenfunktion blieb über diesen Zeitraum intakt [101]. Die vergleichsweise geringe Invasivität ohne Brustkorberöffnung begünstigt darüber hinaus eine schnelle Genesung der Patienten. Eine inzwischen begonnene internationale Folge-Studie, an der neben dem HELIOS Klinikum Siegburg noch Zentren in Leipzig, Holland, Belgien und Kanada teilnehmen, wird bald weitere wichtige Erkenntnisse zur Effizienz dieser vielversprechenden Technik liefern. Die engen Einschlusskriterien hinsichtlich vorausgesetzter Patientencharakteristika sowie morphologischer Gegebenheiten limitieren jedoch aktuell noch die Zahl potentiell geeigneter Patienten, welche dieser interventionellen Therapieoption zugeführt werden können. Neue Prothesengenerationen werden derzeit entwickelt. Bestätigen sich die positiven ersten Ergebnisse in den Folge-Studien, so steht mit der interventionellen Technik der Klappenimplantation eine neue Therapieoption zur Verfügung, welche insbesondere bei operativen Hochrisikopatienten eine vielversprechende Alternative darstellt. In erfahrenen Händen weist der perkutane Aortenklappenersatz mit dem CoreValve-System für ausgewählte Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose eine hohe Erfolgsrate mit niedriger periprozeduraler Mortalität sowie bemerkenswerter klinischer und hämodynamischer Verbesserung auf, die über die bis jetzt beobachtete Zeit von 3 Jahren hinweg erhalten bleibt.

8 Thesen

1. Von den Herzklappenfehlern ist der häufigste mit 43 % die erworbene degenerative kalzifizierte Aortenklappenstenose, deren Spontanverlauf durch eine hohe Letalität gekennzeichnet ist. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz deutlich.
2. Bei der Aortenklappenstenose entwickelt sich durch die kontinuierliche Druckbelastung eine Myokardhypertrophie mit daraus resultierendem erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf, Minimierung der Koronarperfusion sowie Abnahme des HZV und entsprechenden Beschwerden.
3. Angesichts der multiplen Komorbiditäten bei vielen älteren Patienten wird ca. ein Drittel der Patienten von einem operativen Eingriff ausgeschlossen.
4. Durch die Entwicklung der perkutan transluminal implantierbaren Klappen-Prothese ist prinzipiell seit 2002 die endovaskuläre Implantation der Aortenklappen möglich geworden.
5. Die interventionelle Therapie verfolgt das Ziel, eine funktionsfähige Klappe an die Aortenklappenposition zu bringen und dem Patienten einen offenen chirurgischen Eingriff zu ersparen.
6. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie anhand von ersten 60 Patienten mit TAVI belegen, dass die Implantation von perkutanen Aortenklappen ein sicheres und effektives Verfahren darstellt.
7. Die im Gesamtkollektiv beobachtete 30-Tage-Mortalität von 15 % ist niedriger als die über STS und EuroScore errechnete Mortalität.
8. Zu den nennenswerten Komplikationen gehören vaskuläre Komplikationen, zerebrovaskuläre Ereignisse sowie das Auftreten von Reizleitungsstörungen, die sich jedoch durch ein erfahrenes Team sowie sich immer weiter entwickelnden Methoden des perkutanen Klappenersatzes reduzieren lassen.
9. Neuere Studien verdeutlichen das Potential dieses minimalinvasiven Therapieansatzes zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse.

