

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Ardawan J. Rastan

Im Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg

Philipps-Universität Marburg

**Entwicklung der transapikalen Transkatheter-  
Aortenklappenimplantation am Universitätsklinikum Marburg  
unter besonderer Berücksichtigung von Zeit und Klappentyp**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Florian Günther Doldi aus Krefeld

Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 21.09.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Rainer Moosdorf

Korreferent: Prof. Dr. Bernd Noll

## **Widmung**

Ich widme diese Arbeit meiner Familie.

## Inhalt

<b>1 Einleitung</b> .....	5
1.1 Die Aortenklappenstenose.....	5
1.1.1 Anatomie und Definition.....	5
1.1.2 Epidemiologie.....	5
1.1.3 Ätiologie.....	6
1.1.3.1 Degenerativ-kalzifizierende Aortenklappenstenose.....	6
1.1.3.2 Rheumatische Aortenklappenstenose.....	6
1.1.3.3 Kongenitale Aortenklappenstenose.....	6
1.2 Klassifikation.....	7
1.3 Pathophysiologie.....	8
1.4 Symptomatik.....	9
1.5 Diagnostik.....	10
1.5.1 Non-Invasive Diagnostik.....	10
1.5.2 Invasive Diagnostik.....	12
1.6 Therapie.....	14
1.6.1 Medikamentöse Therapie.....	14
1.6.2 Konventioneller Aortenklappenersatz (AKE) .....	15
1.6.3 Ballonaortoavuloplastie (BAV) .....	15
1.6.4 Perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI) .....	16
1.6.4.1 Die aktuelle Studienbasierte Evidenzlage zur TAVI.....	16
1.7 Hypothese.....	17
<b>2.0 Material und Methoden</b> .....	19
2.1 Patienten.....	19
2.2 Angaben zu Klappen und Verfahren.....	19
2.2.1 Angaben zu den Klappenprothesen.....	19
2.2.2 Verfahren.....	21

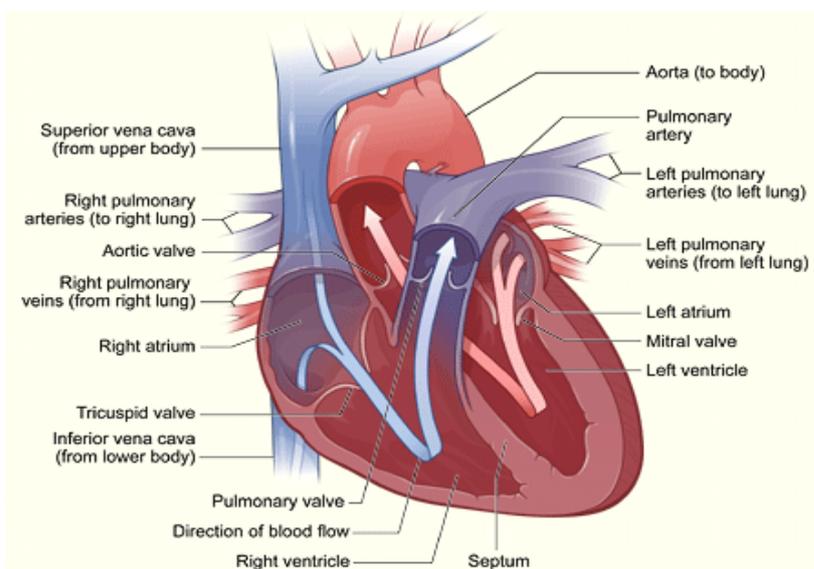
2.2.2.1 Präoperativ.....	21
2.2.2.2 Operationsverfahren.....	21
2.2.2.3 Postoperativ.....	25
2.3 Statistische Auswertung.....	25
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
3.1 Patientenkollektiv.....	26
3.1.1 Gruppenaufteilung.....	26
3.2 Demographische Daten.....	28
3.3 Vergleich der Komplikationen in der Zeitperiode.....	30
3.4 Vergleich der Klappentypen.....	39
3.5 Mortalitäten.....	47
3.5.1 in den unterschiedlichen Zeitperioden.....	47
3.5.2 bei den verschiedenen Klappentypen.....	47
<b>4.0 Diskussion.....</b>	<b>49</b>
4.1 postoperative Komplikationen in den Zeitperioden.....	49
4.2 Limitationen der Arbeit.....	54
<b>5.0 Zusammenfassung.....</b>	<b>56</b>
5.1 Deutsch.....	56
5.2 Englisch.....	57
<b>6.0 Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>59</b>
<b>7.0 Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>60</b>
<b>8.0 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>9.0 Danksagung.....</b>	<b>66</b>
<b>10.0 Akademische Lehrende .....</b>	<b>67</b>

## 1.0. Einleitung

### 1.1 Die Aortenklappenstenose

#### 1.1.1 Anatomie und Definition

Anatomisch und funktionell kann das Herz in eine linke und eine rechte Herzhälfte eingeteilt werden. Jede Herzhälfte besteht aus einem Atrium (Vorhof) und einem Ventrikel (Kammer), welche durch zwei- bzw. dreiseelige Klappen in Verbindung stehen. Die Segelklappe der linken Herzhälfte ist die Mitralklappe, die der rechten die Trikuspidalklappe. Zwischen dem linken Ventrikel und der peripheren Zirkulation befindet sich die Aortenklappe, die aus drei Taschen (trikuspid) besteht und der Aortenwand anliegt. Im rechten Ventrikel schließt die trikuspide Pulmonalklappe an den Lungenkreislauf an.



**Abbildung 1: Querschnitt durch ein gesundes Herz (Quelle: Michigan Medicine Homepage)**

Bei Krankheiten, welche die Herzklappen betreffen können, kann es sich entweder um eine Insuffizienz, eine Stenose oder eine Kombination aus beidem handeln.

Die Aortenklappenstenose führt zu einer Verengung der regulären Klappenöffnungsfläche (normal 3 bis 4 cm<sup>2</sup>), wodurch das Schlagvolumen vermindert und infolgedessen das Herzzeitvolumen reduziert wird. Dies führt zu einem erhöhten endsystolischen Druck im linken Ventrikel und kann mehrere pathologische Kompensationsmechanismen zur Folge haben. [24]

#### 1.1.2 Epidemiologie

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose ist hinter der koronaren Herzerkrankung und der arteriellen Hypertonie die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung und nimmt einen chronisch progredienten Verlauf. Ihre Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an und die Prognose ist ohne rechtzeitige Therapie schlecht. [70]

Ein Viertel der über 65-jährigen Population ist von einer Aortenklappensklerose betroffen, welche sich im Verlauf bei 2 bis 9 % der Population als Aortenklappenstenose manifestiert. Bei Menschen jenseits des 75. Lebensjahres liegt die Prävalenz der Aortenklappensklerose bei etwa 37 % und der Aortenklappenstenose bei ungefähr 2,6 %. Männer, Raucher und Menschen mit arterieller Hypertonie haben eine höhere Prävalenz für degenerative Erkrankungen der Aortenklappe. [20, 65]

### 1.1.3 Ätiologie

Laut „Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease“ ist die kalzifizierende Degeneration die häufigste Ätiologie für eine Aortenklappenstenose (81,9 %). Darauf folgt als zweithäufigste Ursache das rheumatische Fieber mit 11,2 %, an dritter Stelle folgen kongenitale Vitien mit 5,6 %, und bei 1,3 % tritt die Aortenklappenstenose nach einer Endokarditis auf.

Risikofaktoren, welche die Prävalenz für eine Aortenklappensklerose und Aortenklappenstenose erhöhen, sind im Wesentlichen ein hohes Alter, männliches Geschlecht, positive Raucheranamnese, arterielle Hypertonie sowie hohes Serum-Lipoprotein (a) und LDL-Cholesterin. [20]

#### 1.1.3.1 Die degenerativ-kalzifizierende Aortenklappenstenose

Die ursprüngliche Annahme, dass der Kalzifizierung ein degenerativer Prozess zugrunde liegt, konnte sich in jüngster Studienlage nicht bestätigen. Es wird angenommen, dass am ehesten ein aktiver Prozess mit Ähnlichkeiten zur Atherosklerose vorliegt.

Dieser zeichnet sich durch eine initiale Entzündung mit anschließender Lipidinfiltration aus. Letztendlich folgt eine dystrophe Kalzifizierung bis hin zur Verknöcherung. [22, 42, 46]

#### 1.1.3.2 Die rheumatische Aortenklappenstenose

Oberflächenproteine der Streptokokken, insbesondere das bakterielle M-Protein, weisen eine molekulare Ähnlichkeit zu den Oberflächenantigenen des valvulären Endotheliums auf und werden vom Immunsystem erkannt. Der durch die Immunreaktion produzierte Antimyosin-Antikörper erkennt das Oberflächenprotein der valvulären Basalmembran Laminin und löst daraufhin eine T-Zellen-gesteuerte Entzündungsreaktion aus. [16] Dieses führt zur Verdickung der Klappe, Verklebung der Kommissuren sowie später auch zu Verkalkungen und endet im weiteren Verlauf nicht nur in einer Stenose, sondern führt häufig auch zur Insuffizienz der Klappe.

#### 1.1.3.3 Die kongenitale Aortenklappenstenose

Bei der kongenitalen Aortenklappenstenose liegt ein angeborener Defekt der Aortenklappe vor, welcher sich morphologisch oft als abnormale Anzahl oder Form der Klappensegel manifestiert. Die Klappe präsentiert sich hierbei unikuspid, bikuspid oder auch trikuspid mit pathologischen Segelgrößen. Eine unikuspide Deformation der Klappe führt schon im Säuglingsalter zu einer ausgeprägten klinischen Symptomatik und in häufigen Fällen zum Tode. Bei der bikuspiden Malformation sind die Klappensegel zunächst noch funktionstüchtig. Dennoch ist die mechanische Belastung durch diese anatomische Besonderheit deutlich erhöht, was mit den

Jahren zu einer progredienten Sklerose und Stenosierung führt.

## 1.2 Klassifikation

Der Schweregrad der Aortenklappenstenose wird nach den Richtlinien des ACC (American College of Cardiology) und der ESC (European Society of Cardiology) eingeteilt.

Schweregrad	leicht	moderat	schwer
Ausstromgeschwindigkeit (m/s)	<3 <sup>a,b</sup>	3-4 <sup>a,b</sup>	>4 <sup>a,b</sup>
Mittlerer transvalvulärer Druckgradient (mmHg)	<25 <sup>a,b</sup>	25-40 <sup>a,b</sup>	>40 <sup>a,b</sup>
Klappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	>1.5 <sup>a</sup> ; >1.0 <sup>b</sup>	1-1.5 <sup>a</sup> ; 0,6-1,0 <sup>b</sup>	<1.0 <sup>a</sup> ; <0,6 <sup>b</sup>

**Tabelle 1: American College of Cardiology (a) [4] & European Society of Cardiology (b) [77]**

Die schwere Aortenklappenstenose wird aufgrund ihrer pathophysiologisch komplexen und vielschichtigen Manifestation in weitere Formen unterteilt:

### 1. „Normal-Flow/High-Gradient“-Aortenklappenstenose

Aufgrund der verkleinerten Klappenöffnungsfläche kommt es zur erhöhten Nachlast mit normalem Schlagvolumen („Normal-Flow“) und hohen mittleren Druckgradienten über der Klappe („High-Gradient“). Patienten dieser Gruppe haben eine schwere Stenose und leiden schon seit längerer Zeit an der Erkrankung. [37]

### 2. „Normal Flow/Low-Gradient“-Aortenklappenstenose

Diese Form beschreibt den Zustand einer Klappenöffnungsfläche von < 1,0 cm<sup>2</sup>, einem mittleren Druckgradienten von < 40 mmHg und einer Ejektionsfraktion von > 50 %. Patienten mit dieser Form sind in der Regel erst seit Kurzem von der Aortenklappenstenose betroffen und haben eine bessere Prognose als Patienten aus den anderen Gruppen. [37]

### 3. Klassische „Low-Flow/Low-Gradient“-Aortenklappenstenose

Patienten dieser Gruppe zeichnen sich durch einen niedrigen mittleren Druckgradienten von < 40 mmHg („Low-Gradient“), eine verminderte Ejektionsfraktion unter 40 % („Low-Flow“) sowie eine Klappenöffnungsfläche von unter 1 cm<sup>2</sup> aus.

Diese Form ist Resultat eines langjährigen kardialen Remodellings durch chronische Druck- und Volumenbelastung des Ventrikels. Im klinischen Alltag kann es komplex sein, zwischen einer „true severe“ und einer „pseudo-severe“ Aortenklappenstenose zu unterscheiden. Bei der „wahren“ Form liegt der Fehler an der Klappe selbst und die linkventrikuläre Dysfunktion ist sekundär. Die Ursache für Letzteres liegt primär bei einer funktionellen Störung des Myokards, wodurch die Klappe nur inkomplett öffnen kann. Dieses kann zu einer fehlerhaft hochgradig eingeschätzten Klappenstenose führen. Die Unterscheidung beider Typen ist von großer Wichtigkeit für die Indikationsstellung eines Aortenklappenersatzes. Patienten mit einer „true

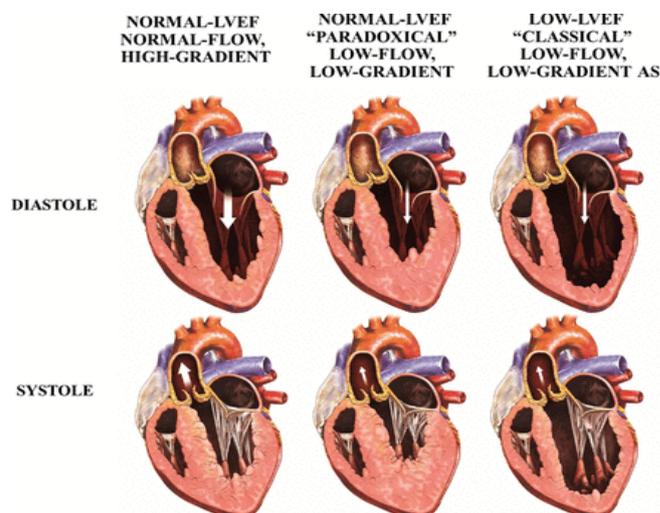
severe“ Aortenklappenstenose profitieren mehr von einem Klappenersatz als Patienten mit einer „pseudo-severe“ Aortenklappenstenose. Deswegen wird zur weiteren Diagnosesicherung eine Dobutamin-Stressechokardiographie empfohlen. Diese soll die Relevanz der Aortenklappenstenose unter Belastung quantifizieren. [51]

#### 4. Paradoxe „Low-Flow/Low-Gradient“-Aortenklappenstenose

Trotz erhaltener Ejektionsfraktion des linken Ventrikels imponiert ein verminderter Schlagvolumenindex ( $< 35 \text{ ml/m}^2$ ) und ein niedrigerer mittlerer Druckgradient. Diese Form der Low-Gradient-Aortenklappenstenose tritt aufgrund einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie und Fibrose des Myokards auf und führt im Anschluss zu einer verringerten Größe, mangelnden Füllung und abnormalen Funktion des linken Ventrikels. Außerdem ist sie meist mit einem späten Stadium der Aortenklappenstenose und einer schlechteren Prognose verbunden. Die normale LVEF macht es schwer, eine präzise Einschätzung des Schweregrades der Stenose zu treffen und erschwert folglich auch die Entscheidung für weitere Therapiemaßnahmen.

Die aktuelle Studienlage suggeriert eine bessere langfristige Überlebenschance bei Patienten, die mittels operativem Aortenklappenersatz behandelt wurden. [52]

Die noch nicht veröffentlichte REBOOT PARADOX-Studie vom Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen stellt die Mortalitätsraten von Patienten, die einen operativen Aortenklappenersatz erhalten haben, Patientengruppen mit alleiniger medikamentöser Therapie gegenüber und soll neue Therapieansätze bei Patienten mit einer paradoxen Aortenklappenstenose liefern.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung der Subtypen einer schweren Aortenklappenstenose [51]**

#### 1.3 Pathophysiologie

Damit die Aortenklappenstenose eine hämodynamische Auswirkung hat, muss die Klappenöffnungsfläche in der Regel unter  $1,5 \text{ cm}^2$  sinken. Aufgrund des behinderten Blutflusses durch die stenosierte Aortenklappe kommt es zu einer erhöhten Vorlast im linken Ventrikel mit Anstieg des linksventrikulären endsystolischen Drucks und mündet in einen kompensatorischen

Mechanismus zur Minimierung der steigenden linksventrikulären Wandspannung. Dieser Mechanismus äußert sich als linksventrikuläre konzentrische kardiomyozytäre Hypertrophie. In diesem Stadium der Erkrankung ist die linke Herzkammer noch nicht dilatiert und die ventrikuläre Pumpfunktion ist, bei nun jedoch erhöhtem intracavitären Druck, erhalten. Die erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse und zunehmende Wandspannung führen zu einem myokardialen Sauerstoffmangel, der von einem erhöhten Verbrauch und einer relativen Minderperfusion der Koronargefäße herrührt. Dieses kann zu Angina-Pectoris-Beschwerden führen und im schlimmsten Fall in einen Myokardinfarkt münden. Über mehrere Jahre kann dieser Vorgang asymptomatisch verlaufen, bis die Kompensation durch eine Hypertrophie des Myokards nicht mehr ausreicht, um eine genügende Wandspannung des linken Ventrikels zu gewährleisten, was letztlich zur Dekompensation führt. Der linke Ventrikel dilatiert nun progredient und ist nicht mehr in der Lage, eine adäquate Ejektionsfraktion zu gewährleisten. [18] Dieses führt zu einer verminderten körperlichen Belastbarkeit des Patienten und – aufgrund einer Minderperfusion des Gehirns sowie Aktivierung von Barorezeptoren – auch zu Synkopen. Dieser Prozess kann bei zeitnaher Therapie der Aortenklappenstenose oft noch einen regredienten Verlauf nehmen, jedoch entwickeln einige Patienten einen maladaptiven Verlauf. Dieser beinhaltet eine progressive Dilatation des linken Ventrikels, eine myokardiale Fibrosierung sowie eine terminale Herzinsuffizienz mit steigendem Risiko für maligne arrhythmogene Ereignisse im Sinne eines plötzlichen Herztods. [69]

Darüber hinaus folgt auf den chronisch erhöhten Druck im linken Ventrikel eine Belastung des linken Vorhofs mit erhöhtem linksatrialen Druck und Dilatation des linken Vorhofs. Dieses erhöht je nach Ausmaß der linksatrialen Dilatation die Inzidenz von Vorhofflimmern, wodurch sich die diastolische Funktion des linken Ventrikels weiter verschlechtern würde. [35]

Außerdem steigt besonders im Rahmen körperlicher Belastung der intraatriale Druck an und resultiert letztlich in einem postkapillären pulmonalen Hypertonus, der sich in Form von progredienter Dyspnoe aufgrund einer Lungenstauung bzw. eines Lungenödems manifestiert.

#### 1.4 Symptomatik

Meist bleibt die Aortenklappenstenose für lange Zeit asymptomatisch und macht sich erst ab einer Klappenöffnungsfläche von  $< 1,0 \text{ cm}^2$  klinisch bemerkbar. Zu der durch sie verursachten klinischen Symptomatik gehören die Trias aus Dyspnoe, Angina-Pectoris-Beschwerden und Schwindel bzw. Synkope. Anamnestisch werden die Schwere der Dyspnoe nach der NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) und der Angina-Pectoris-Symptomatik nach der CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) klassifiziert (siehe Tabellen 2 und 3).

NYHA-Stadium	Subjektive Beschwerden
I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

**Tabelle 2: NYHA-Klassifikation von Dyspnoe-Beschwerden [54]**

CCS-Klassifikation	Subjektive Beschwerden
I	Keine AP bei normaler körperlicher Belastung
II	Geringe Einschränkung der körperlichen Aktivität durch AP
III	Erhebliche Einschränkung der körperlichen Aktivität durch AP
IV	AP bei geringer körperlicher Belastung oder Ruhe

**Tabelle 3: CCS-Klassifikation von AP-(Angina Pectoris)-Beschwerden [33]**

## 1.5 Diagnostik

### 1.5.1 Non-Invasiv

#### 1.5.1.1 Anamnese und Laboruntersuchungen

Anamnestisch berichten die Patienten primär über folgende Symptome:

1. Dyspnoe
2. Angina Pectoris
3. Schwindel bzw. Synkopen

Diese Symptome können jedoch auch aus vielen anderen Erkrankungen (KHK, Rhythmusstörungen etc.) resultieren, weshalb eine genaue differentialdiagnostische Aufarbeitung empfohlen ist.

Zunächst ist es wichtig, in der Anamnese die NYHA- und CCS-Klassifikation (siehe Tabelle 2 und 3) zu erfassen, um die Schwere der Symptomatik evaluieren zu können. Des Weiteren muss nach Begleiterkrankungen und Medikation gefragt werden, eine zusätzliche laborchemische Diagnostik kann hilfreich sein. In der Laboruntersuchung wird abseits des normalen Blutbildes, der Elektrolyte und der Gerinnungsparameter besonderer Wert auf den NT-proBNP-Wert als Marker für Herzinsuffizienz sowie das Serum-Kreatinin zur Einschätzung der Nierenfunktion gelegt. NT-proBNP wird von myoendokrinen Zellen des Myokards bei erhöhter ventrikulärer Wandspannung (erhöhte Druck- bzw. Volumenbelastung) ausgeschüttet. Es kann sowohl als hochsensibler und hochspezifischer diagnostischer als auch als prognostischer Marker einer Herzinsuffizienz dienen. [48]

### 1.5.1.2 Palpation

Bei Beurteilung des peripheren Pulses fällt bei der hämodynamisch-relevanten Aortenklappenstenose ein langsam ansteigender und weicher Puls auf, der als „pulsus tardus et parvus“ bezeichnet wird. [86] In späteren Stadien der Stenose verlagert sich der Spitzenstoß des Herzens durch die linksventrikuläre Hypertrophie nach lateral. [5]

### 1.5.1.3 Auskultation

Bei der Auskultation imponiert rechts parasternal im 2. Interkostalraum ein spindelförmiges Systolikum mit Fortleitung in die Karotiden. Die Lautstärke wird anhand einer Sechstelskala näher differenziert. Diese hat jedoch keinen Zusammenhang mit der Schwere der Aortenklappenstenose.

Bei einer hochgradigen Stenose ist der zweite Herzton abgeschwächt und des Öfteren paradox gespalten. Des Weiteren verlagert sich das Punktum Maximum des Geräusches bei progredienter Stenose weiter in die Spätsystole.

### 1.5.1.4 EKG

Im EKG kann die eigentliche Stenose der Aortenklappe nicht diagnostiziert werden, jedoch kann es Hinweise auf eine Linksherzhypertrophie als Folge der Aortenklappenstenose liefern. Hier muss jedoch zum definitiven Beweis einer Hypertrophie des linken Ventrikels eine weiterführende Diagnostik mittels Echokardiographie erfolgen.

Bei einer Herzhypertrophie lässt sich im EKG häufig ein Linkslagetyp identifizieren. Auch kann es als Folge der hohen Druckbelastung des linken Ventrikels zu Repolarisationsstörungen in Form von T-Wellen-Negativierungen in den linkspräkordialen Ableitungen (V4-6) kommen. [5]

Als weiterer Hinweis auf eine linksventrikuläre Hypertrophie kann der Sokolow-Lyon-Index dienen. Dennoch besitzt dieser wenig Aussagekraft und kann lediglich eine potenzielle Verdachtsdiagnose unterstützen. Um den Sokolow-Lyon-Index zu berechnen, addiert man die Amplituden der S-Zacke in V1/2 und die R-Zacke in V5/6. Erhält man ein Ergebnis von mehr als 3,5 mV, kann man den Verdacht auf eine linksventrikuläre Hypertrophie stellen. [50]

### 1.5.1.5 Echokardiographie

Bei der Echokardiographie wird das Ausmaß der Aortenklappenstenose durch Messung der maximalen und mittleren Druckgradienten über der Klappe und Errechnung der Klappenöffnungsfläche bestimmt. Die Druckgradienten ( $\Delta P_{\max}$ ,  $\Delta P_{\text{mean}}$ ) über der Klappe können anhand der gemessenen Flussgeschwindigkeiten im CW-Doppler mit Hilfe der modifizierten Bernoulli-Gleichung berechnet werden. Die Klappenöffnungsfläche lässt sich echokardiographisch nur annäherungsweise durch die Kontinuitätsgleichung mit Hilfe der maximalen Flussgeschwindigkeit, der Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt und des Durchmessers des linksventrikulären Ausflusstraktes bestimmen. [12]

Des Weiteren werden Atrium und Ventrikel auf Beschaffenheit und Funktion untersucht. Andere relevante Klappenvitien können hier ebenfalls detektiert werden. Bei der schweren Aortenklappenstenose zeigt sich echokardiographisch eine myokardiale Hypertrophie, insbesondere der Hinterwand und des Interventrikularseptums. Ist die Erkrankung schon weiter

fortgeschritten, kann eine Dilatation des linken Ventrikels mit Wandbewegungsstörungen und eine beginnende Mitralklappeninsuffizienz aufgrund des durch die Dilatation erweiterten Mitralklappenannulus zu sehen sein.

## **1.5.2 Invasive Diagnostik**

### 1.5.2.1 Rechts- und Linksherzkatheter

Eine Herzkatheteruntersuchung ist bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine hochgradige Aortenklappenstenose indiziert. Außerdem ist sie bei Patienten mit nicht eindeutiger Befundlage im Sinne von Diskrepanzen zwischen klinischer Symptomatik und apparativen Befunden (Echokardiographie, Kardio-MRT) indiziert. [25, 32]

Jedoch sollte vor dem Hintergrund der möglichen Komplikationen einer retrograden Passage der Aortenklappe die Indikation eines Linksherzkatheters immer kritisch bewertet werden. Bei jüngeren Patienten (< 40 Jahren) ist die Herzkatheteruntersuchung nicht zwingend indiziert, falls nicht andere Indikationen wie ein begleitendes Vitium oder eine koronare Herzkrankheit bestehen.

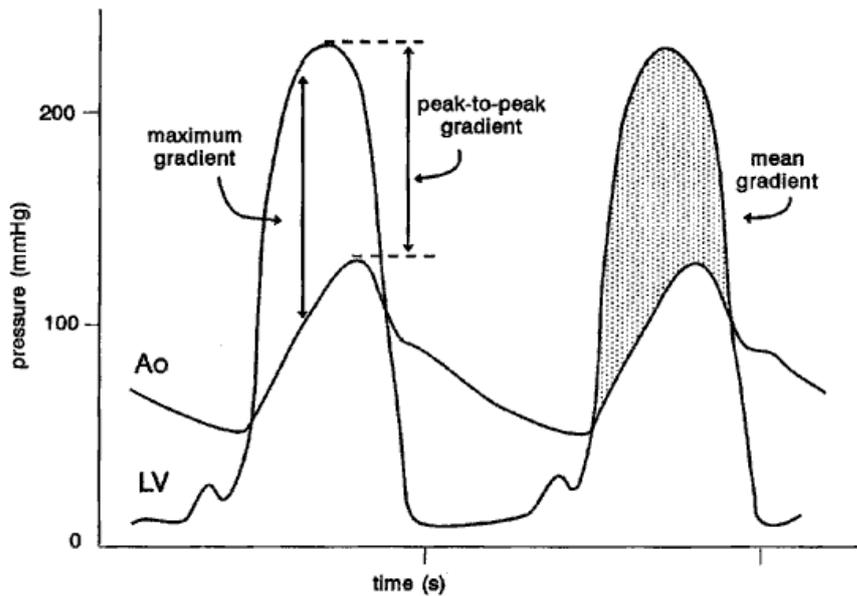
Das Ziel der Herzkatheteruntersuchung ist es, den Schweregrad der Aortenklappenstenose durch Messung der Druckgradienten und der Öffnungsfläche der Aortenklappe zu beurteilen. Des Weiteren werden die linksventrikuläre Funktion ermittelt und mögliche Begleitvitien sowie eine bereits bestehende koronare Herzkrankheit ausgeschlossen. Falls nach der nicht invasiven Diagnostik bereits eine eindeutige Indikation zum Aortenklappenersatz besteht, sollte die Aortenklappe während der Herzkatheteruntersuchung nicht mehr passiert oder ausgemessen werden, da dieses ein erhöhtes Risiko für den Patienten mit sich bringt.

Sind die Vorbefunde nicht eindeutig konklusiv, kann die Indikation zu einer invasiven Ausmessung der Aortenklappe gestellt werden. Ist dies der Fall, sollte in derselben Prozedur auch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgen. [25]

Die Prozedur der Links-/Rechtsherzkatheteruntersuchung beginnt mit jeweils entweder einer arteriellen oder venösen Punktion in Seldinger-Technik und einer Sondierung des linken bzw. rechten Ventrikels mit einem Führungsdraht.

Im Falle der Linksherzkatheteruntersuchung wird daraufhin ein Pigtail-Katheter über den fixierten Führungsdraht in den linken Ventrikel vorgebracht. Bei einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern ist eine simultane Ausmessung der Druckgradienten im Ventrikel und der Aorta durch einen Doppellumen-Pigtail-Katheter indiziert.

Bei korrekter Katheterpositionierung kann nun die Peak-to-Peak-Gradient-Messung und eine Ventrikulographie durchgeführt werden. Die Peak-to-Peak-Gradient-Messung erfolgt über eine Messung des Spitzendrucks im linken Ventrikel und nach Katheterrückzug in der Aorta ascendens. Die Spitzendrücke werden in Druckkurven dargestellt, welche im Falle einer hochgradigen Aortenstenose eine hohe Amplitude im linken Ventrikel und eine deutlich niedrigere in der Aorta ascendens aufweisen.



**Abbildung 3: Spitzendrücke in der linken Herzkammer und der Aorta [12]**

Sind die Spitzendrücke registriert, kann das Integral zwischen den beiden Werten errechnet werden, um den mittleren transvalvulären Druckgradienten zu bestimmen. Über den Pigtail-Katheter wird dann eine Aortographie durchgeführt. Hiernach wird eine Koronarangiographie durchgeführt, um eine begleitende KHK ausschließen zu können bzw. um die Notwendigkeit einer zusätzlichen Intervention (PCI vs. ACB-Operation) zu ermitteln.

Anschließend wird eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt und nach venöser Punktion der Vena femoralis der rechte Ventrikel mit einem Ballonkatheter sondiert. Der Ballonkatheter wird mit dem Blutfluss durch die Pulmonalklappe über den Truncus pulmonalis in die periphere Pulmonalarterie eingeschwenkt, wo der gefüllte Ballon eine weitere Migration des Katheters verhindert. Nun wird der PCWP (Pulmonary Capillary Wedge Pressure) oder auch „Verschlussdruck“ gemessen und nach Ablassen des Ballons und unter Rückzug des Katheters ebenfalls der PAP (Pulmonary Arterial Pressure), der rechtsventrikuläre Druck (RVP) und der rechtsatriale Druck (RAP) ermittelt.

Das Herzzeitvolumen wird nach der Sauerstoffmethode nach Fick berechnet, wobei als Indikator Sauerstoff benutzt wird und aus der absoluten Menge des in der Lunge aufgenommenen Sauerstoffs ( $VO_2$ ) und aus der Konzentrationsdifferenz zwischen Sauerstoffsättigung im arteriellen und zentralvenösen Blut ( $AVDO_2$ ) das Herzzeitvolumen berechnet wird. [56] Um die Sauerstoffsättigungen zu erhalten, muss über den Rechtsherzkatheter aus der Pulmonalarterie und über den Linksherzkatheter aus der Aorta bzw. aus dem linken Ventrikel Blut abgenommen werden, damit eine Blutgasanalyse durchgeführt werden kann. Nachdem die Messungen erfolgt sind, können die Werte zur Berechnung des Herzzeitvolumens in folgende Formel eingefügt werden:

$$HMV = \frac{VO_2 \text{ (ml/min)}}{AVDO_2 \text{ (ml/100ml)}} \text{ in 1/min}$$

Um das Herzzeitvolumen auf das Gewicht und die Körperoberfläche anzupassen, muss noch der Herzindex (CI) errechnet werden:

$$\text{Herzindex (CI)} = \frac{\text{HZV}}{\text{KO}}$$

Liegen alle Daten vor, kann nun die Berechnung der Klappenöffnungsfläche anhand der Gorlin-Formel erfolgen.

$$KÖF = \frac{V_{\text{eff}}}{44,3 * K * \sqrt{\Delta Pm}}$$

KÖF = Klappenöffnungsfläche in cm<sup>2</sup>

V<sub>eff</sub> = Blutfluss durch die Klappe in ml/s

ΔPm = Mittlerer Druckgradient in mmHg

44,3 = hydraulischer Faktor

K = klappenspezifische Konstante:

- für Mitralklappe: 0,85
- für Aorten-, Trikuspidal- und Pulmonalklappe: 1,0

Der effektive Klappendurchfluss (V<sub>eff</sub>) errechnet sich bei der Aortenklappenstenose aus dem Schlagvolumen (Herzminutenvolumen/Herzfrequenz), welches durch Thermodilution oder anhand der Sauerstoffmethode nach Fick und der effektiven Durchflusszeit (Zeit, in der das HZV tatsächlich durch die stenosierte Klappe fließt) bestimmt wird.

Hat man die Klappenöffnungsfläche letztendlich anhand der Gorlin-Formel berechnet, kann evaluiert werden, wie schwer die Aortenklappenstenose ist und inwiefern weitere interventionelle Maßnahmen notwendig sind. [38]

## 1.6 Therapie

### 1.6.1 Medikamentöse Therapie

Eine wirksame medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose existiert bis dato noch nicht. Symptomatische Patienten sollten in erster Linie eine operative Therapie erhalten. Sollten interventionelle/operative Maßnahmen aufgrund von Kontraindikationen oder Ablehnen des Patienten nicht möglich sein, kann die symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz durch ACE-Hemmer und Diuretika erfolgen. Die erfolgreiche Behandlung der Sklerose durch Cholesterin-Synthese-Hemmer konnte noch nicht nachgewiesen werden. [3]

Die aktuellen Leitlinien des ESC empfehlen neben der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie eine optimale Therapie eines möglicherweise bestehenden arteriellen Hypertonus sowie das Anstreben der Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus. [7]

### 1.6.2 Der konventionelle Aortenklappenersatz (AKE)

In mehreren Studien hat sich ergeben, dass Patienten, die eine operative Therapie ihrer hochgradigen Aortenklappenstenose erhielten, eine weitaus höhere 3-Jahres-Überlebensrate aufweisen, als Patienten mit lediglich einer medikamentösen Therapie. Aufgrund dessen ist der Aortenklappenersatz (AKE) bei Patienten mit niedrigem peri- und postoperativem Risiko immer noch der Goldstandard zur Behandlung einer hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose. [49, 59]

Bei der Indikationsstellung zu einem AKE sollte zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten unterschieden werden. Wenn ein Patient mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose Symptome aufweist oder bereits eine Operation der Aorta ascendens, anderer Klappen oder eine Bypass-Operation geplant ist, ist eine klare Indikation (Klasse Ib) zur operativen Therapie gegeben. [7] Bleibt der Patient jedoch asymptomatisch, wird als nächster Faktor die linksventrikuläre Ejektionsfraktion herangezogen. Liegt diese im normalen Bereich ( $> 55\%$ ) wird beobachtet, ob die Klappe weiter kalzifiziert oder ob die Spitzenflussgeschwindigkeit über  $0,3\text{ m/s}$  innerhalb eines Jahres ansteigt. Falls nicht, wird anamnestisch der Status der täglichen körperlichen Belastung erhoben. Im Falle einer geringen körperlichen Belastung des Patienten wird ein Follow-up in 6 – 12 Monaten oder bei Auftreten von Symptomen veranlasst. Eine Spiroergometrie kann helfen, eine belastungsabhängige Symptomatik auszuschließen. Wird der Patient im Belastungstest symptomatisch, ist eine Operation indiziert. Die Indikationsstellung bei asymptomatischen Patienten stellt sich des Öfteren als schwierig heraus, da in solchen Fällen die Prognose durch Faktoren wie Alter, linksventrikuläre Pumpfunktion, Operationszahlen des zuständigen Zentrums und Fibrose des Myokards drastisch eingeschränkt werden könnte. [4, 76] Der STS-(Society of Thoracic Surgeons)-Score und der EuroSCORE werden zurzeit zur Evaluation der perioperativen Morbidität und Mortalität benutzt. [67] Seit Oktober 2011 ist der EuroSCORE II in Gebrauch, welcher durch Einbeziehung aktueller präoperativer Screening-Methoden, neuer Operationstechniken und besserer intensivmedizinischer Behandlung eine übertriebene Risikoeinschätzung verhindert. [45]

### 1.6.3 Die Ballonaortoavalvuloplastie (BAV)

Die erste Ballonaortoavalvuloplastie wurde 1986 von Cribier als kathetergesteuerte Therapiemaßnahme für Patienten mit einer Aortenklappenstenose beschrieben. Sie sollte bei Patienten im kardiogenen Schock oder bei zu hohem perioperativem Mortalitätsrisiko die Schwere der Symptomatik lindern. [15]

Heutzutage ist die BAV bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, COPD, fortgeschrittenen Komorbiditäten sowie ausgeprägter Fragilität indiziert. Diese Patienten können aufgrund des erhöhten Risikos weder operativ noch minimal-invasiv im Sinne eines Aortenklappenersatzes behandelt werden und werden dementsprechend mit einer BAV versorgt, um von einer Reduktion des transaortalen Klappengradienten profitieren zu können. [6]

Durchgeführt wird die BAV in den letzten Jahren bei simultaner Verwendung des „Rapid-Pacing“.

Hierbei wird eine Schrittmacherelektrode in den rechten Ventrikel eingeführt, der Ventrikel mit Frequenzen von 180 – 220 bpm stimuliert und hierunter anschließend die Ballondilatation durchgeführt. In der kurzen Phase der Überstimulation kommt es zu keinem relevanten Auswurf, wodurch eine stabile Lage des Ballons bei verringertem transvalvulärem Druck garantiert werden soll. Ist die Stenose nach der Prozedur nicht hinreichend verringert, kann das Verfahren erneut angewandt werden.

Die Popularität dieser Option nahm jedoch trotz verbesserter interventioneller Techniken („Rapid-Pacing“) über die Jahre ab, da im Verlauf sowohl relevante Klappeninsuffizienzen, erhöhte Restenose-Raten und auch schnell rezidivierende Symptomatik innerhalb von 6 Monaten auftraten. Des Weiteren zeigte sich nach einer BAV eine vergleichbare 1-Jahres-Mortalität wie bei unbehandelten Patienten. [34]

Mittlerweile ist man sich einig, dass die BAV nur kurz- bis mittelfristig eine Verbesserung der Symptomatik erreichen kann und somit für Hochrisikopatienten entweder palliativ oder im Notfall als sog. „Bridging“ eine Therapieoption darstellt. [21, 47]

Dieses hat auch Einzug in die aktuellen Leitlinien gefunden, wo es in den oben genannten Situationen eine Klasse-IIb-Empfehlung darstellt. [57]

#### 1.6.4 Die perkutane Aortenklappen Implantation (TAVI)

Die erste TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) erfolgte 2002 retrograd und transeptal über die Vena femoralis durch Cribier und hat damit eine neue Ära der Therapiemöglichkeiten für inoperable Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose eröffnet. [14] Die transfemorale eingeführte Klappenprothese wurde auf einen Ballonkatheter gefaltet und durch Dilatation des Ballons in die eigene verkalkte Klappe an die Aortenwand gedrückt. Nach erfolgreicher Positionierung verkeilte sich die Klappenprothese im Kalk der eigenen Klappe und verblieb dort.

Da der antegrade Zugang über die Vena femoralis Schwierigkeiten und Komplikationen aufwies, wurde er später durch den retrograden Weg über die Arteria femoralis ersetzt. [14, 26] Heutzutage wird der Führungsdraht nach Punktion der Arteria femoralis retrograd über die Aorta und den Arcus aortae durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel geschoben. [61] Hat der Patient eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), die das Einbringen der Schleusen und Katheter unmöglich macht, kann der Katheter alternativ auch über eine Mini-Thorakotomie linkslateral mit Inzision des Perikards und Punktion des linksventrikulären Apex eingeführt werden. [66]

##### 1.6.4.1 Die aktuelle Studienbasierte Evidenzlage zur TAVI

Gemäß den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) gibt es aufgrund der aktuellen studienbasierten Evidenzlage zur TAVI für deren Indikationsstellung einen Klasse-Ib-Empfehlungsgrad für Patienten mit einem hohen peri- und postoperativen Risiko (STS-Score > 8 %, log. EuroSCORE > 20 %). [68]

2016 wurde eine Aktualisierung des Positionspapiers der DGK von 2009 veröffentlicht, in dem aufgrund der randomisierten PARTNER-2A-, SAPIEN-3- und CoreValve-Pivotal-Studien ein Klasse-Ia-Indikationsempfehlungsgrad auch für Patienten mit mittlerem peri- und postoperativen

Risiko (STS-Score > 4–8 %, log. EuroSCORE 10–20 %) ausgesprochen wurde. [10, 17, 36, 71]

Bei hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose stellt somit der transfemorale Aortenklappenersatz die Therapie der ersten und die transapikale TAVI die Therapie der zweiten Wahl bei den oben genannten Patientengruppen dar. [36]

Für die Niedrig-Risiko-Patientengruppe (STS-Score < 4 %, EuroSCORE < 20 %) gab es bis vor Kurzem keine randomisierten Studien, welche die TAVI mit dem konventionellen Aortenklappenersatz vergleichen.