9 Literaturverzeichnis

1. Bayer MF. *Acute pulmonary edema due to stress cardiomyopathy in a patient with aortic stenosis: a case report.* Cases J 2009; 2: 9128.
2. Kaden JJ. *Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose.* Herz 2006;31:620-8.
3. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study.* J Am Coll Cardiol.1997;29:630–634.
4. Al-Attar N, Nataf P. *Development of Aortic Valve Implantation.* Herz 2009;34:367-73.
5. Koos R, Brandenburg V, Ketteler M et al. *Prävalenz und Pathogenese von Aortenklappenkalzifikationen.* Herz 2006; 31:629-34.
6. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study.* J Am Coll Cardiol 1997;29:630-634.
7. Talano JV, Melek B. *Aortic stenosis.* Medicine Journal 2002; 3:12.
8. Kohl P, Kerzmann A, Lahaye L et al. *Cardiac surgery in octogenarians; perioperative outcome and long-term results.* Eur Heart J 2001;22:1235-43.
9. Elmariah S, Mohler ER 3rd. *The Pathogenesis and Treatment of the Valvulopathy of Aortic Stenosis: Beyond the SEAS.* Curr Cardiol Rep. 2010;12(2):125-32.
10. Sievers HH. *Prosthetic aortic valve replacement.* J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129(5):961-5.
11. Schoen FJ. *Update on function, disease, repair, and replacement of aortic valve.* Cardiovascular Pathology 2005;14:189-194.
12. Yacoub MH, Cohn LH. *Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: Part I.* Circulation. 2004 Mar 2;109(8):942-50.
13. Christena T, Lercha R, Trindadea PT. *Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose* Schweiz Med Forum 2006;6:626–632.
14. Shlipak MG, Katz R et al. *Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).* Am J Kidney Dis. 2007;50:412–420.
15. Katz R, Wong ND, Kronmal R et al. *Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.* Circulation 2006;113:2113–2119.

16. Rajamannan NM. *Calcific aortic stenosis: lessons learned from experimental and clinical studies*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:162–168.
17. Wendt D, Eggebrecht H, Kahlert P. *Erfahrungen und Lernkurve mit der transapikalen Aortenklappenimplantation*. *Herz* 2009;34:388-97.
18. O'Brien KD. *Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1721–1728.
19. Baumgartner H. *Asymptomatische Aortenstenose Wann soll man operieren? Wann kann man zuwarten?* *Herz* 2006;31:664–9.
20. Blase A, Carabello M.D. *Aortic Stenosis*. *N Engl J Med* 2002;346:677-682.
21. Horstkotte D, Hering D, Kleikamp G et al. *Aortenklappenstenose im Senium: Diagnostik und therapeutische Strategien*. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:741-46.
22. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. *Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J* 2007;28:230-68.
23. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons*. *Circulation* 2006;114:e84-e231.
24. Frank S, Johnson A, Ross JJr. *Natural history of valvular aortic stenosis*. *Br. Heart J* 1973;35:41-6.
25. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC et al. *Clinical Profile and Natural History of 453 Nonsurgically Managed Patients With Severe Aortic Stenosis*. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2111-2115.
26. Franke A, Kühl HP. *Diagnose und Schweregradbeurteilung bei Aortenklappenstenose*. *Herz* 2006; 31:644-9.
27. Kolh P, Kerzmann A, Honore C et al. *Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:600-606.
28. Erz, Lambertz. *Wie berechnet man Aortenklappenstenose*. *DMW* 2001;47:126-7.
29. Bonow R, Carabello B, Chatterjee K et al. *ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular*

- Heart Disease) Developed in Collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2006; 48: e1-148.*
30. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. *Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. Circulation 2003;107(14):1884-90.*
 31. Weber M, Arnold R, Rau M, et al. *Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. Am J Cardiol 2004;94(6):740-5.*
 32. Weber M, Hamm C. *Biomarker zur Abschätzung des Schweregrades der Aortenklappenstenose. Herz 2006;31:658-63.*
 33. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, et al. *Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. Circulation 1989;79(4):744-55.*
 34. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, et al. *Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. Circulation 2009 18;120(7):577-84.*
 35. Gaasch WH, Delorey DE, St John Sutton MG, et al. *Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure. Am J Cardiol 2008;102(4):459-62.*
 36. Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA et al. *Insights into degenerative aortic valve disease. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1205–1213.*
 37. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL et al. *Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2007;49:554–561.*
 38. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ et al. *A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl J Med. 2005;352:2389–2397.*
 39. Rosseb AB, Pedersen TR, Boman K et al. *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008;359:1343–1356.*
 40. Mohty D, Pibarot P, Despres JP et al. *Age-related differences in the pathogenesis of calcific aortic stenosis: the potential role of resistin. Int J Cardiol. 2010;142:126-132.*
 41. Antonini-Canterin F, Hirsu M, Popescu BA et al. *Stage-related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis. Am J Cardiol. 2008;102: 738–742.*
 42. Choi BG, Vilahur G, Yadegar D et al. *The role of high-density lipoprotein cholesterol in the prevention and possible treatment of cardiovascular diseases. Curr Mol Med. 2006;6:571–587.*
 43. Corrado A, Santoro N, Cantatore FP. *Extra-skeletal effects of bisphosphonates. Joint Bone Spine. 2007;74:32–38.*