Jedoch gab es Hinweise auf eine Gleichwertigkeit der TAVI und des konventionellen AKE in Bezug auf die Krankenhaussterblichkeit für diese Risikogruppe. [19, 72] Die 2019 veröffentlichte PARTNER-3-Studie sollte beantworten, ob eine transfemoral durchgeführte TAVI im Vergleich zum konventionellen Aortenklappenersatz auch für Niedrig-Risiko-Patienten (mittlerer STS-Score 1,9 %) eine „nicht unterlegene“ Therapiealternative ist. Hierbei konnte bereits nach 1 Jahr Follow-Up in der TAVI-Gruppe eine Senkung der Mortalität, der Inzidenz von Schlaganfällen und der Rehospitalisationsrate gezeigt werden. [40]

Da jedoch aktuell noch eine unzureichende Datenlage bezüglich der Langzeitprognose der TAVI im Vergleich zur konventionellen Therapie besteht, ist der chirurgische Aortenklappenersatz bei Patienten dieser Risikogruppe in den deutschen Leitlinien des DKG sowie den Leitlinien des ESC zum heutigen Stand immer noch die Therapie der ersten Wahl. [7, 36] Jedoch zeigten neueste Auswertungen der PARTNER-3-Studie, dass im 5-Jahres-Follow-Up im Hinblick auf die Mortalität und die Inzidenz von Schlaganfällen kein Unterschied zwischen der TAVI und dem chirurgischen AKE bei Patienten mit mittlerem peri- und postoperativem Risiko besteht. [41]

Somit ist zu erwarten, dass die TAVI in Zukunft möglicherweise auch bei Patienten mit niedrigem peri- und postoperativem Risiko die Therapie der ersten Wahl sein könnte.

Außerdem zeigte die PARTNER-3-Studie ein mittleres Alter der Patienten von 73 Jahren und stellt nun zur Diskussion, ob die TAVI auch in jüngeren Patientengruppen zum Einsatz kommen könnte. Zuvor konnte dies noch nicht durch andere geeignete Studien belegt werden. [40]

Die häufigsten Prothesentypen im klinischen Gebrauch sind:

1. Edwards Devices Sapien XT, Sapien 3 und Sapien 3 Ultra (Edwards Lifesciences, Irvine, CA)
2. Medtronic CoreValve® (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN)
3. ACURATE neo (Boston Scientific, Boston, MA)

Für diese Arbeit steht die JenaValve™ ebenfalls deskriptiv unter Beobachtung. [63]

### 1.7 Hypothese

Ziel dieser Studie ist es, die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen nach einer transapikalen TAVI-Prozedur anhand des Klappentyps (Edwards Sapien XT, Edwards Sapien 3 und JenaValve) und in Abhängigkeit von der Zeitperiode (2009–2011; 2012–2014; 2015–2016) zu vergleichen.

Fragestellung:

Gibt es einen Zusammenhang zwischen Klappentyp und Häufigkeit von postoperativen Komplikationen?

Gibt es einen Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der Prozedur und Häufigkeit der postoperativen Komplikationen?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Berücksichtigt wurden Patienten, die im Zeitraum von 2009 bis 2016 eine transapikale TAVI erhalten haben. Die Anzahl dieser Patienten belief sich auf 192, wovon 182 eine Edwards Lifescience Sapien XT, Edwards Lifescience Sapien 3 oder JenaValve erhielten.

### 2.2 Angaben zum Klappentyp und Verfahren

#### 2.2.1 Angaben zu den Klappenprothesen

Die Prothesentypen, welche in dieser Studie unter Beobachtung standen, sind:

1. Edwards SAPIEN® XT (Edwards Lifesciences, Irvine, California)
2. Edwards SAPIEN® 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California)
3. JenaValve™ Aortic Valve (JenaValve, Munich, Germany)

#### 1. Edwards SAPIEN® XT (Edwards Lifesciences, Irvine, California)

Die Edwards SAPIEN-Bioprothese besteht aus einem ballon-expandierbaren Edelstahlstent und die SAPIEN XT-Klappe aus einem ballonexpandierbaren Cobalt-Chrom-Stent mit einer eingenähten Neoklappe aus Rinderperikard. Diese Prothese muss unter Rapid-Pacing implantiert werden, damit durch die niedrigere Ausflussgeschwindigkeit ein guter Sitz der Klappe im Aortenklappenannulus gewährleistet ist. 23 mm, 26 mm und 29 mm sind zurzeit die erhältlichen Größen der Prothese. Laut CE (Communauté Européenne) ist sie für das transfemorale und transapikale Verfahren zugelassen. [82]

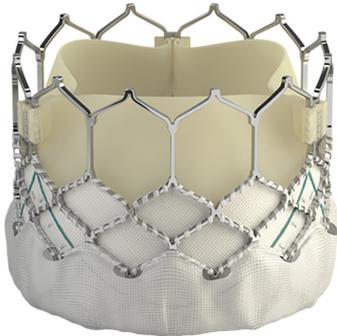


**Abbildung 4: Edwards Sapien XT-Bioprothese[11]**

#### 2. Edwards SAPIEN® 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California)

Die Edwards Sapien 3 ist eine ballon-expandierende Klappe mit einem Rahmen aus einer Cobalt-Chrom-Legierung, einer äußeren Einfassung aus PET (Polyethylenterephthalat) und Klappensegeln aus Rinderperikard. Die bessere Rahmengeometrie und weitere Stützwinkel sollen für einfachere Handhabung und Positionierung sorgen und die Inzidenz postoperativer

paravalvulärer Insuffizienzen minimieren. 23 mm, 26 mm und 29 mm sind zurzeit die erhältlichen Größen. Laut des CE (Communauté Européenne) ist sie für das transfemorale und transapikale Verfahren zugelassen. [43]



**Abbildung 5: Edwards Sapien 3 Bioprothese[84]**

### 3. JenaValve™ Aortic Valve (JenaValve, Munich, Germany)

Die JenaValve (JenaValve, Munich, Germany) besteht aus einem Nitinolstent mit einer Perikardklappe aus Schweinegewebe. Außerdem besitzt die JenaValve drei selbstexpandierende „Fühler“, welche die korrekte Positionierung der Klappe im Aortenklappenannulus ermöglichen. Des Weiteren besitzt der untere Teil der Prothese einen Rahmen aus Schweineperikard, um paravalvuläre Insuffizienzen zu vermindern. Die verfügbaren Größen der Prothese sind 23 mm, 25 mm und 27 mm. Die CE hat diese Klappe Ende 2011 für das transapikale Verfahren zugelassen. Nachdem die „Fühler“ in der korrekten Position an der nativen Aortenklappe liegen, wird der untere Teil der Klappe eingebracht. Nachdem sich der Nitinolstent selbst expandiert und sich im nativen Aortenklappenannulus verankert hat, ist die Prothese sofort funktionstüchtig. Der sogenannte „JenaClip“-Mechanismus, bei dem die native Klappe zwischen den „Fühlern“ und der Prothesenbasis eingeklemmt wird, soll zusätzlichen festen Halt ermöglichen und eine Migration der Klappe verhindern. Damit ist sie auch für Klappeninsuffizienzen zugelassen. [73]



**Abbildung 6: JenaValve™-Aortenklappenprothese[63]**

## 2.2.2 Verfahren

### 2.2.2.1 Präoperativ

Die Indikationsstellung zu einer transapikalen TAVI-Prozedur erfolgt zunächst durch die oben beschriebene präoperative Diagnostik (siehe 1.5). Anhand der daraus gewonnenen Daten kann ein interdisziplinäres Herzteam, bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen, die Prognose sowie das Mortalitätsrisiko des Patienten evaluieren und eine Entscheidung bezüglich der weiteren Therapiemaßnahmen fällen. Die perioperative Risikoeinschätzung wird seit 2011 anhand des EuroSCORE II errechnet (siehe 1.6.2). Folgende Patientencharakteristika werden in der Rechnung berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Komorbiditäten (Diabetes, Niereninsuffizienz, reduzierter Allgemeinzustand) und kardiale/operative Faktoren (instabile Angina Pectoris, LV-Funktion, aktive Endokarditis etc.). Die Wahrscheinlichkeit, bei der Operation zu versterben, wird dann mittels des logistischen EuroSCORE in Prozent angegeben.

Zu den Indikationen für die Durchführung einer (transapikalen) TAVI-Prozedur gehören eine hochgradige symptomatische Aortenklappenstenose mit einem logistischen EuroSCORE  $\geq 10\%$  und/oder STS-Score  $\geq 4\%$ , Alter von  $\geq 75$  Jahren, eine Anulusgröße (TEE und/oder CT)  $\geq 17$  mm bis  $\leq 28$  mm, Inoperabilität oder sonstiges hohes Risiko für eine offene Herz-Operation und – speziell für den transapikalen Zugang – eine pAVK oder hochgradige periphere Stenosen, welche ein transfemorales Vorgehen unmöglich machen. Eine TAVI gilt als kontraindiziert bei:

1. einer Lebenserwartung von unter einem Jahr
2. einer Anulusgröße von  $< 17$  mm bzw.  $> 28$  mm
3. Vorliegen von unbehandelten therapiepflichtigen Koronarstenosen
4. einer primären hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie
5. einem akuten Infekt oder einer akuten Endokarditis

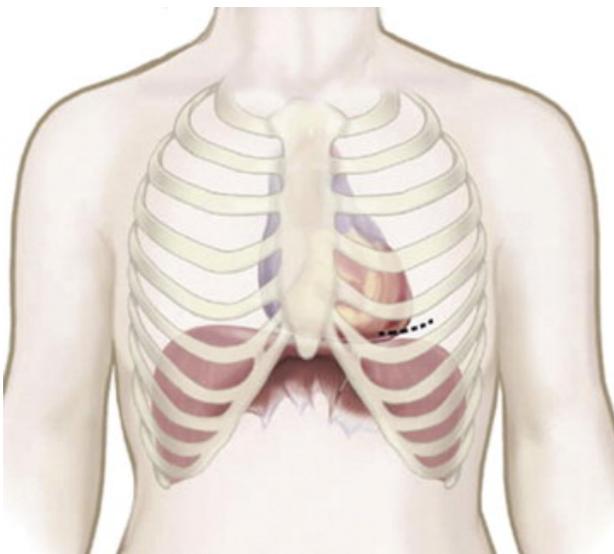
Die Operation findet aus Gründen der Risikovorsorge in einem Hybrid-Operationssaal statt, der es im Notfall ermöglicht, auf eine offene Operation zu wechseln, und gleichzeitig optimale Durchleuchtungsoptionen bietet. Im Operationssaal angekommen, werden zur Überwachung der Körperfunktionen ein EKG und ein Pulsoxymeter angeschlossen. Des Weiteren werden ein zentralvenöser Zugang über die V. jugularis oder V. subclavia und ebenfalls ein arterieller Zugang über die A. radialis benötigt. Die Funktion der Klappenprothese sowie die linksventrikuläre Funktion werden mittels TEE (transösophageale Echokardiographie) überwacht.

### 2.2.2.1 Operationsverfahren

Nach der obligatorischen Intubationsnarkose wird der Patient in Rückenlage gebracht, steril abgewaschen und abgedeckt.

Als erste Maßnahme werden die Arteria und Vena femoralis in Seldinger-Technik punktiert und die Anlage einer 6-French-Schleuse mit 2 mm Durchmesser eingeleitet. Danach wird über die Vena femoralis ein Führungsdraht in den rechten Vorhof geschoben und über die Arteria femoralis ein Pigtail-Katheter in den Aortenbulbus gelegt. Um das Risiko von thromboembolischen Ereignissen zu verringern, wird Heparin verabreicht.

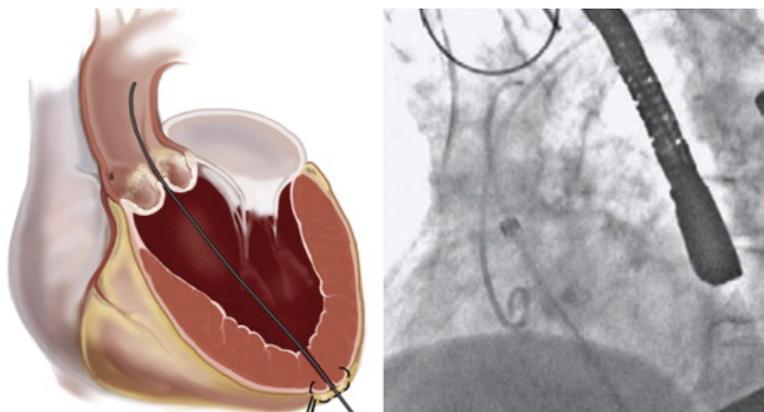
Anschließend folgt durch den Herzchirurgen eine interkostale Minithorakotomie lateral (5 bis 8 cm Schnittlänge) auf Ebene des linksventrikulären Apex (5.-6. Interkostalraum). Um an das Herz zu gelangen, muss zunächst die Pleura eröffnet werden. Danach ist es möglich, das Perikard zu inzidieren und die entstandenen Ränder mit 4 bis 5 Einzelknopfnähten hochzunähen, damit der Apex zum Vorschein kommt (siehe Abbildung 7). Bevor fortgefahren wird, platziert man einen temporären Herzschrittmacher, welcher später beim „rapid-pacing“ und zur postoperativen Überwachung auf der Intensivstation zum Einsatz kommt.



**Abbildung 7: Anterolaterale Minithorakotomie im 5.-6. Interkostalraum [78]**

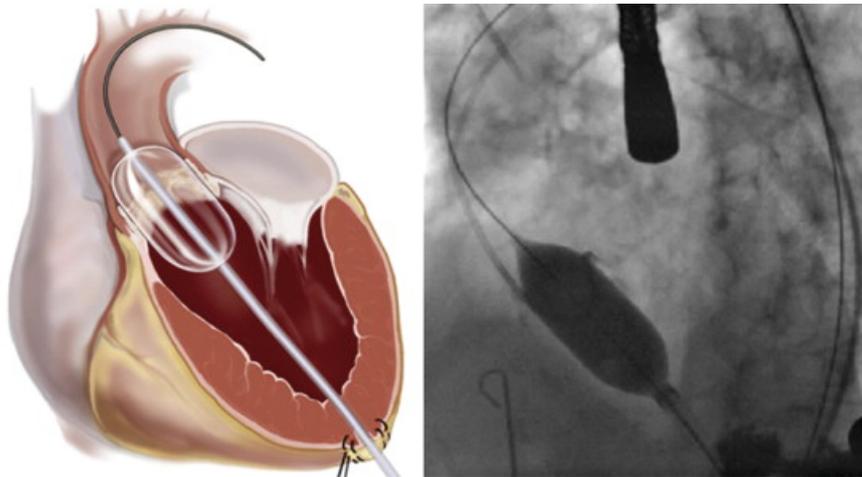
Wenn die temporären Herzschrittmacherdrähte sicher platziert sind, werden zwei Tabaksbeutelnähte (Prolene 2.0®-Nähte, vier Teflon®-Filze) angebracht und durch 2 Tourniquets gespannt und gesichert.

Jetzt kann die Punktion des Apex durch eine Kanüle erfolgen, woraufhin kontrastmittelgesteuert ein Führungsdraht durch den linken Ventrikel über die Aortenklappe geschoben wird (siehe Abbildung 8).



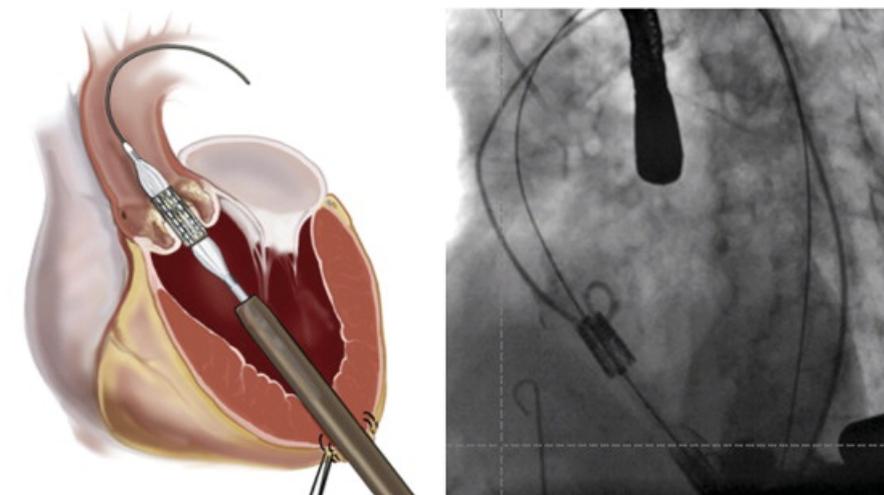
**Abbildung 8: Punktion des Myokards und apikale Einbringung des Führungsdrahtes[78]**

Nun wird über den Führungsdraht ein Koronarkatheter vom Typ „Judkins rechts“ (JR) gelegt, über den der weiche Führungsdraht durch einen „Amplatz-Super-Stiff“-Draht (Boston Scientific Corp., Natick, MA, USA)“ ausgetauscht und weit in die Aorta descendens vorgeschoben wird. Über den steifen Draht wird zunächst eine dünnere Schleuse in den linken Ventrikel eingeführt, durch die der Ballonkatheter in der verkalkten Aortenklappe platziert und dann unter Rapid-Pacing die Valvuloplastie durchgeführt wird (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9: Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe; Schema links, Fluoroskopie rechts [78]**

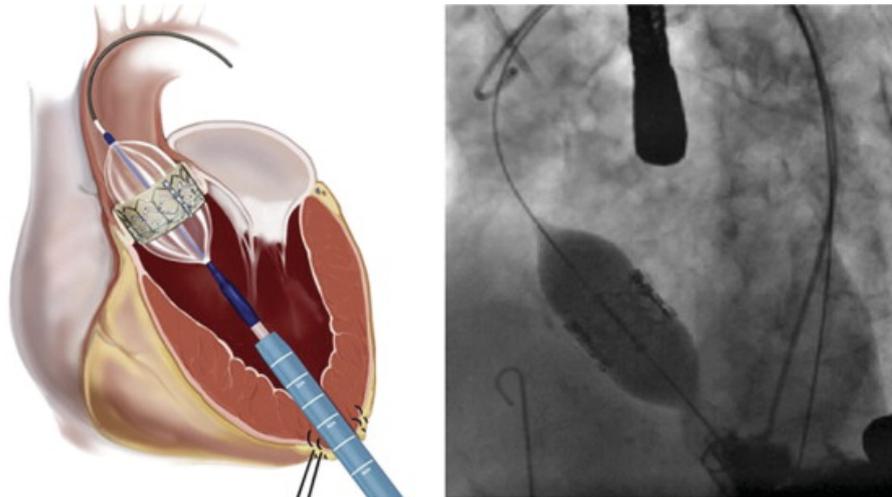
Nach der Ballonvalvuloplastie wird der Ballonkatheter entfernt, die Schleuse gegen die größere Klappenschleuse ausgetauscht und eine Aortenklappenprothese mit adäquater Größe über den Führungsdraht zentral im Aortenklappenannulus positioniert. Um falsche Positionierung, Embolisierung der Prothese oder ein höhergradiges paravalvuläres Leck zu vermeiden, wird, bevor fortgefahren wird, die korrekte Ausrichtung der Klappe angiographisch über den Pigtail-Katheter und zugleich echokardiographisch (TEE) bestätigt (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10: Positionierung der Prothese; Schema links, Fluoroskopie rechts [78]**

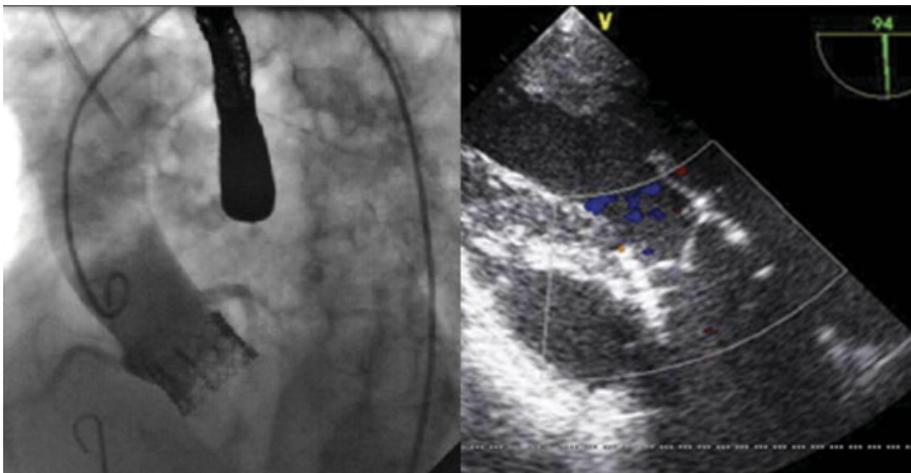
Ist die Prothese korrekt im Aortenklappenannulus ausgerichtet, kann sie nun unter Einsatz des rapid-pacing entfaltet werden (siehe Abbildung 11). Kurz nachdem die Prothese vollständig entfaltet ist, wird der Ballonkatheter zusammengefaltet und zurück in die Schleuse gezogen,

damit die Klappenfunktion nicht beeinträchtigt wird.