-
44. Adami S, Braga V, Guidi G et al. *Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol.* J Bone Miner Res. 2000;15:599–604.
 45. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C et al. *Changes in serum HDL and LDL cholesterol in patients with Paget's bone disease treated with pamidronate.* Bone. 2003;32:15–19.
 46. Price PA, Faus SA, Williamson MK. *Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:817–824.
 47. Poon M, Badimon JJ, Fuster V. *Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality.* Lancet. 2002;359:619–622.
 48. Wessely R, Schomig A, Kastrati A. *Sirolimus and Paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: similar but different.* J Am Coll Cardiol. 2006;47:708–714.
 49. Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. *Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis.* J Am Coll Cardiol. 1994;24 :1664–1671.
 50. Spargias K, Milewski K, Debinski M et al. *Drug delivery at the aortic valve tissues of healthy domestic pigs with a Paclitaxel-eluting valvuloplasty balloon.* J Interv Cardiol. 2009;22:291–298.
 51. Kleikamp G, Maleszka A, Zittermann A et al. *Standardtherapie der Aortenklappenstenose. Indikation und Ergebnisse.* Herz 2006;31:670–5.
 52. Bechtel JF, Erasmi AW, Misfeld M et al. *Rekonstruktive Aortenklappenchirurgie: Ross-, David- und Yacoub-Verfahren.* Herz 2006;31:413–22.
 53. Herrmann HC. *Transcatheter aortic valve implantation: past, present, and future.* Circ Cardiovasc Interv. 2008;1(3):159-60.
 54. Lung B, et al. *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular disease.* Eur Heart J 2003;24:1231-43.
 55. Carnero-Alcázar M, Reguillo-Lacruz F, Alswies A et al. *Short- and mid-term results for aortic valve replacement in octogenarians.* CardioVasc and Thorac Surg 2010;10:549-554.
 56. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, et al. *Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study.* Circulation.2006;114(15):1616-24.

-
57. Chiappini B, et al. *Outcome after aortic valve replacement in octogenarians*. Ann Thorac Surg 2004;78(1):85-9.
 58. Bleiziffer S, Bauernschmitt R, Ruge H et al. *Kathetergestützte Aortenklappenimplantation aus chirurgischer Sicht*. Herz 2009;34:374–80.
 59. Ussia GP, Capodanno D, Barbanti M et al. *Balloon aortic valvuloplasty for severe aortic stenosis as a bridge to high-risk transcatheter aortic valve implantation*. J Invasive Cardiol. 2010;22(4):161-6.
 60. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW et al. *Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis*. Circulation 1994;89:642-650.
 61. Bleiziffer S, Ruge R, Mazzitelli D et al. *Results of percutaneous and transapical transcatheter aortic valve implantation performed by a surgical team*. Eur J Cardiothorac Surg 2009;35:615-621.
 62. Hassan WM. *Transcatheter percutaneous aortic valve implantation: The dream has become a reality* Ann Saudi Med. 2010; 30(3):183-186.
 63. Davies H. *Catheter mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency*. Lancet 1965;1:250.
 64. Mouloupoulos SD, Anthopoulos L, Stamatelopoulos S et al. *Catheter-mounted aortic valves*. Ann Thorac Surg 1971;11:423-30.
 65. Phillips SJ, Ciborski M, Freed PS et al. *A temporary catheter-tip aortic valve: hemodynamic effects on experimental acute aortic insufficiency*. Ann Thorac Surg 1976;21:134-7.
 66. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. *Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricular to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction*. Lancet 2000;356:1403–5.
 67. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. *Percutaneous transcatheter implantation of on aortic valve prosthesis for cardiac aortic stenosis: first human case description*. Circulation 2002;106:3006-8.
 68. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C et al. *Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis*. JACC 2004;43(4):698-703.
 69. Grube E, Laborde JC, Zickmann B et al. *First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis*. Catheter Cardiovasc Interv. 2005;66(4):465-9.