**Abbildung 11: Entfaltung der Prothese; Schema links, Fluoroskopie rechts[78]**

Unter TEE- und Aortographie-Kontrolle werden Funktion und Positionierung der Klappe sowie die Durchgängigkeit der Koronargefäße untersucht, auch um eine mögliche erneute Ballonvalvuloplastie aufgrund eines zu großen paravalvulären Lecks oder schlechten Sitzes der Prothese direkt anzuschließen (siehe Abbildung 12).



**Abbildung 12: Fluoroskopische Kontrolle (links) und TEE-Kontrolle (rechts) des Prothesensitzes [78]**

Nachdem die Klappenprothese erfolgreich implantiert wurde, können die Schleusen entfernt, die Tabaksbeutelnähte verschlossen und, abhängig von der gegebenen Heparin-Dosis, Protaminsulfat infundiert werden. Nach Verschluss der Tabaksbeutelnähte muss die Hämostase ausführlich kontrolliert werden, um starken Nachblutungen vorzubeugen. Letztendlich wird eine Thoraxdrainage in die linke Pleura eingebracht, die Rippen werden mit kräftigen Nähten readaptiert und die Interkostalmuskulatur mit Vicryl 2.0-Nähten vernäht. Im Anschluss wird Ropivacain in die Wundränder gespritzt, die Haut mittels Klammernähten adaptiert und anschließend die Wunde steril verbunden. Hat der Patient stabile Kreislaufverhältnisse, wird er extubiert und spontanatmend, ansonsten intubiert und beatmet

auf die Intensivstation verlegt.

### 2.2.3 Postoperativ

Im Rahmen der postoperativen Überwachung wird zunächst umgehend ein EKG zum Ausschluss von Arrhythmien oder AV-Blockierungen abgeleitet. Bei anatomischer Nähe der Aortenklappe zum AV-Knoten und zum His-Bündel sind postinterventionelle höhergradige AV-Blockierungen und Linksschenkelblöcke eine häufige Komplikation einer TAVI. Ein AV-Block III° hat die Implantation und dauerhafte Abhängigkeit eines Schrittmacheraggregats zur Folge.[31] Des Weiteren werden eine Röntgenaufnahme des Thorax sowie Laborkontrollen angefertigt. Im weiteren stationären Aufenthalt wird die Wunde regelmäßig auf Wundheilungsstörungen und Nachblutungen kontrolliert. TEE-Kontrollen zur Überprüfung der Klappenprothese auf Funktion und Sitz sowie Ausschluss von Perikard- oder Pleuraergüssen finden routinemäßig am ersten postoperativen Tag und noch einmal kurz vor der Entlassung des Patienten statt. Die Klammernähte werden nach 10 Tagen entfernt.

Die postoperative medikamentöse Therapie besteht aus einer Thromboseprophylaxe mit Gabe von Heparin zuerst sechs Stunden nach dem Eingriff und anschließend in einem Abstand von 12 Stunden mit einem pTT-(partielle Thromboplastinzeit)-Richtwert von 50 Sekunden. Zur weiteren antithrombotischen Therapie erhält der Patient vom ersten postoperativen Tag an eine duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure 100 mg und Clopidogrel 75 mg für sechs Monate. Danach wird die Therapie mit ASS 100 mg fortgeführt. Bei bestehender oraler Antikoagulation wird diese danach als Monotherapie fortgeführt.

### 2.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 24.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte in Abhängigkeit von der Verteilung als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden. Die kategorischen bzw. nominalen Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeit angegeben.

Das Alter wurde mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Aufgrund der nachgewiesenen Normalverteilung wurde der t-Test beim Vergleich von 2 Gruppen bzw. der ANOVA-Test beim Vergleich von 3 Gruppen durchgeführt.

Die kategorischen Variablen dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert von  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die Grafiken wurden ebenfalls mit SPSS erstellt. Die nominalen bzw. kategorischen Variablen wurden grafisch mit Hilfe von gruppierten Balkendiagrammen dargestellt, während die Verteilung der Variablen in Histogrammen aufgetragen wurde.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

##### 3.1.1 Gruppeneinteilung

In der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Marburg wurde im Zeitraum von 2009 bis 2016 bei 192 Patienten eine transapikale TAVI durchgeführt. Von diesen 192 Patienten konnte von 182 ein vollständiger Datensatz erfasst werden. Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich des implantierten Prothesentyps und der Zeitperiode aufgeteilt.

Die Patienten wurden in 3 Gruppen gemäß der Zeitperiode, in der ihre Behandlung stattfand, aufgeteilt. Gruppe 1 der Patienten wurde im Zeitraum von 2009 bis 2011 behandelt, und der prozentuale Anteil dieser Patienten beläuft sich auf 41,8 % (n = 76). Gruppe 2 erhielt eine transapikale TAVI-Prozedur im Zeitraum von 2012 bis 2014 und der prozentuale Anteil beläuft sich hier auf 46,2 % (n = 84). 12,1 % (n = 22) der Patienten wurden zwischen 2015 und 2016 behandelt und bilden die dritte Gruppe (Abb. 13).

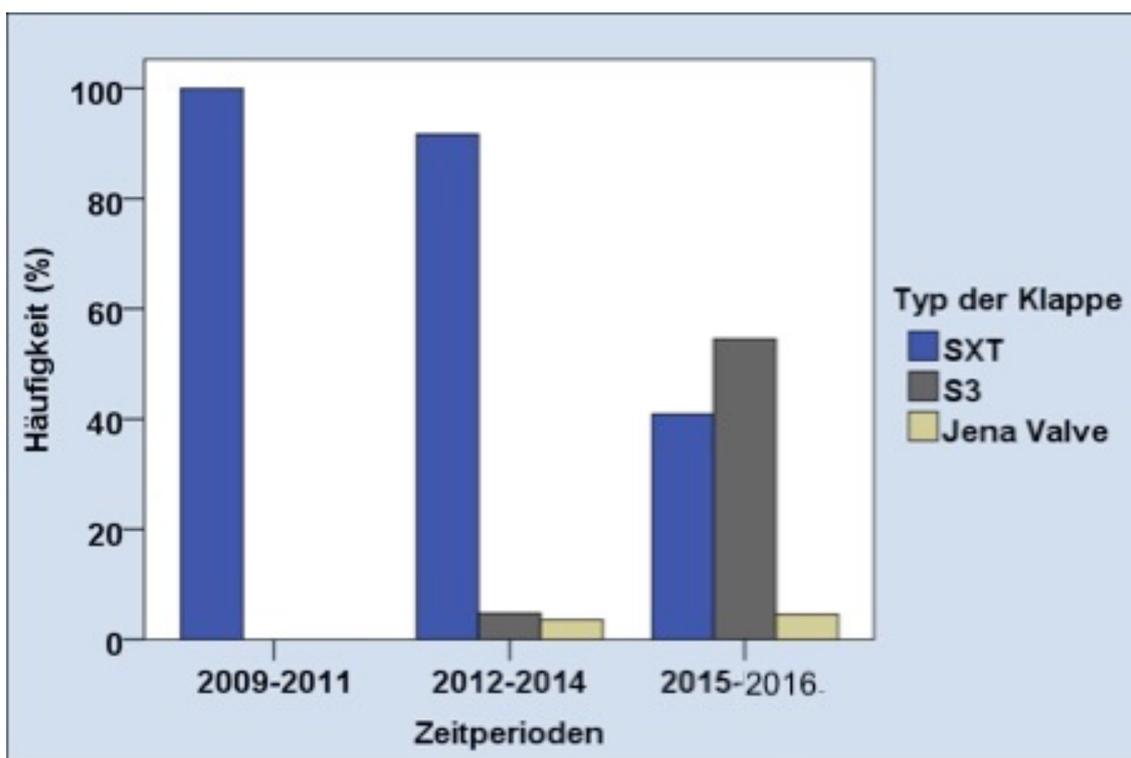


Abbildung 13: Häufigkeit der Prothesentypen innerhalb der Zeitperioden

Bei den beobachteten Klappentypen handelt es sich um die Edwards-Sapien XT-, die Edwards Sapien 3- und aufgrund einer sehr geringen Fallzahl nur auf deskriptiver Ebene um die Jena Valve-Prothese. Die prozentuale Verteilung der Prothesentypen beläuft sich bei der Edwards Sapien XT auf 89,0 % (n = 162), der Edwards Sapien 3 auf 8,8 % (n = 16) und der Jena Valve auf 2,2 % (n = 4). Die Häufigkeit der Prothesentypen wird in Tabelle 4 näher veranschaulicht.

	Häufigkeit (absolut)	in %
SXT	162	89,0
S3	16	8,8
Jena Valve	4	2,2
Gesamt	182	100,0

**Tabelle 4: Stückzahlen der Prothesentypen im gesamten Zeitraum**

Die Anzahl der Prothesentypen innerhalb der verschiedenen Zeitperioden beläuft sich bei der Edwards Sapien XT-Prothese in Gruppe 1 auf 100 % (n = 76), Gruppe 2 auf 91,7 % (n = 77) und Gruppe 3 auf 40,9 % (n = 9). Bei der Edwards Sapien 3-Prothese beläuft sich die prozentuale Verteilung innerhalb der Zeitperioden auf 0 % (n = 0) in Gruppe 1, 4,8 % (n = 4) in Gruppe 2 und 54,5 % (n = 12) in Gruppe 3. Bei der Jena Valve beläuft sich die Verteilung auf 0 % (n = 0) in Gruppe 1, 3,6 % (n = 3) in Gruppe 2 und 4,5 % (n = 1) in Gruppe 3. Diese Verteilung wird in Tabelle 5 näher veranschaulicht. Durch den Chi-Quadrat-Test konnte im Vergleich der oben genannten Daten eine hohe Signifikanz ( $p < 0,001$ ) festgestellt werden.

Typ der Klappe		Zeitperioden			Gesamt
		2009-2011	2012-2014	2015-2016	
SXT	Anzahl	76	77	9	162
	% innerhalb von Typ der Klappe	46,9%	47,5%	5,6%	100,0%
	% innerhalb von Zeitperioden	100,0%	91,7%	40,9%	89,0%
S3	Anzahl	0	4	12	16
	% innerhalb von Typ der Klappe	0,0%	25,0%	75,0%	100,0%
	% innerhalb von Zeitperioden	0,0%	4,8%	54,5%	8,8%
Jena Valve	Anzahl	0	3	1	4
	% innerhalb von Typ der Klappe	0,0%	75,0%	25,0%	100,0%
	% innerhalb von Zeitperioden	0,0%	3,6%	4,5%	2,2%
Gesamt	Anzahl	76	84	22	182
	% innerhalb von Typ der Klappe	41,8%	46,2%	12,1%	100,0%
	% innerhalb von Zeitperioden	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 5: Typ der Klappe in den unterschiedlichen Zeitperioden**

### 3.2 Demographische Daten

Das Alter der Patienten ohne Berücksichtigung der Zeitperioden oder Klappentypen liegt im Mittel bei 80,54 Jahren ( $\pm 5,3$ ). In Gruppe 1 liegt das Alter im Mittel bei 80,45 Jahren ( $\pm 5,4$ ), in Gruppe 2 bei 80,81 Jahren ( $\pm 5,7$ ) und in Gruppe 3 bei 79,8 Jahren ( $\pm 3,4$ ).

Von den Patienten, die eine Sapien XT-Prothese erhalten haben, lag das Alter im Mittel bei 80,66 Jahren ( $\pm 5,4$ ), bei Patienten mit der Sapien 3-Prothese lag es bei 80,45 Jahren ( $\pm 4,3$ ) und bei Patienten mit der Jena Valve-Prothese bei 76,1 Jahren ( $\pm 7,3$ ). Die Altersverteilung wird in Abbildung 14 und 15 näher veranschaulicht.



Abbildung 14: Altersverteilung in den Zeitperioden

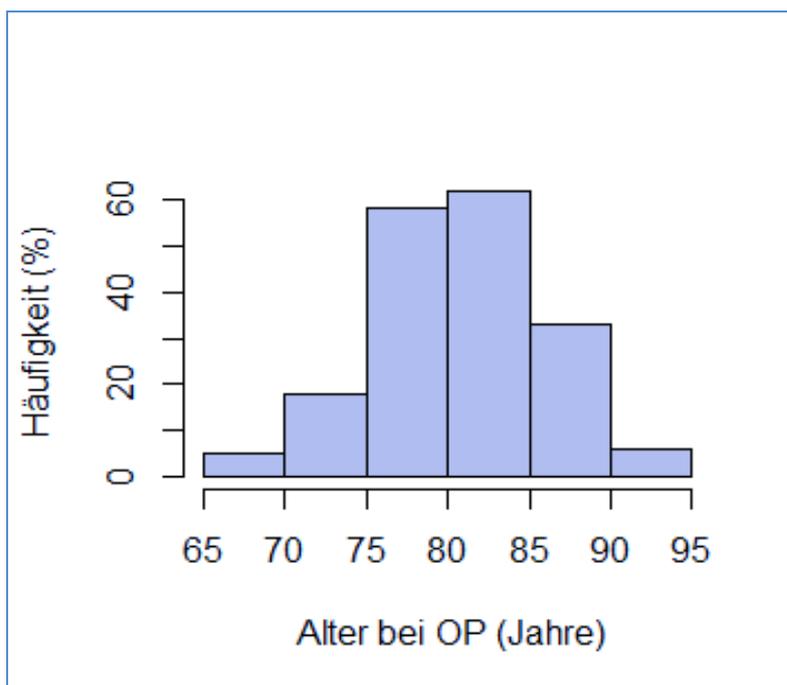


Abbildung 15: Alter am Tag der Operation

### 3.2.1 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung wird in Tabelle 6 dargestellt; zwischen den Gruppen zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Verteilung ( $p = 0,217$ ). Dies wird in Abbildung 16 näher dargestellt. Bei Patienten, welche die Sapien XT-Prothese erhalten haben, waren 57,4 % ( $n = 93$ ) weiblich und 42,6 % ( $n = 7$ ) männlich. Patienten mit der Sapien 3-Prothese waren zu 56,3 % ( $n = 9$ ) weiblich und 43,8 % männlich. 50 % ( $n = 2$ ) der Patienten mit einer Jena Valve-Prothese waren weiblich und 50 % ( $n = 2$ ) männlich. Ein Vergleich der geschlechtlichen Verteilung der Patienten mit einer Sapien XT- oder Sapien 3-Prothese konnte keine statistische Signifikanz erbringen ( $p = 1,00$ ).

	Häufigkeit	Prozent
Weiblich	104	57,1
Männlich	78	42,9
Gesamt	182	100,0

Tabelle 6: Geschlecht

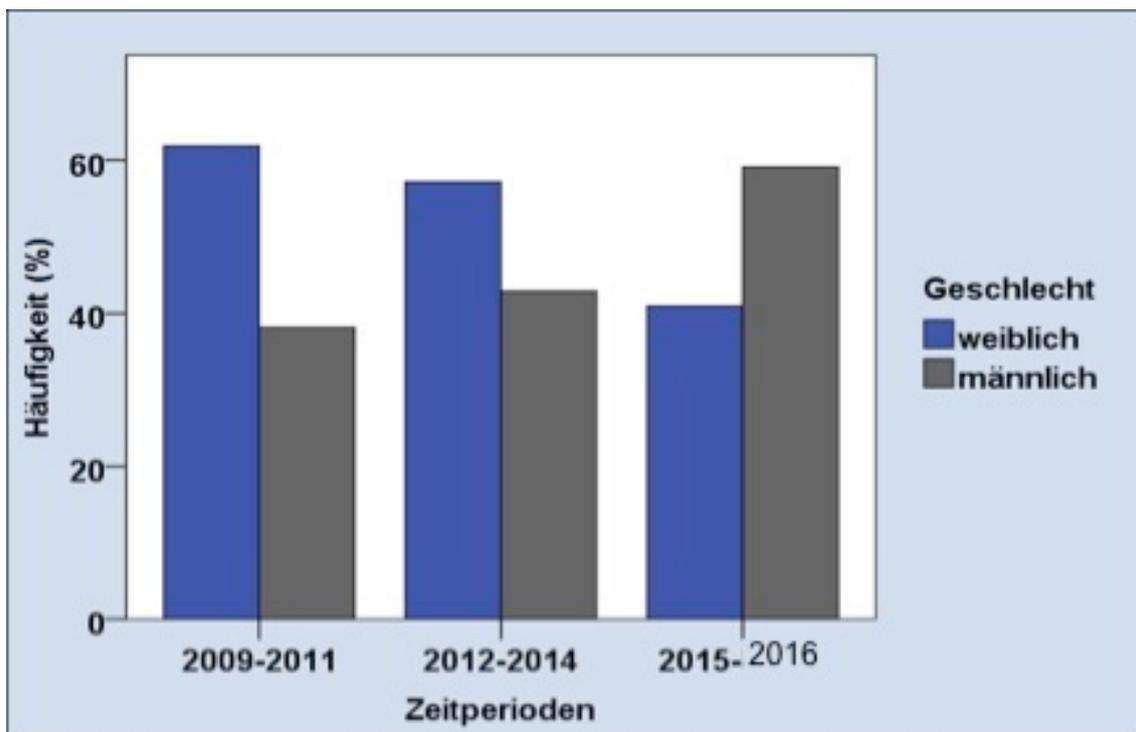


Abbildung 16: Geschlechterverteilung in den Zeitperioden

### 3.3 Vergleich der Komplikationen in den Zeitperioden

#### 3.3.1 Reintubation

In Gruppe 1 mussten 14,4 % (n = 11), in Gruppe 2 19 % (n = 16) und in Gruppe 3 18,2 % der Patienten reintubiert werden. In Bezug auf die Zeitperioden konnte keine Signifikanz festgestellt werden (p = 0,736). Dies ist in Tabelle 7 dargestellt.

Grund für die Reintubation der Patienten war bei 2,6 % (n = 2) in Gruppe 1, 13,1 % (n = 11) in Gruppe 2 und 18,2 % (n = 4) in Gruppe 3 eine Reoperation. Eine Reanimation war bei 7,9 % (n = 6) in Gruppe 1, 4,8 % (n = 4) in Gruppe 2 und 0 % (n = 0) in Gruppe 3 notwendig. Hier konnte im Chi-Quadrat-Test keine Signifikanz festgestellt werden (p = 0,092).

Reintubation		Zeitperioden			Gesamt
		2009-2011	2012-2014	2015-2016	
ja	Anzahl	11	16	4	31
	% innerhalb von Zeitperioden	14,5%	19,0%	18,2%	17,0%
Gesamt	Anzahl	76	84	22	182
	% innerhalb von Zeitperioden	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 7: Reintubationen der Patienten in den unterschiedlichen Zeitperioden**

#### 3.3.2 Dislokation

In Gruppe 1 konnte bei 7,9 % (n = 6), in Gruppe 2 bei 2,4 % (n = 2) und in Gruppe 3 bei 0 % der Patienten eine Dislokation der Prothese diagnostiziert werden. Es ist ein auffälliger Abwärtstrend zu sehen, welcher jedoch im Chi-Quadrat-Test keine Signifikanz zeigte (p = 0,133). Die oben genannten Daten werden in Tabelle 8 dargestellt.

Dislokation der Prothese		Zeitperioden			Gesamt
		2009-2011	2012-2014	2015-2016	
ja	Anzahl	6	2	0	8
	% innerhalb von Zeitperioden	7,9%	2,4%	0,0%	4,4%
Gesamt	Anzahl	76	84	22	182
	% innerhalb von Zeitperioden	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 8: Postoperative Dislokationen der Prothese in den unterschiedlichen Zeitperioden**

#### 3.3.3 Blutung

Bei 10,5 % in Gruppe 1 (n = 8), 19 % in Gruppe 2 (n = 16) und 13,6 % in Gruppe 3 (n = 3) der Patienten wurde eine postoperative Blutung diagnostiziert. Dies war statistisch nicht signifikant (p = 0,313). Abbildung 17 veranschaulicht die oben genannten Daten.

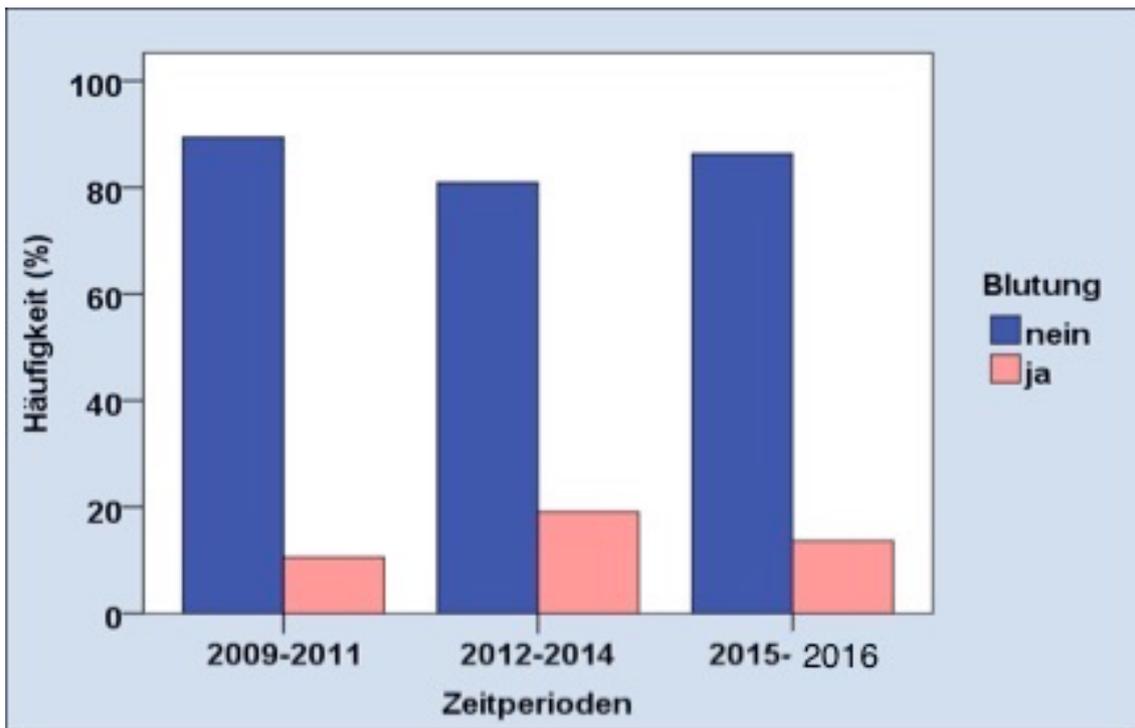


Abbildung 17: Postoperative Blutungen in den unterschiedlichen Zeitperioden

Ein Perikarderguss war bei 10,5 % in Gruppe 1 (n = 8), 10,7 % in Gruppe 2 (n = 9) und 9,1 % in Gruppe 3 Folge der postoperativen Blutung. Statistisch konnte keine Signifikanz festgestellt werden (p = 0,975).

Grund für die postoperative Blutung war in Gruppe 1 bei 0 % (n = 0), in Gruppe 2 bei 8,3 % (n = 7) und in Gruppe 3 bei 13,6 % (n = 3) der Patienten im jeweiligen Zeitraum eine Blutung der Wunde. Es konnte ein statistisch signifikanter Aufwärtstrend nachgewiesen werden (p = 0,014), welcher in Abbildung 18 näher veranschaulicht wird.

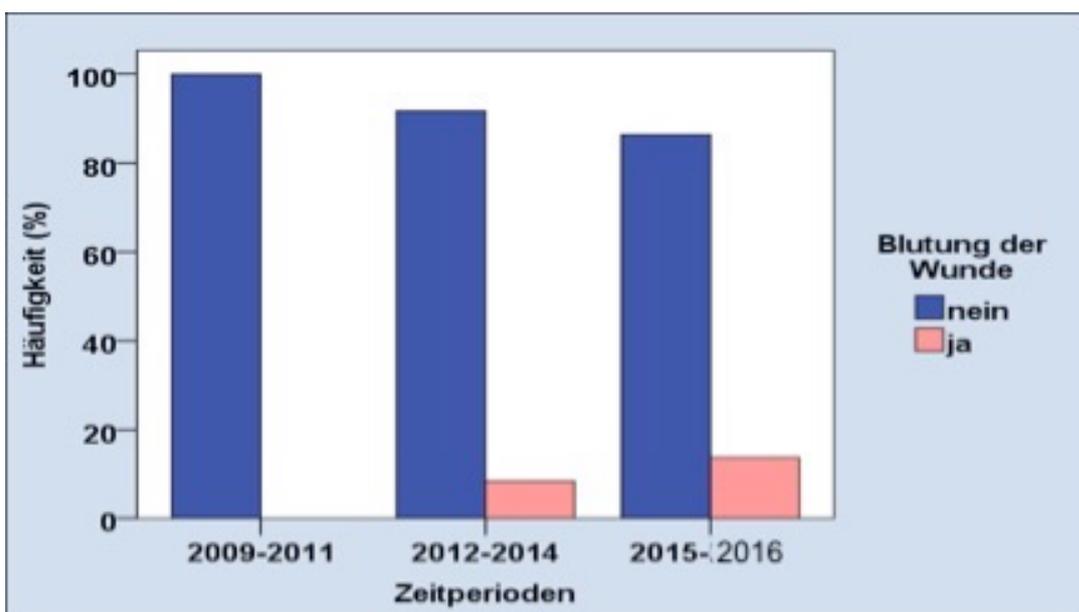


Abbildung 18: Blutungen der Wunde in den unterschiedlichen Zeitperioden

### 3.3.4 Reoperation

Eine Reoperation musste in Gruppe 1 bei 11,8 % (n = 9), in Gruppe 2 bei 17,9 % (n = 15) und in Gruppe 3 bei 22,7 % (n = 5) der Patienten durchgeführt werden. Hier ist ein Aufwärtstrend zu sehen, welcher jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (p = 0,379). Diese Beobachtung wird in Abbildung 19 dargestellt.

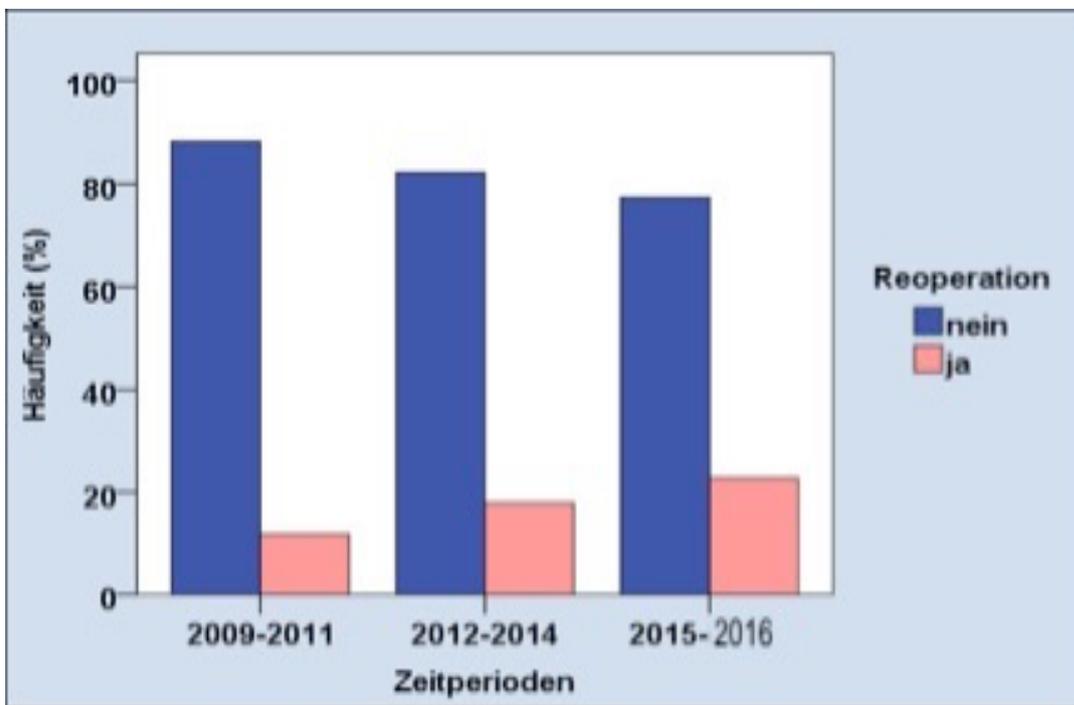


Abbildung 19: Reoperationen in den unterschiedlichen Zeitperioden

Gründe für die Reoperation innerhalb der Zeitperioden waren in Gruppe 1 bei 2,6 % (n = 2) eine tiefe Wundheilungsstörung, bei 2,6 % eine oberflächliche Wundheilungsstörung (n = 2) und bei 6,6 % eine Dislokation der Klappe (n = 5). In Gruppe 2 war bei 4,8 % der Grund eine tiefe Wundheilungsstörung (n = 4), bei 3,6 % eine oberflächliche Wundheilungsstörung (n = 3), bei 7,1 % eine Blutung (n = 6) und bei 1,2 % eine Dislokation der Klappe (n = 1). In dem Zeitraum war in der Gruppe 3 bei 4,5 % der Patienten der Grund eine tiefe Wundheilungsstörung (n = 1), bei 4,5 % eine oberflächliche Wundheilungsstörung und bei 13,6 % eine Blutung. Eine Signifikanz der Daten konnte aufgrund der geringen Patientenzahlen hier nicht festgestellt werden (p = 0,103).

### 3.3.5 Schock

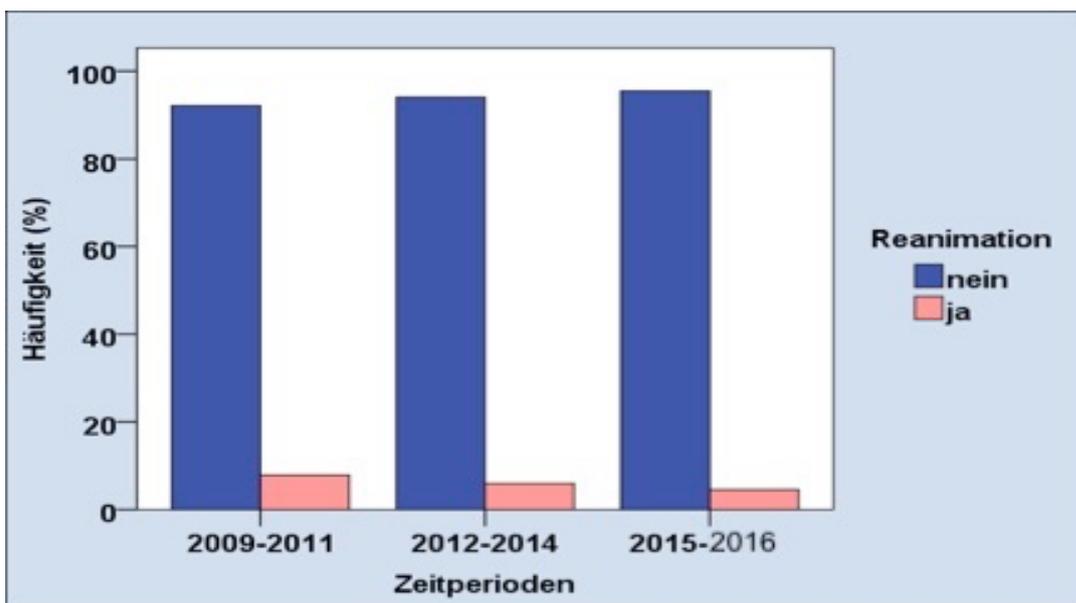
In Gruppe 1 litten 1,3 % (n = 1) an einem Schock, in Gruppe 2 waren es 4,8 % (n = 4) und in Gruppe 3 0 % (n = 0). Statistisch konnte hier keine Signifikanz der Daten festgestellt werden (p = 0,289).

Schock		Zeitperioden			Gesamt
		2009-2011	2012-2014	2015-2016	
ja	Anzahl	1	4	0	5
	% innerhalb von Zeitperioden	1,3%	4,8%	0,0%	2,7%
Gesamt	Anzahl	76	84	22	182
	% innerhalb von Zeitperioden	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 9: Anzahl postoperativer Schocks in den unterschiedlichen Zeitperioden**

### 3.3.6 Reanimation

Eine Reanimation war in Gruppe 1 bei 7,9 %, in Gruppe 2 bei 6 % (n = 5) und in Gruppe 3 bei 4,5 % (n = 1) notwendig. Es ist ein auffälliger Abwärtstrend zu verzeichnen, welcher in Abbildung 20 veranschaulicht wird. Aufgrund der geringen Patientenzahlen ergab sich hier jedoch keine statistische Signifikanz (p = 0,813).



**Abbildung 20: Reanimationen in den unterschiedlichen Zeitperioden**

### 3.3.7 Durchgangssyndrom

Postoperativ litten in Gruppe 1 10,5 % (n = 8) an einem Durchgangssyndrom. In Gruppe 2 waren es 7,1 % (n = 6) und in Gruppe 3 18,2 % (n = 4). Zu beachten ist hier, dass im Vergleich von Gruppe 2 und Gruppe 3 ein deutlicher Anstieg des prozentualen Anteils von Patienten mit einem postoperativen Durchgangssyndrom vorliegt. Dieses wird in Abbildung 21 dargestellt. Dieser Umstand muss jedoch in Relation zu dem erheblichen Unterschied in der Gesamtzahl der Patienten der beiden Zeitperioden gesetzt werden, welche 84 Patienten in Gruppe 2 und lediglich 22 in Gruppe 3 beträgt. Dies wird in Tabelle 10 dargestellt. Im Chi-Quadrat-Test konnte keine Signifikanz des oben genannten Vergleichs festgestellt werden (p = 0,295).

Durchgangssyndrome		Zeitperioden			Gesamt
		2009-2011	2012-2014	2015-2016	
ja	Anzahl	8	6	4	18
	% innerhalb von Zeitperioden	10,5%	7,1%	18,2%	9,9%
Gesamt	Anzahl	76	84	22	182
	% innerhalb von Zeitperioden	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 10: Postoperative Durchgangssyndrome in den unterschiedlichen Zeitperioden

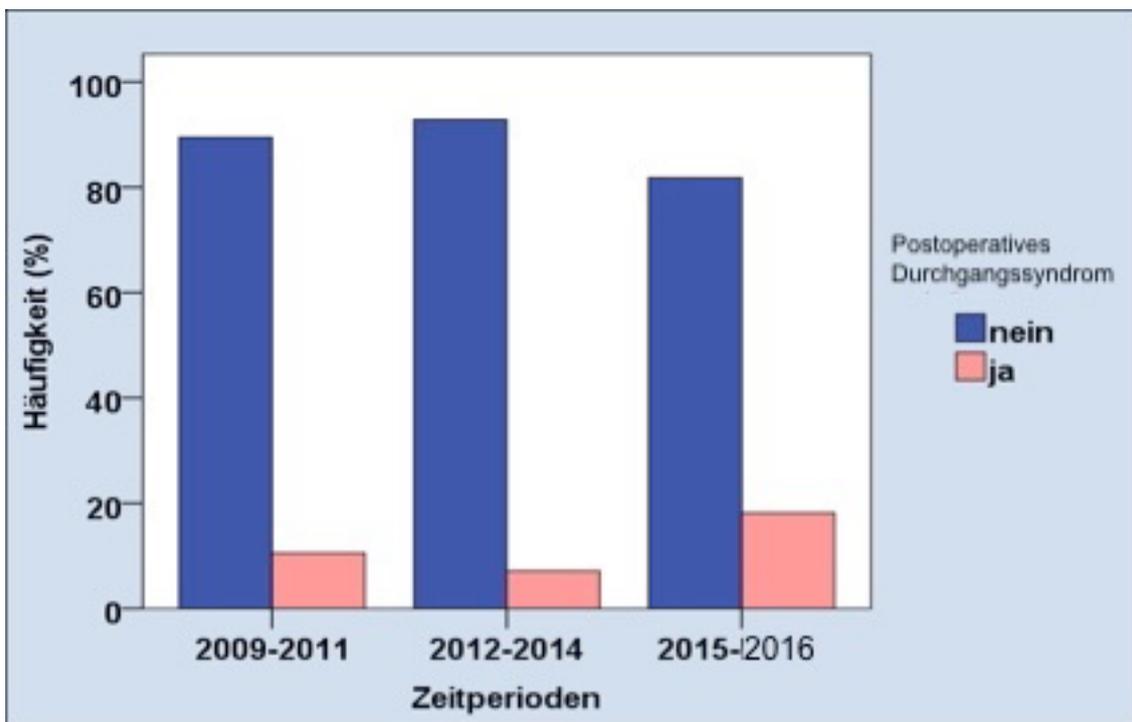


Abbildung 21: Postoperative Durchgangssyndrome in den unterschiedlichen Zeitperioden

### 3.3.8 Vorhofflimmern

Im postoperativen Verlauf konnte bei 14,5 % (n = 11) der Patienten in Gruppe 1 ein Vorhofflimmern festgestellt werden. In Gruppe 2 waren es 11,9 % (n = 10) und von 2015 bis 2016 22,7 % (n = 5). Beim Vergleich der Zeitperioden von Gruppe 2 mit der von Gruppe 3 kann ein Anstieg von Patienten beobachtet werden, bei denen sich postoperativ ein Vorhofflimmern entwickelte. Dieses wird in Abbildung 22 näher veranschaulicht. Hierbei zeigte sich statistisch keine Signifikanz (p = 0,434).

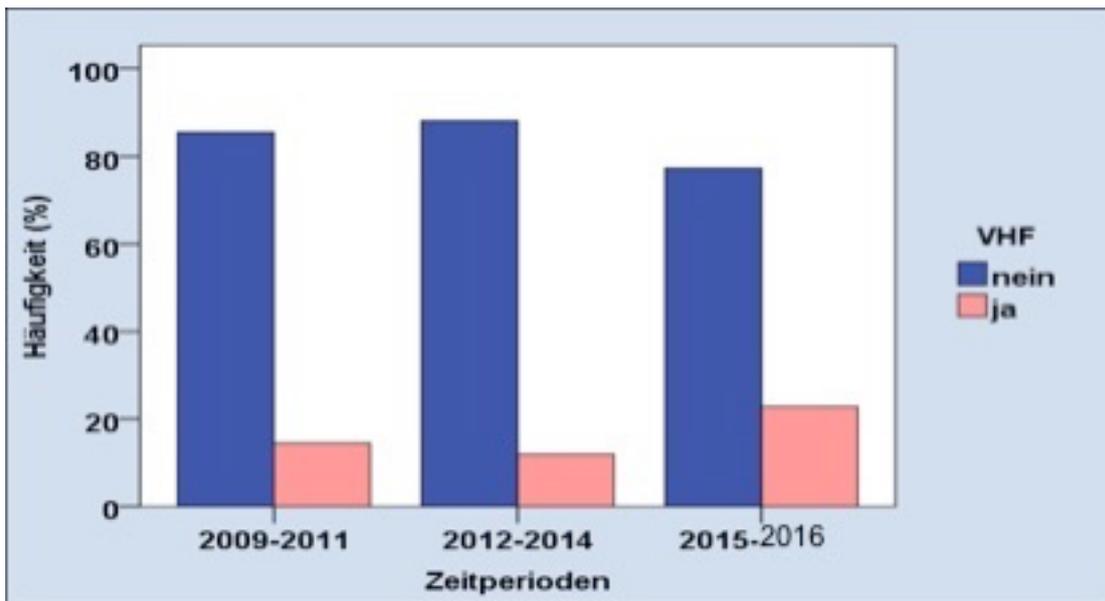


Abbildung 22: Postoperativ neu aufgetretenes VHF in den unterschiedlichen Zeitperioden

### 3.3.9 Aorteninsuffizienz bei Entlassung

Bei der postoperativen Kontrollechokardiographie konnte bei 35,5 % (n = 27) in Gruppe 1 eine Aortenklappeninsuffizienz festgestellt werden. In Gruppe 2 waren es 40,5 % (n = 34) und in Gruppe 3 4,5 % (n = 1). Beim Vergleich der verschiedenen Zeitperioden von Gruppe 2 und Gruppe 3 fällt eine stark sinkende Anzahl an Patienten auf, welche postoperativ eine residuale Aortenklappeninsuffizienz aufwiesen. Dies wird in Abbildung 23 näher veranschaulicht. Hierbei zeigte sich im Vergleich eine statistische Signifikanz (p = 0,006).