-
70. Palta S, Pai AM, Gill KS, et al. *New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention.* Circulation 2000;101:2497–2502.
 71. Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M. *Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve.* Circulation 2002;105:2660-5.
 72. Sack S, Schofer J. *Die kathetergestützte Implantation einer Aortenklappenprothese.* Herz 2009;34:357-66.
 73. Grube E, Gerckens U, Buellesfeld L. *Perkutaner Aortenklappenersatz.* Herz 2006;31:694-7.
 74. Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR et al. *Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors.* Ann Thorac Surg. 2008;85:108–112.
 75. Khawaja MZ, Rajani R, Cook A et al. *Permanent Pacemaker Insertion After CoreValve Transcatheter Aortic Valve Implantation. Incidence and Contributing Factors.* Circulation 2011; 123: 951-960.
 76. Trummer G, Beyersdorf F. *Herzchirurgische Eingriffe beim älteren Patienten.* Dtsch Med Wochenschr 2005;130:731-4.
 77. Kolh P, Lahaye L, Gerard P et al. *Aortic valve replacement in the octogenarians: perioperative outcome and clinical follow-up.* Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:68-73.
 78. Tarantini G, Buja P, Scognamiglio R et al. *Aortic valve replacement in severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction: determinants of cardiac mortality and ventricular function recovery.* Eur J Cardiothorac Surg 2003;24:879-885.
 79. Collart F, Feier H, Kerbaul F et al. *Valvular surgery in octogenarians: operative risks factors, evaluation of Euroscore and long term results.* Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:276-280.
 80. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. *Transcatheter Aortic-Valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery.* The New England Journal of Medicine 2010;363:1597-1607.
 81. Avanzas P, Muñoz-García AJ, Segura J et al. *Percutaneous Implantation of the CoreValve® Self-Expanding Aortic Valve Prosthesis in Patients with Severe Aortic Stenosis: Early Experience in Spain* Rev. Esp Cardiol.2010; 63(2):141-8.
 82. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L et al. *Percutaneous Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis in High-Risk Patients Using the Second- and Current Third-Generation Self-Expanding CoreValve Prosthesis. Device Success and 30-Day Clinical Outcome.* J Am Coll Cardiol, 2007; 50:69-76.