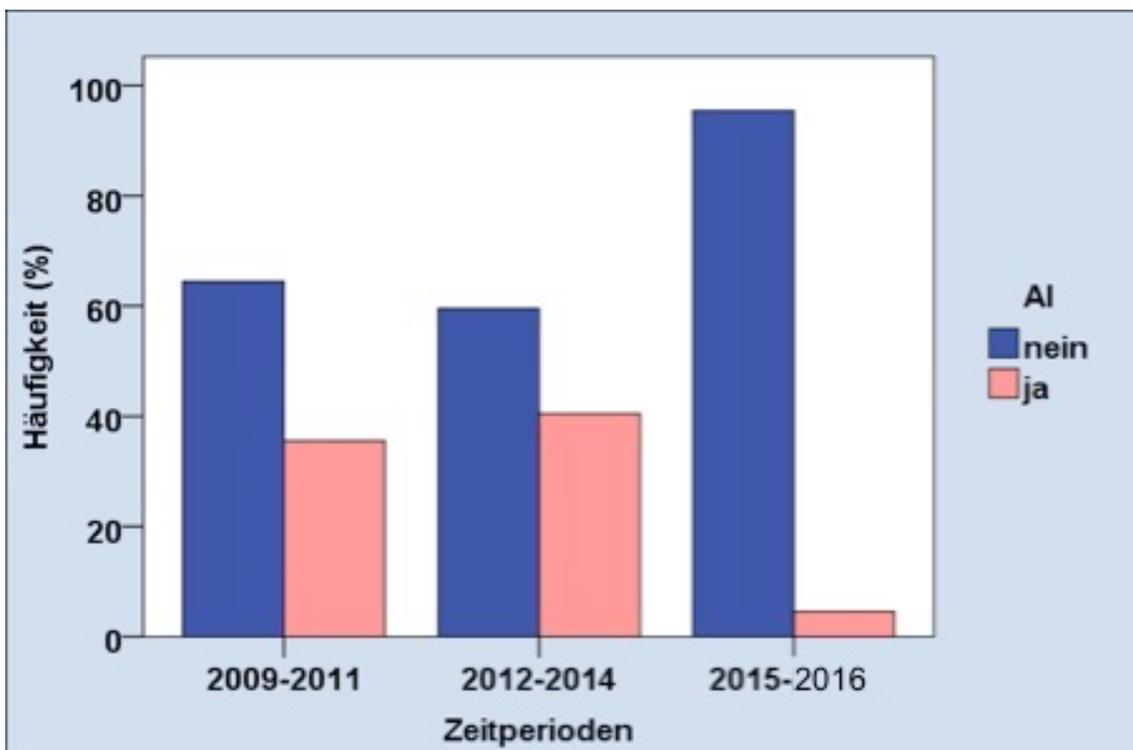


Abbildung 23: Residuale Aorteninsuffizienz in den unterschiedlichen Zeitperioden

Hinsichtlich des Grades der residualen Aortenklappeninsuffizienz, welche die Patienten bei Entlassung aufwiesen, konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,160$ ).

### 3.3.10 Extubationszeit

Von Gruppe 1 wurden 68,4 % der Patienten ( $n = 52$ ) noch am Operationstag extubiert. Am 1. postoperativen Tag waren es 22,4 % ( $n = 17$ ), am 2. postoperativen Tag 3,9 % ( $n = 3$ ), am 3. postoperativen Tag 1,3 % ( $n = 1$ ), am 4. postoperativen Tag 1,4 % ( $n = 1$ ) und 2,6 % ( $n = 2$ ) blieben im postoperativen Verlauf für länger als eine Woche intubiert und beatmet. Von der Gesamtheit der Patienten in Gruppe 2 wurden am Operationstag 70,2 % ( $n = 59$ ), am 1. postoperativen Tag 20,2 % ( $n = 17$ ), am 2. postoperativen Tag 1,2 % ( $n = 1$ ), am 3. postoperativen Tag 2,4 % ( $n = 2$ ), am 4. postoperativen Tag 1,2 % ( $n = 1$ ), am 5. postoperativen Tag 1,2 % ( $n = 1$ ), am 6. postoperativen Tag 1,2 % ( $n = 1$ ) extubiert. 2,4 % der Patienten ( $n = 2$ ) mussten für mehr als eine Woche intubiert bleiben. In Gruppe 3 wurden am Operationstag 76,2 % ( $n = 16$ ) der Patienten extubiert. Am 1. postoperativen Tag waren es 9,5 % ( $n = 2$ ) der Patienten und 14,3 % der Patienten ( $n = 3$ ) blieben für länger als eine Woche intubiert. Tabelle 11 stellt die oben genannten Daten dar.

Zu beachten ist hier, dass von dem gesamten Patientenkollektiv von 182 nur 181 der Fälle einbezogen werden konnten. Im Vergleich dieser Daten konnte keine Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,501$ ).

Extubationszeit		Zeitperioden			Gesamt
		2009-2011	2012-2014	2015-2016	
am OP-Tag	Anzahl	52	59	16	127
	% innerhalb von Zeitperioden	68,4%	70,2%	76,2%	70,2%
1. Tag	Anzahl	17	17	2	36
	% innerhalb von Zeitperioden	22,4%	20,2%	9,5%	19,9%
2. Tag	Anzahl	3	1	0	4
	% innerhalb von Zeitperioden	3,9%	1,2%	0,0%	2,2%
3. Tag	Anzahl	1	2	0	3
	% innerhalb von Zeitperioden	1,3%	2,4%	0,0%	1,7%
4. Tag	Anzahl	1	1	0	2
	% innerhalb von Zeitperioden	1,3%	1,2%	0,0%	1,1%
5. Tag	Anzahl	0	1	0	1
	% innerhalb von Zeitperioden	0,0%	1,2%	0,0%	0,6%
6. Tag	Anzahl	0	1	0	1

	% innerhalb von Zeitperioden	0,0%	1,2%	0,0%	0,6%
mehr als 1 Woche	Anzahl	2	2	3	7
	% innerhalb von Zeitperioden	2,6%	2,4%	14,3%	3,9%
Gesamt	Anzahl	76	84	21	181
	% innerhalb von Zeitperioden	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 11: Extubationszeit in den verschiedenen Zeitperioden**

### 3.3.11 postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation

Patienten, die einen Aufenthalt auf der Intensivstation von mehr als 2 Wochen hatten, werden hier nicht einbezogen, da der Grund des langen Aufenthalts nicht postoperativen Komplikationen, sondern diversen anderen Komorbiditäten zuzuschreiben ist. In Tabelle 12 werden die hier nicht beschriebenen Daten aufgeführt. Vom gesamten Patientenkollektiv von 182 Patienten konnten nur 180 einbezogen werden.

In Gruppe 1 erfolgte bei 2,6 % (n = 2) der Patienten die Verlegung von der Intensivstation auf die Normalstation am 1. postoperativen Tag. 6,6 % der Patienten (n = 5) wurden am 2. postoperativen Tag verlegt, 21,1 % (n = 16) am 3. postoperativen Tag, 19,7 % (n = 15) am 4. postoperativen Tag, 13,2 % (n = 10) am 5. postoperativen Tag, 3,9 % (n = 3) am 6. postoperativen Tag, 10,5 % (n = 8) am 7. postoperativen Tag. 10,5 % (n = 8) hatten einen Aufenthalt auf der Intensivstation von mehr als 2 Wochen. Von 2012 bis 2014 wurden am 1. postoperativen Tag 3,6 % (n = 3) der Patienten auf Normalstation verlegt. Am 2. postoperativen Tag waren es 7,2 % (n = 6) der Patienten, am 3. postoperativen Tag 28,9 % (n = 24), am 4. postoperativen Tag 18,1 % (n = 15), am 5. postoperativen Tag 13,3 % (n = 11), am 6. postoperativen Tag 10,8 % (n = 9) und am 7. postoperativen Tag 1,2 % (n = 1). Ein Aufenthalt von mehr als 2 Wochen konnte bei 6 % (n = 5) der Patienten festgestellt werden. In Gruppe 3 wurden am 2. postoperativen Tag 4,8 % (n = 1) der Patienten verlegt. Am 3. postoperativen Tag waren es 19,0 % (n = 4) der Patienten, am 4. postoperativen Tag 42,9 % (n = 9) und am 5. postoperativen Tag 19 % (n = 4). 9,5 % (n = 2) der Patienten hatten einen Aufenthalt auf der Intensivstation, der länger als 2 Wochen andauerte. Im Vergleich der Zeitperioden konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,381$ ).

Zeit Intensiv Aufenthalt		Zeitperioden			Gesamt
		2009-2011	2012-2014	2015-2016	
1. Tag	Anzahl	2	3	0	5
	% innerhalb von Zeitperioden	2,6%	3,6%	0,0%	2,8%
2. Tag	Anzahl	5	6	1	12
	% innerhalb von Zeitperioden	6,6%	7,2%	4,8%	6,7%
3. Tag	Anzahl	16	24	4	44

	% innerhalb von Zeitperioden	21,1%	28,9%	19,0%	24,4%
4. Tag	Anzahl	15	15	9	39
	% innerhalb von Zeitperioden	19,7%	18,1%	42,9%	21,7%
5. Tag	Anzahl	10	11	4	25
	% innerhalb von Zeitperioden	13,2%	13,3%	19,0%	13,9%
6. Tag	Anzahl	3	9	0	12
	% innerhalb von Zeitperioden	3,9%	10,8%	0,0%	6,7%
7. Tag	Anzahl	8	1	0	9
	% innerhalb von Zeitperioden	10,5%	1,2%	0,0%	5,0%
8. Tag	Anzahl	2	2	0	4
	% innerhalb von Zeitperioden	2,6%	2,4%	0,0%	2,2%
9. Tag	Anzahl	3	3	0	6
	% innerhalb von Zeitperioden	3,9%	3,6%	0,0%	3,3%
10. Tag	Anzahl	2	1	1	4
	% innerhalb von Zeitperioden	2,6%	1,2%	4,8%	2,2%
12. Tag	Anzahl	0	2	0	2
	% innerhalb von Zeitperioden	0,0%	2,4%	0,0%	1,1%
13. Tag	Anzahl	1	1	0	2
	% innerhalb von Zeitperioden	1,3%	1,2%	0,0%	1,1%
14. Tag	Anzahl	1	0	0	1
	% innerhalb von Zeitperioden	1,3%	0,0%	0,0%	0,6%
mehr als 2 Wochen	Anzahl	8	5	2	15
	% innerhalb von Zeitperioden	10,5%	6,0%	9,5%	8,3%
Gesamt	Anzahl	76	83	21	180
	% innerhalb von Zeitperioden	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

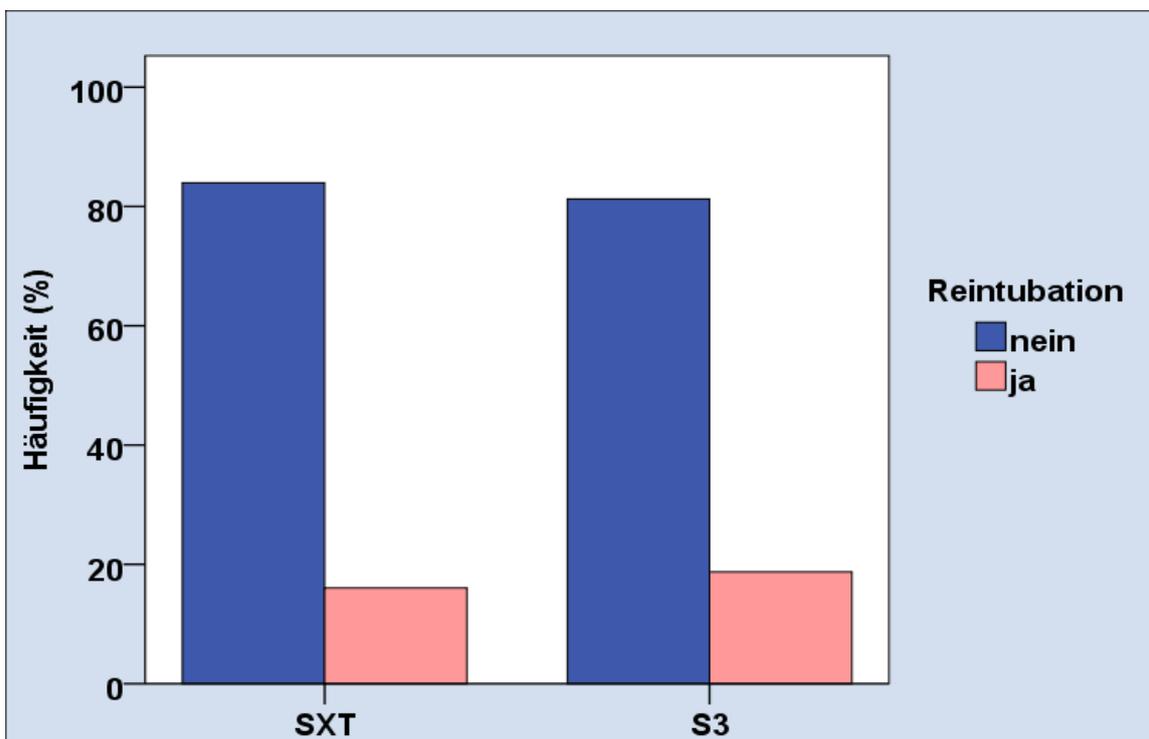
**Tabelle 12: Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in den unterschiedlichen  
Zeitperioden**

### 3.4 Vergleich der Klappentypen

Beobachtet werden 3 verschiedene Klappentypen. Die Sapien XT, Sapien 3 und Jena Valve. Für die Jena Valve wurde lediglich die deskriptive Statistik durchgeführt, sie wird im Signifikanztest nicht berücksichtigt.

#### 3.4.1 Reintubation

Von den Patienten, welche die Sapien XT-Bioprothese erhielten, mussten 16 % (n = 26) reintubiert werden. Bei den Patienten mit der Sapien 3-Klappe waren es 18,8 % (n = 3) und mit der Jena Valve 50 % (n = 2). Dies wird in Abbildung 24 dargestellt. Im Vergleich der Sapien XT- und Sapien 3-Bioprothese konnte statistisch keine Signifikanz festgestellt werden (p = 0,728).



**Abbildung 24: Reintubationen bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese**

Der Grund für die postoperative Reintubation bei Patienten mit einer Sapien XT-Bioprothese war bei 8 % (n = 13) eine Reoperation und bei 5,6 % (n = 9) eine Reanimation. Bei Patienten mit Sapien 3-Bioprothese war es bei 12,5 % (n = 2) eine Reoperation und bei 6,3 % (n = 1) eine Reanimation. Von Patienten mit einer Jena Valve mussten 50 % (n = 2) aufgrund einer Reoperation reintubiert werden. Statistisch zeigte der Vergleich zwischen der Sapien XT- und Sapien 3-Bioprothese keine Signifikanz (p = 0,858).

#### 3.4.2 Dislokation der Prothese

Bei Patienten, die die Sapien XT-Bioprothese erhalten haben, trat in 4,3 % (n = 7) eine postoperative Dislokation der Klappe auf. Bei Patienten mit einer Sapien 3-Prothese trat dies bei 6,3 % (n = 1) auf. Dies wird in Abbildung 25 dargestellt. Im Vergleich konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden (p = 0,537).

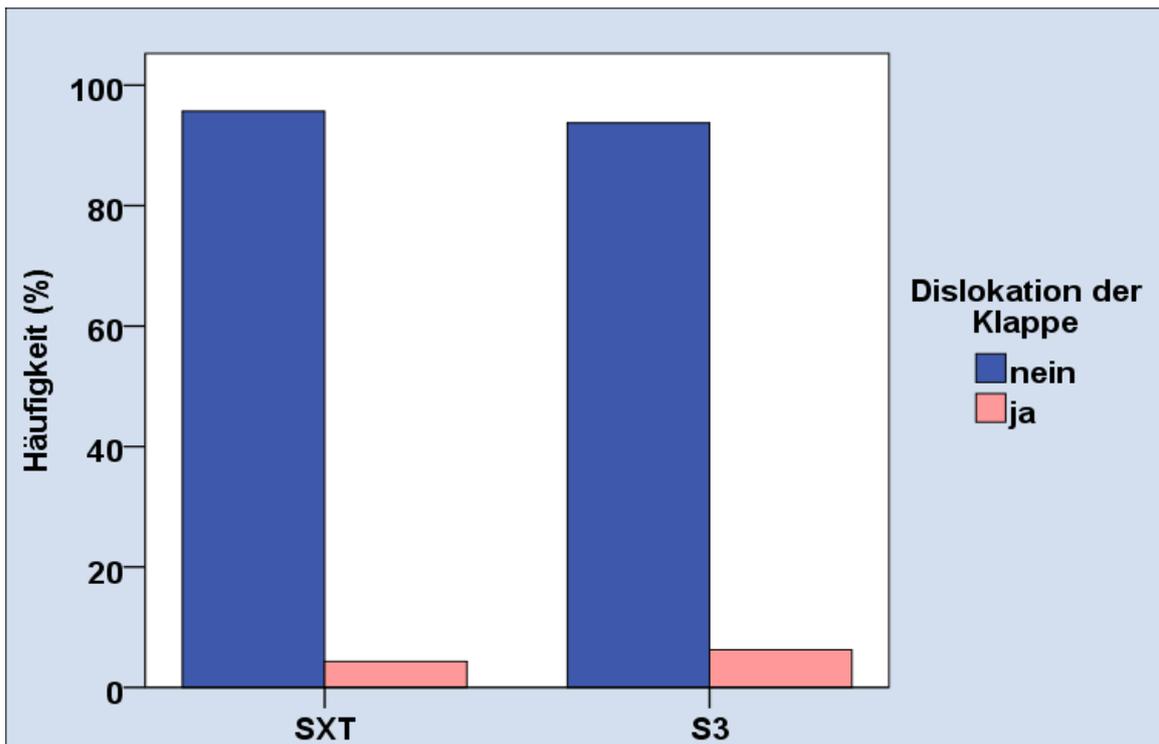


Abbildung 25: Dislokation der Prothese bei Pat. mit der Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprotthese

### 3.4.3 Nachblutung

13,6 % (n = 22) der Patienten mit einer Sapien XT-Bioprotthese erlitten eine postoperative Nachblutung. Bei Patienten mit der Sapien 3-Prothese waren es 18,8 % (n = 3) und mit der Jena Valve 75 % (n = 3). Dies wird in Abbildung 26 dargestellt. Statistisch konnte im Vergleich der Sapien XT- mit der Sapien 3-Bioprotthese keine Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,475$ ).

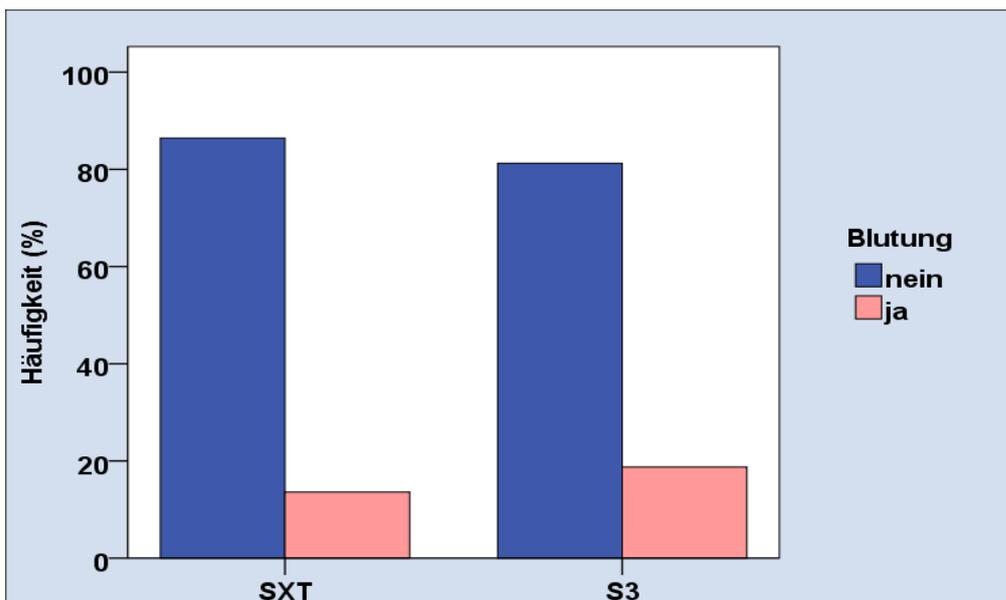


Abbildung 26: Postoperative Blutungen bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Prothese

Grund der Nachblutung war bei Patienten mit der Sapien XT in 3,7 % (n = 6) der Fälle und bei Patienten mit einer Sapien 3-Prothese bei 12,5 % (n = 2) der Fälle eine Blutung der Wunde.

Hier ist ein Anstieg der Fälle zu beobachten, welcher jedoch keine statistische Signifikanz zeigte ( $p = 0,154$ ). Dies wird in Abbildung 27 näher veranschaulicht.

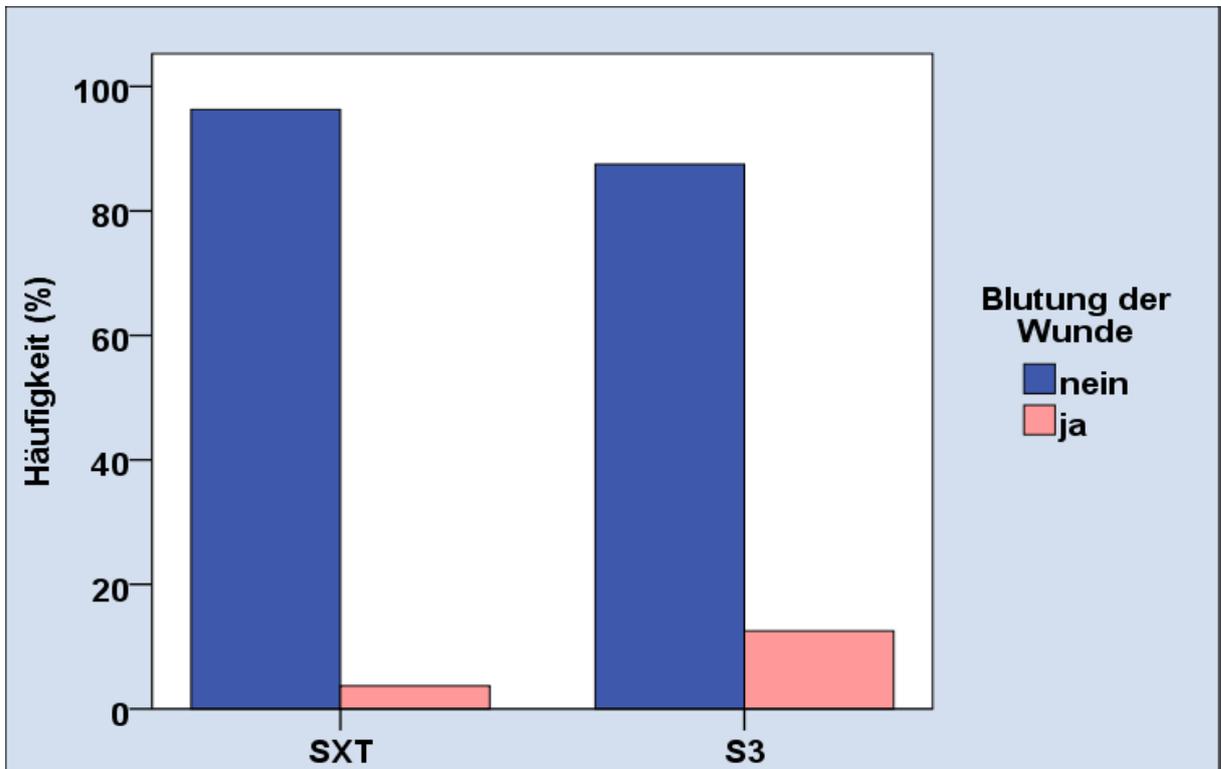


Abbildung 27: Blutungen der Wunde bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprotthese

Ein Perikarderguss war bei 10,5 % ( $n = 17$ ) der Patienten mit einer Sapien XT- und bei 6,3 % ( $n = 1$ ) der Patienten mit einer Sapien 3-Prothese der Grund der postoperativen Nachblutung. Dies wird in Abbildung 28 dargestellt. Statistisch konnte keine Signifikanz festgestellt werden ( $p = 1,0$ ).

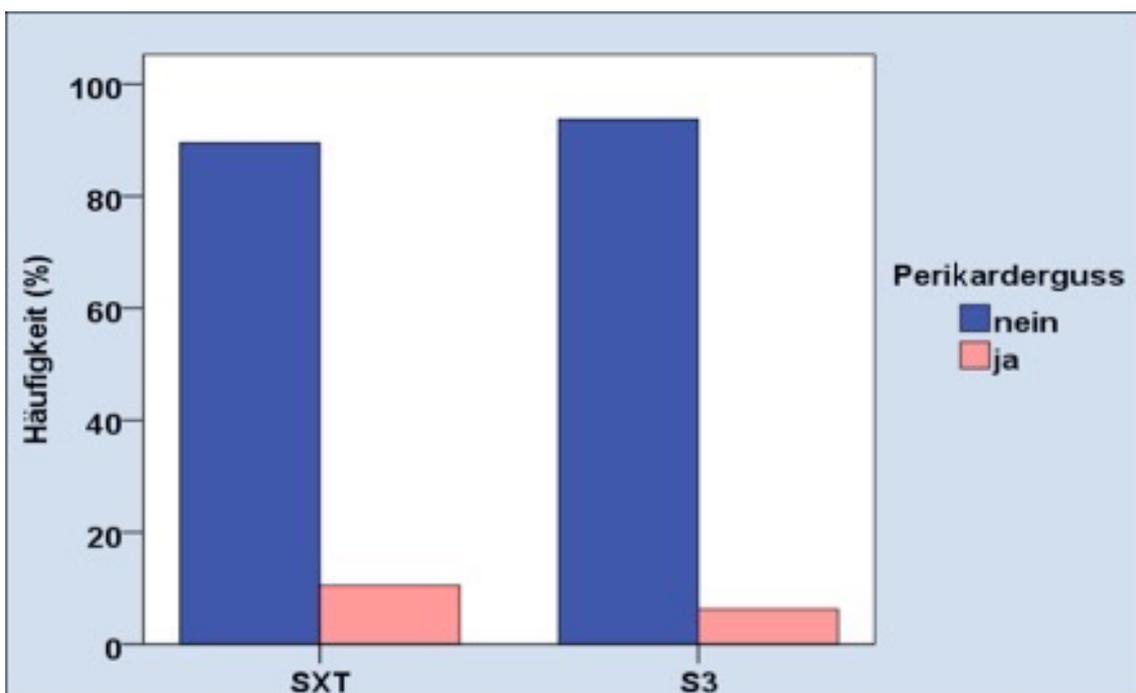
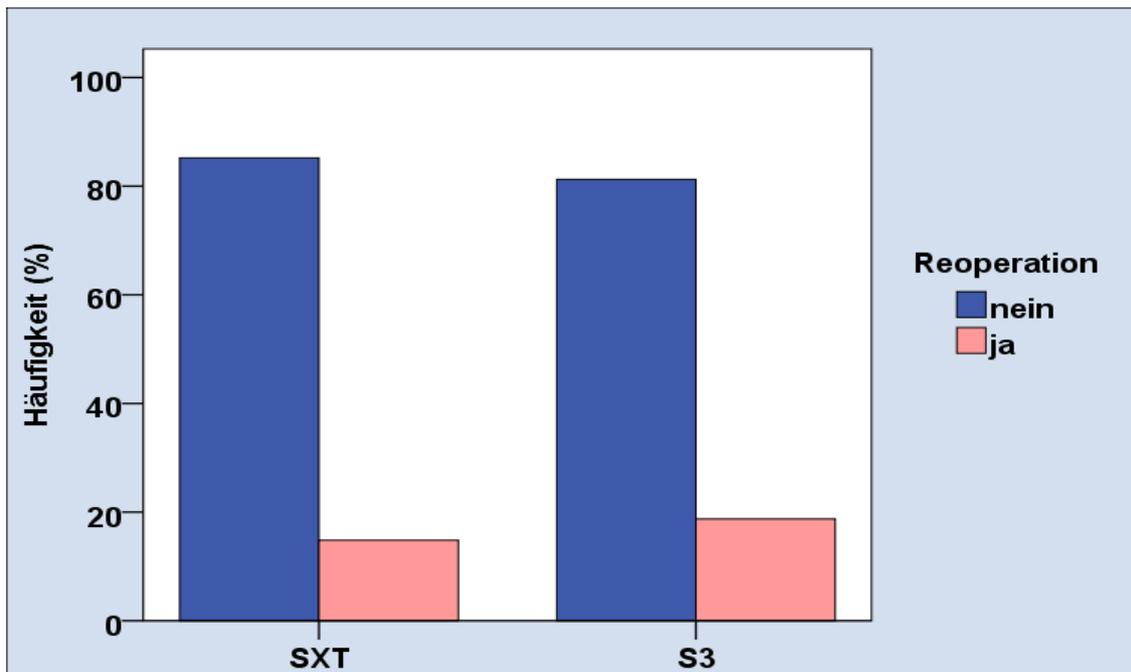


Abbildung 28: Perikarderguss bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprotthese

Bei 50 % (n = 2) der Patienten mit einer Jena Valve war der Grund der Nachblutung eine Blutung der Wunde und bei 25 % (n = 1) ein Perikarderguss.

### 3.4.5 Reoperation

Eine Reoperation war bei 14,8 % (n = 24) der Patienten mit einer Sapien XT-Prothese notwendig. Bei Patienten mit der Sapien 3-Prothese mussten sich 18,8 % (n = 3) und bei Patienten mit einer Jena Valve-Prothese 50 % (n = 2) einer Reoperation unterziehen. Abbildung 29 veranschaulicht dies. Statistisch konnte keine Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,714$ ).



**Abbildung 29: Reoperationen bei Pat. mit Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese**

Gründe für die Reoperation waren bei Patienten mit der Sapien XT in 4,3 % (n = 7) der Fälle eine tiefe Wundheilungsstörung, in 3,1 % (n = 5) eine oberflächliche Wundheilungsstörung, in 3,7 % (n = 6) eine Blutung und in 3,1 % (n = 5) eine postoperative Dislokation der Prothese. Bei Patienten mit der Sapien 3-Prothese waren die Gründe in 6,3 % (n = 1) der Fälle eine oberflächliche Wundheilungsstörung, in 6,3 % (n = 1) eine Blutung und in 6,3 % (n = 1) eine postoperative Dislokation der Prothese. Patienten mit der Jena Valve mussten in 50 % (n = 2) der Fälle aufgrund einer Blutung reoperiert werden. Im Vergleich der Sapien XT- mit der Sapien 3-Prothese konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,767$ ).

### 3.4.7 Reanimationen

Bei Patienten mit der Sapien XT-Prothese musste in 6,3 % (n = 11) der Fälle reanimiert werden. Bei der Sapien 3-Prothese waren es ebenfalls 6,3 % (n = 1) der Patienten, welche reanimiert werden mussten. Dies wird in Tabelle 13 dargestellt. Im Vergleich der beiden Prothesen konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ( $p = 1,00$ ).

Reanimation		Typ der Klappe			Gesamt
		SXT	S3	Jena Valve	
ja	Anzahl	11	1	0	12
	% innerhalb von Typ der Klappe	6,8%	6,3%	0,0%	6,6%
Gesamt		162	16	4	182
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 13: Reanimationen bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Prothese**

#### 3.4.8 Durchgangssyndrome

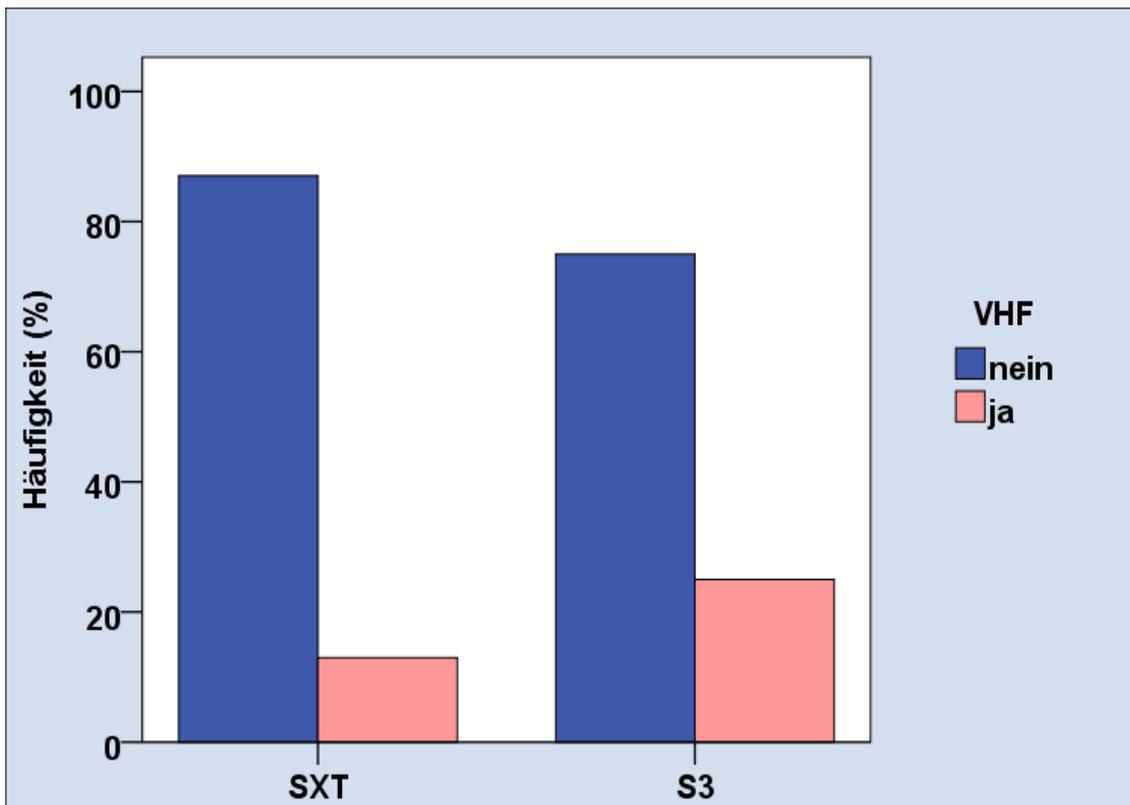
9,9 % (n = 16) der Patienten mit der Sapien XT-Prothese erlitten ein Durchgangssyndrom. Bei Patienten mit einer Sapien 3-Prothese waren es 6,3 % (n = 1) und bei Patienten mit einer Jena Valve-Prothese 25 % (n = 1). Im Vergleich der Sapien XT- mit der Sapien 3-Prothese konnte keine Signifikanz festgestellt werden ( $p = 1,0$ ).

Durchgangssyndrome		Typ der Klappe			Gesamt
		SXT	S3	Jena Valve	
ja	Anzahl	16	1	1	18
	% innerhalb von Typ der Klappe	9,9%	6,3%	25,0%	9,9%
Gesamt		162	16	4	182
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 14: Durchgangssyndrome bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Prothese**

#### 3.4.9 Postoperativ aufgetretenes Vorhofflimmern

Bei Patienten mit einer Sapien XT-Prothese trat postoperativ in 13,0 % (n = 21) ein Vorhofflimmern auf. Bei Patienten mit einer Sapien 3-Prothese waren es 25 % (n = 4) und bei Patienten mit einer Jena Valve-Prothese ebenfalls 25 % (n = 1). Dieses wird in Abbildung 30 näher veranschaulicht. Statistisch konnte keine Signifikanz im Vergleich der Sapien XT- mit der Sapien 3-Prothese festgestellt werden ( $p = 0,248$ ).



**Abbildung 30: Postoperatives de novo Vorhofflimmern bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese**

#### 3.4.10 postoperative AV-Blockierungen

Bei 5,6 % (n = 9) der Patienten mit einer Sapien XT-Prothese konnte postoperativ eine AV-Blockierung festgestellt werden. Bei Patienten mit einer Sapien 3-Prothese waren es 0 % (n = 0) und bei Patienten mit einer Jena Valve-Prothese ebenfalls 0 % (n = 0). Dies wird in Tabelle 15 dargestellt. Im Vergleich der Sapien XT- mit der Sapien 3-Prothese konnte keine Signifikanz festgestellt werden (p = 1,0).

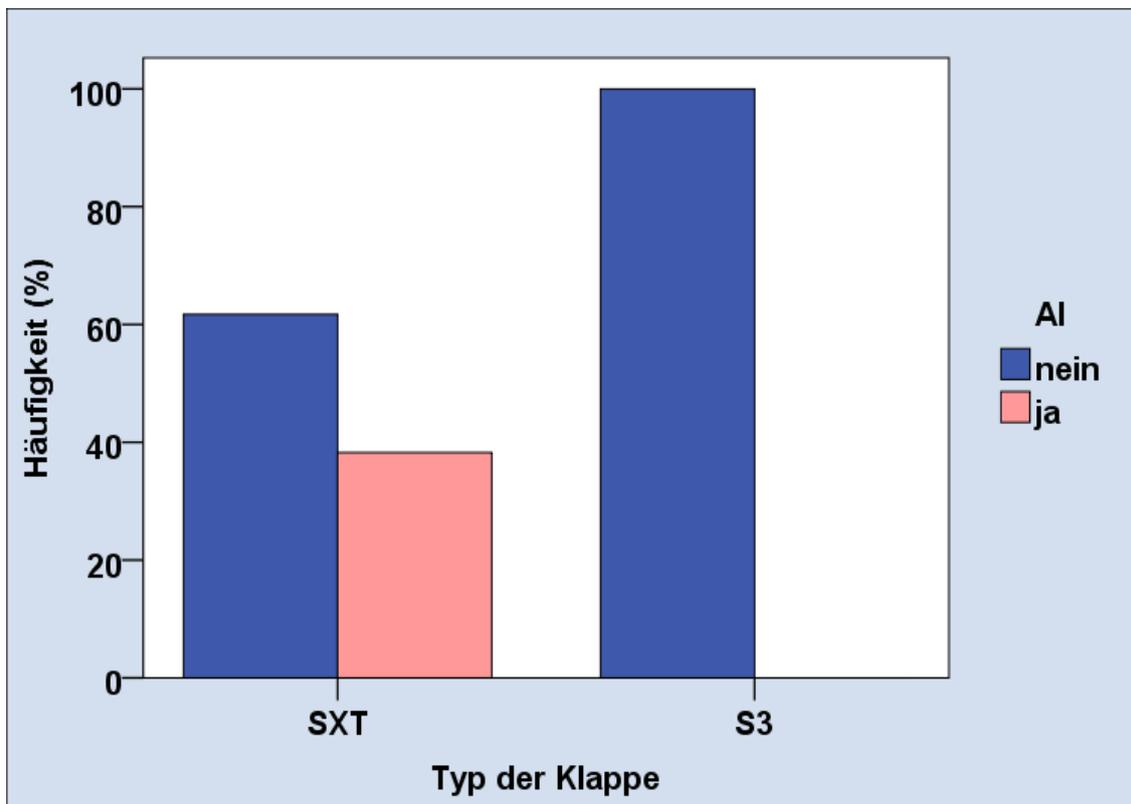
		Typ der Klappe			Gesamt
		SXT	S3	Jena Valve	
ja	Anzahl	9	0	0	9
	% innerhalb von Typ der Klappe	5,6%	0,0%	0,0%	4,9%
Gesamt	Anzahl	162	16	4	182
	% innerhalb von Typ der Klappe	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 15: Postoperativ aufgetretene AV-Blockierungen**

#### 3.4.11 Residuale Aortenklappeninsuffizienz bei Entlassung

Eine residuale Aortenklappeninsuffizienz war bei Patienten mit einer Sapien XT-Prothese bei 38,3 % (n = 62) festzustellen. Bei Patienten mit einer Sapien 3-Prothese sowie mit einer Jena Valve erlitt kein Patient eine residuale Aortenklappeninsuffizienz. Dieser Sachverhalt wird in

Abbildung 31 dargestellt. Statistisch konnte im Vergleich der Sapien XT- mit der Sapien 3-Prothese eine hohe Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,001$ ).