-
83. Webb JG, Pasupati S, Humphries K et al. *Percutaneous Transarterial Aortic Valve Replacement in Selected High-Risk Patients With Aortic Stenosis*. *Circulation* 2007; 116: 755-763.
 84. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. *Valve Implantation in 663 Patients With Severe Aortic Stenosis. Incidence and Predictors of Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Implantation*. *Circulation* 2011, 123:299-308.
 85. Kahlert P, Al-Rashid F, Weber M et al. *Vascular Access Site Complications after Percutaneous Transfemoral Aortic Valve Implantation*. *Herz* 2009; 34:398–408.
 86. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patient*. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816-822.
 87. Webb JG, Pasupati S, Achtem L. et al. *Rapid pacing to facilitate transcatheter prosthetic heart valve implantation*. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:199-204.
 88. Yater WM, Cornell VH. Heart block due to calcareous lesions of the bundle of His. *Ann Int Med* 1935;8:777.
 89. Ablaza SG, Blanco G, Maranhao V, et al. *Calcific aortic valvular disease associated with complete heart block. Case reports of successful correction*. *Dis Chest* 1968;54(5):457-60.
 90. El-Khally Z, Thibault B, Stainloae C et al. *Prognostic significance of newly accquired bundle branch block after aortic valve replacement*. *Am J Cardiol* 2004;94:1008-11.
 91. Schwartz LS, Goldfischer J, Sprague GJ. et al. *Syncope and sudden death in aortic stenosis*. *Am J Cardiol* 1969 May;23(5):647-58.
 92. Sinhal A, Altweg L, Pasupati S. et al. *Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation*. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008;1:305-9.
 93. Friedman HS, Zaman Q, Haft JI, et al. *Assessment of atrioventricular conduction in aortic valve disease*. *Br Heart J* 1978;40(8):911-7.
 94. Scheinman MM, Peters RW, Modin G, et al. *Prognostic value of infranodal conduction time in patients with chronic bundle branch block*. *Circulation* 1977 Aug;56(2):240-4.
 95. Marcheix B, Lamarche Y, Berry C, et al. *Surgical aspects of endovascular retrograde implantation of the aortic CoreValve bioprosthesis in high-risk older patients with severe symptomatic aortic stenosis*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 Nov;134(5):1150-6.
 96. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. *ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines dor Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writ-*

- ing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J AM Coll Cardiol 2008;51:e1-62.*
97. Zahn R, Gerckens U, Grube E et al. *German Transcatheter Aortic Valve Intervention-Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. Eur Heart J 2011;32:198-204.*
98. Akin I, Kische S, Schneider H, Liebold A, Ortak J, Bänsch D, Rehders TC, Thiele O, Schneider R, Krenz H, Chatterjee T, Nienaber CA, Ince H. *Surface and intracardiac ECG for discriminating conduction disorders after CoreValve implantation. Clinical Research in Cardiology 2012;101:357-364.*
99. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R et al. *Progress and Current Status of Percutaneous Aortic Valve Replacement: Results of Three Device Generations of the CoreValve Revalving System Circulation. Cardiovascular Interventions 2008;1:167-175.*
100. Piazza N, van Mieghem N, Tzikas A et al. *Interpreting the current data on transcatheter aortic valve implantation: a difficult task. European Heart Journal Supplements (2010) 12 (Supplement E), E41–E45.*
101. Grube E, Buellesfeld L. *Chirurgie versus Intervention bei Aortenklappenfehler: pro Intervention. Dtsch Med Wochenschr 2008;133:2021.*

10 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. H. Ince für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und die zahlreichen hilfreichen und kritischen Ratschläge und Hinweise bei der Bearbeitung dieses Themas. Ebenso gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. S. Kische und PD Dr. med. I. Akin, die mit mir gemeinsam die Datensammlung aufgebaut haben und die mir auch bei der Auswertung sehr hilfreich und motivierend zur Seite standen.

Ich danke meinen Eltern für ihre allgegenwärtige Unterstützung während meines gesamten Studiums, für ihre stets aufmunternden Worte und ihre Rückenstärkung in vielen wichtigen Situationen meines bisherigen Lebens.

Ich danke Herrn Dr. med. M. Krüger, Frau Sabine Dimova und Desiree Dräger, die trotz ihrer Arbeit unter hohem zeitlichem Aufwand diese Arbeit Korrektur gelesen haben.

Für die Hilfestellung bei der Formatierung dieser Arbeit gilt mein Dank ebenfalls Dr. med. M. Krüger und Desiree Dräger.

11 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst, die benutzte Literatur sowie Hilfsmittel vollständig erwähnt habe und die Dissertation noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt wurde. Diese Dissertation stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Sofern fremde Abbildungen als Illustrationen kopiert wurden, ist dies als Quelle und im Literaturverzeichnis angegeben.