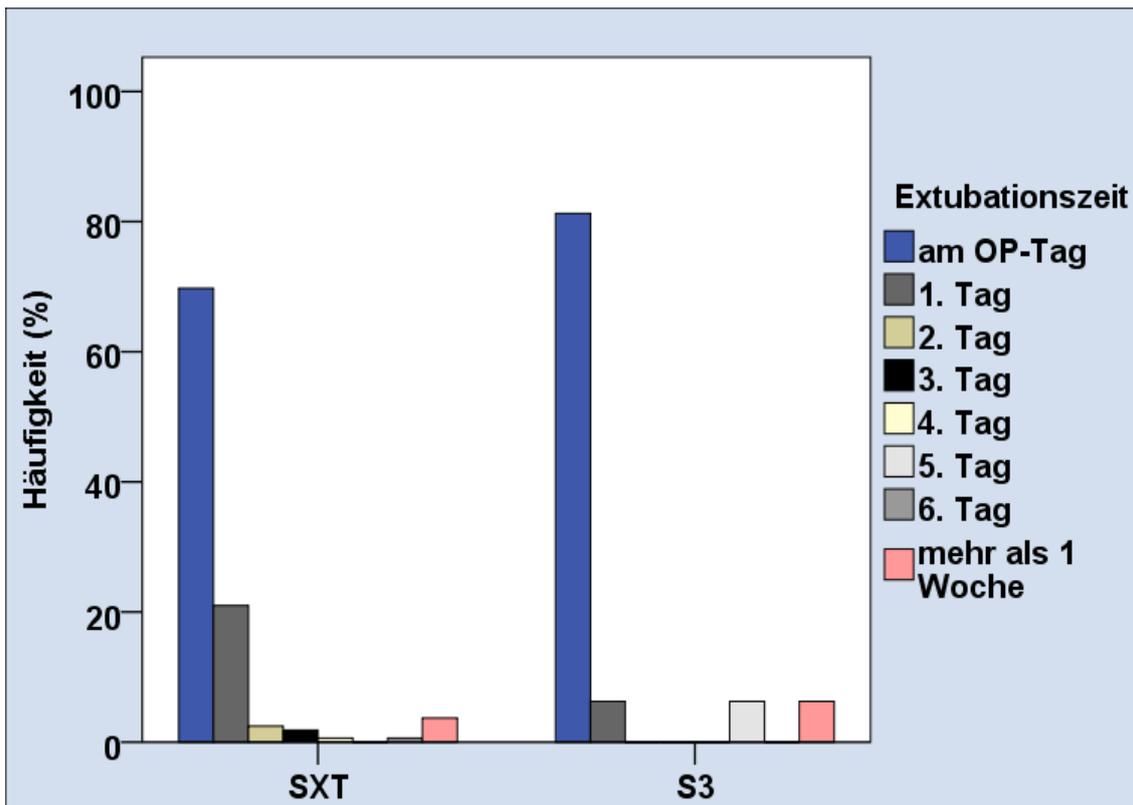


**Abbildung 31: Residuale AI bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Prothese**

Der Grad der residualen Aortenklappeninsuffizienz bei Patienten mit einer Sapien XT-Prothese belief sich bei 22,8 % ( $n = 37$ ) auf Grad 0 bis 1, bei 13,0 % ( $n = 21$ ) auf Grad 1, bei 1,2 % ( $n = 2$ ) auf Grad 1 bis 2, bei 0,6 % ( $n = 1$ ) auf Grad 2 und bei 0,6 % ( $n = 1$ ) auf Grad 2 bis 3. Im Vergleich der beiden Prothesen konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,094$ ).

#### 3.4.12 Zeitpunkt der Extubation

Von den Patienten, die eine Sapien XT-Bioprothese erhalten haben, wurden 69,8 % ( $n = 113$ ) bereits am Operationstag extubiert. Am ersten postoperativen Tag wurden 21 % ( $n = 34$ ) der Patienten, am zweiten postoperativen Tag 2,5 % ( $n = 4$ ), am dritten postoperativen Tag 1,9 % ( $n = 3$ ), am vierten 0,6 % ( $n = 1$ ), am sechsten 0,6 % ( $n = 1$ ) der Patienten extubiert. 3,7 % ( $n = 6$ ) der Patienten blieben länger als eine Woche intubiert. Von den Patienten, die eine Sapien 3-Bioprothese erhalten haben, wurden 81,3 % ( $n = 13$ ) am Operationstag extubiert. Am ersten postoperativen Tag wurden 6,3 % ( $n = 1$ ) der Patienten und am fünften postoperativen Tag 6,3 % ( $n = 1$ ) der Patienten extubiert. 6,3 % ( $n = 1$ ) der Patienten blieben länger als eine Woche intubiert. Insgesamt fällt auf, dass Patienten mit einer Sapien XT-Prothese verhältnismäßig später extubiert wurden als Patienten mit einer Sapien 3-Prothese. Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 32 dargestellt. Statistisch konnte keine absolute, jedoch eine grenzwertige Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,069$ ).



**Abbildung 32: Zeitpunkt der Extubation bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese**

#### 3.4.13 Postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation

Aufgrund eines unvollständigen Datensatzes konnten nur 15 der ursprünglich 16 Patienten mit einer Sapien 3-Bioprothese und nur 3 der 4 Patienten mit einer Jena Valve-Prothese einbezogen werden. Somit beläuft sich die Gesamtzahl dieses Datensatzes auf 180 Patienten. Der postoperative Aufenthalt der Patienten mit einer Sapien XT-Bioprothese belief sich bei 3,1 % (n = 5) der Patienten auf einen Tag, auf zwei Tage bei 6,8 % (n = 11) der Patienten, auf drei Tage bei 25,9 % (n = 42) der Patienten, auf vier Tage bei 20,4 % (n = 33) der Patienten, auf fünf Tage bei 12,3 % (n = 20) der Patienten, auf sechs Tage bei 6,8 % (n = 11) der Patienten und auf sieben Tage bei 5,6 % (n = 9) der Patienten. Länger als eine Woche auf der Intensivstation verblieben 19,1 % (n = 31) der Patienten, 8,6 % (n = 14) sogar länger als zwei Wochen.

Bei Patienten mit einer Sapien 3-Bioprothese belief sich der postoperative Aufenthalt auf der Intensivstation auf zwei Tage bei 6,7 % (n = 1) der Patienten, auf drei Tage bei 13,3 % (n = 2) der Patienten, auf vier Tage bei 40 % (n = 6) der Patienten, auf fünf Tage bei 26,7 % (n = 4) der Patienten und auf sechs Tage bei 6,7 % (n = 1) der Patienten. 6,7 % (n = 1) der Patienten hatten einen Aufenthalt von mehr als einer Woche auf der Intensivstation.

33,3 % (n = 1) der Patienten mit einer Jena Valve-Prothese blieben bis zum fünften postoperativen Tag auf der Intensivstation, 33,3 % (n = 1) bis zum zwölften und 33,3 % (n = 1) blieben länger als 2 Wochen. Statistisch konnte keine Signifikanz beim Vergleich der Sapien XT- mit der Sapien 3-Prothese festgestellt werden (p = 0,640).

### 3.5 Mortalitäten

#### 3.5.1 in den unterschiedlichen Zeitperioden

In Gruppe 1 verstarben 10,5 % (n = 8) der Patienten, in Gruppe 2 waren es 2,4 % (n = 2) und in Gruppe 3 4,5 % (n = 1) der Patienten. Es ist ein auffälliger Abwärtstrend der Mortalitäten im Vergleich von Gruppe 1 und 2 zu erkennen. Dies wird in Abbildung 33 dargestellt. Statistisch konnte hier keine Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,93$ ).

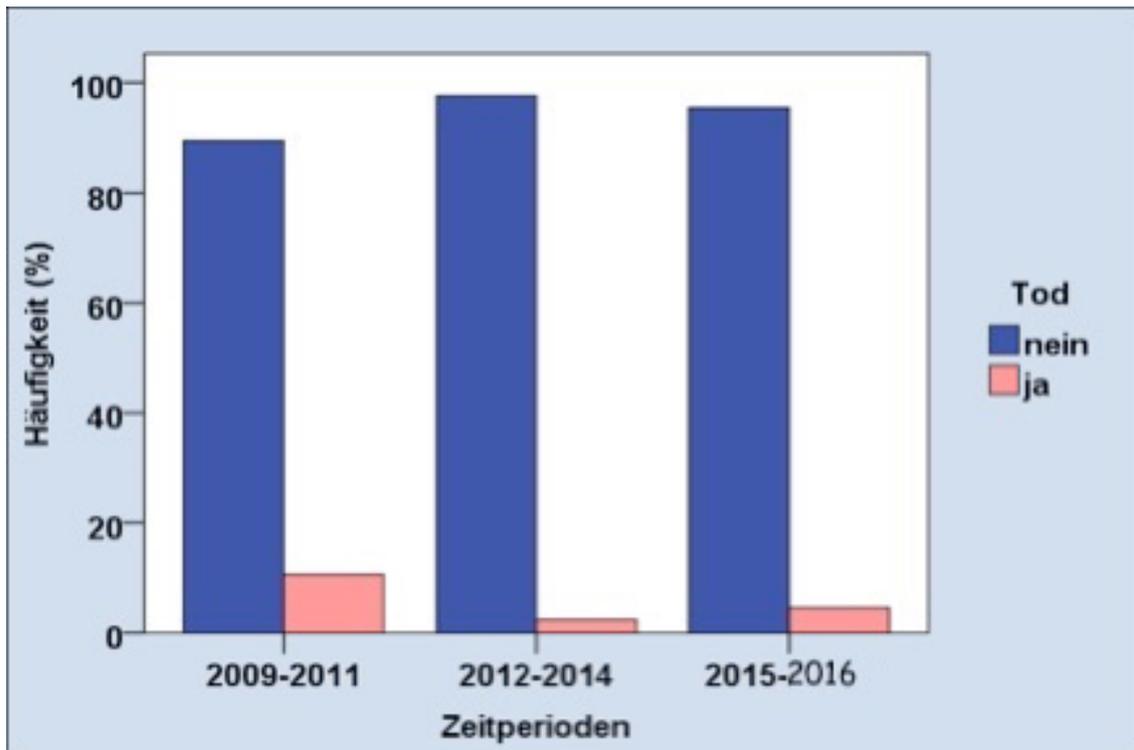


Abbildung 33: Mortalitäten in den unterschiedlichen Zeitperioden

#### 3.5.2 Mortalitäten bei den verschiedenen Klappentypen

In der Gruppe der Patienten mit einer Sapien XT-Bioprothese verstarben 6,8 % (n = 11). Bei Patienten mit einer Sapien 3- oder Jena Valve-Bioprothese verstarb niemand. Dies wird in Tabelle 16 veranschaulicht. Statistisch konnte im Vergleich der Patienten mit einer Sapien XT-Bioprothese und Patienten mit einer Sapien 3-Bioprothese keine Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,602$ ). Es fällt jedoch auf, dass ausschließlich Patienten mit einer Sapien XT-Prothese gestorben sind, jedoch ist dieses Ergebnis in Relation zu den niedrigen Fallzahlen der Patientengruppe mit der Sapien 3-Prothese zu setzen.

Tod		Typ der Klappe			Gesamt
		SXT	S3	Jena Valve	
ja	Anzahl	11	0	0	11
	% innerhalb von Typ der Klappe	6,8%	0,0%	0,0%	6,0%
nein	Anzahl	151	16	4	171
	% innerhalb von Typ der Klappe	93,2%	100,0%	100,0%	94,0%
Gesamt	Anzahl	162	16	4	182
	% innerhalb von Typ der Klappe	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 16: Mortalitäten bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese**

## 4.0 Diskussion

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit und nimmt einen chronisch progredienten Verlauf.

Der herkömmliche operative Aortenklappenersatz war bis vor Kurzem noch der Goldstandard zur Therapie von kalzifizierenden Aortenklappenstenosen, jedoch konnte dieser bei Patienten mit einem Lebensalter über 80 Jahre oder einer Ejektionsfraktion unter 40 % aufgrund eines zu hohen operativen Risikos oft nicht mehr durchgeführt werden. [29, 59]

Die hier beschriebene transapikale sowie auch die transfemorale kathetergesteuerte Variante des Aortenklappenersatzes sind eine Alternative für Patienten, bei denen ein chirurgischer Aortenklappenersatz nicht in Frage kommt. Zu den zentralen Patientencharakteristika zur Indikationsstellung eines kathetergestützten Aortenklappenersatzes zählen ein hohes Alter und multiple Komorbiditäten. [28]

Die Indikation für eine TAVI-Prozedur wird nach aktuellen Leitlinien durch ein multidisziplinäres Team nach klinischer Beurteilung der Komorbiditäten und Risikoeinschätzung gestellt. In den hier analysierten Fällen einigte sich das interdisziplinäre Heart-Team auf einen transapikalen Zugangsweg, da ein transfemorale Zugang beispielsweise bei schwerer pAVK unmöglich war. In dieser retrospektiven, nicht randomisierten Beobachtungsstudie wurden die postoperativen Komplikationen nach einer transapikalen TAVI-Prozedur bei 183 Patienten beobachtet.

Verglichen wurden 3 gängige Prothesentypen (Edwards Sapien XT, Edwards Sapien 3, Jena Valve) in 3 Zeitperioden (2009 bis 2011, 2012 bis 2014, 2015 bis 2016).

Ziel dieser Arbeit war es, die Inzidenz von Komplikationen der transapikalen TAVI-Prozedur seit ihrer Einführung im Jahr 2009 am Universitätsklinikum Marburg im Verlauf der Jahre zu beobachten und des Weiteren trotz erheblicher Unterschiede der Fallzahlen einen Vergleich zwischen den verschiedenen Prothesentypen vorzunehmen.

Der hier errechnete Altersdurchschnitt von etwa 80,5 Jahren (+/- 5,4) entspricht in etwa dem Alter von 83,2 (+/- 6,8) Jahren der transapikalen Kohorte der PARTNER-Studie oder ähnlichen Arbeiten mit übereinstimmenden Werten. [64, 85]

Die geschlechtliche Verteilung ist nicht immer einheitlich: In der PARTNER-Studie sowie in einer Abhandlung von Walther et al. liegt der weibliche Anteil bei etwa 40 %, jedoch konnte bei einer Arbeit von Bleiziffer et al. ein höherer weiblicher Anteil in der transapikalen Gruppe von 78 % festgestellt werden. [8] In dieser Arbeit konnte ebenfalls mit 57,2 % ein überwiegend weiblicher Patientenanteil festgestellt werden. Vergleicht man die geschlechtliche Verteilung im Verlauf der verschiedenen Zeitperioden, kann ein statistisch nicht signifikanter Aufwärtstrend von männlichen und ein Abwärtstrend von weiblichen Patienten beobachtet werden.

### 4.1 postoperative Komplikationen in den Zeitperioden

Zum Spektrum der hier untersuchten postoperativen Komplikationen gehörten eine Dislokation der Prothese, Reintubationen, Nachblutungen, Reoperationen, Schock, Reanimationen, postoperatives Delirium, neu aufgetretenes Vorhofflimmern und residuale Aortenklappeninsuffizienz. Des Weiteren wurden die Länge der Intubations- und Beatmungszeiten sowie die des Aufenthaltes auf der Intensivstation untersucht.

Eine Dislokation oder eine residuelle Insuffizienz der Prothese gehören zu den häufigsten technischen Komplikationen. Sie müssen entweder durch endovaskuläre oder operative Maßnahmen korrigiert werden. [44] Ussia et al. gaben 3 mögliche Ursachen für eine Dislokation einer Prothese an: eine unbeabsichtigte Dislokation direkt nach Implantation der Prothese, eine Dislokation während einer Repositionierung bei initial falscher Positionierung und eine beabsichtigte Dislokation bei Gefahr einer Koronarstenosierung durch die Prothese. [75] Zahn et al. sprachen auch von Fällen einer postinterventionellen Migration der Prothese in die ascendierende und descendierende Aorta. [87] Der Mechanismus der Prothese, ob nun selbst-expandierend oder ballon-expandierend, kann ebenfalls großen Einfluss auf den Halt und die korrekte Positionierung der Klappe haben.

In dieser Arbeit ist zu sehen, dass hauptsächlich Patienten aus der Anfangszeit des Klappenprogramms (Gruppe 1: 2009 bis 2011) eine Dislokation der Prothese erlitten (7,4 %). Danach ist ein auffälliger, jedoch statistisch insignifikanter Abwärtstrend der Dislokationen zu beobachten (Gruppe 2: 2,4 %, Gruppe 3: 0 %). Dies ist sicherlich durch die steigende Erfahrung der Operateure sowie eine Modernisierung der Materialien und infolgedessen ein besseres Outcome im Verlauf der Jahre zu erklären.

Bei der TRAVERCE-Studie, bei der 168 Patienten in mehreren europäischen Herz-Zentren von 2006 bis 2008 eine transapikale TAVI erhielten, konnte bei sieben Patienten eine Malposition der Prothese festgestellt werden, bei drei Patienten migrierte die Klappe und bei 2 Patienten war die Prothese deutlich insuffizient.[79]

In der PARTNER-Studie haben Smith et al. beschrieben, dass 2,0 % der TAVI-Interventionen aufgrund von intraoperativen Komplikationen abgebrochen werden mussten. Eine Sternotomie und ein Wechsel zum konventionellen AKE musste bei weiteren 2,6 % erfolgen. Sieben Patienten (2,0 %) erhielten eine „valve-in-valve“-Intervention aufgrund einer Klappenembolisation oder einer hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz nach der ersten Implantation. [64]

In dieser Studie benötigten 6,6 % der Patienten im Zeitraum von 2009 bis 2011 eine Revision aufgrund einer Dislokation der Prothese. Vom Zeitraum von 2012 bis 2014 waren es 1,2 % und von 2015 bis 2016 konnte keine Dislokation mehr verzeichnet werden. Dies stellt wiederum einen deutlichen Abwärtstrend dar, welcher jedoch statistisch keine Signifikanz zeigte, am ehesten aber durch eine verbesserte präprozedurale Auswahl der richtigen Prothesengröße anhand optimierter computertomographischer und echokardiographischer Ausmessung des Aortenklappenannulus zu erklären ist.

Eine weitere schwerwiegende postoperative Komplikation ist die Nachblutung der Wunde.

In der TRAVERCE-Studie konnte eine postoperative Nachblutung der Zugangswunde bei 4,8 % der Patienten festgestellt werden. In der Studie von Walther et al. wurde beschrieben, dass 2,7 % der Patienten in der transapikalen Gruppe eine Revisionsoperation aufgrund einer Nachblutung in den Thorax benötigten. [80]

In dieser Studie wurden in insgesamt 27 Fällen die Nachblutungen im gesamten Zeitraum von 2009 bis 2016 hinsichtlich ihrer Ursachen betrachtet und die Inzidenz im Verlauf der Zeitperioden verglichen.

In Gruppe 1 konnte bei 0 %, Gruppe 2 bei 8,3 % (n = 7) und Gruppe 3 bei 13,6 % (n = 3) eine Nachblutung der Wunde festgestellt werden. Hier fiel auf, dass eine postoperative Blutung der Operationswunde im Verlauf der Jahre einen statistisch signifikanten Anstieg aufwies (p = 0,014). Hier sollten mögliche Prädiktoren für eine Nachblutung in weiteren Studien untersucht werden. Dies könnte eine adäquate Risikostratifizierung und infolgedessen ein besseres Outcome der Patienten ermöglichen.

Ein Perikarderguss manifestierte sich postoperativ bei 10,5 % der Patienten von Gruppe 1 (n = 8), 10,7 % von Gruppe 2 (n = 9) und 9,1 % von Gruppe 3, blieb jedoch im Vergleich statistisch ohne Signifikanz (p = 0,975).

Eine wichtige postoperative Komplikation ist das Delirium, welches sich durch Agitation oder Selbstverletzungsverhalten manifestieren kann und mit einer höheren Mortalität sowie längerem Intensivaufenthalt verbunden ist. [62] Es wird standardmäßig postoperativ anhand des „Confusion Assessment Method“- (CAM-ICU)-Scores diagnostiziert und bei einem CAM-ICU-positiven Ergebnis entsprechend behandelt.

In der PARTNER-Studie wurde das postoperative Delirium nicht aufgeführt, jedoch gibt es eine Studie von L. Tse et al., welche die Inzidenz eines postoperativen Deliriums bei der antegraden (transapikalen) und retrograden (transfemorale) Methode vergleicht. Das Ergebnis war, dass die transapikale Gruppe eine deutlich höhere Inzidenz für ein postoperatives Delirium zeigte (53 %) als die transfemorale Gruppe (12 %). [74]

In dieser Studie konnte ein statistisch insignifikanter Aufwärtstrend im Vergleich der Zeitperioden von Gruppe 2 (7,1 %) und Gruppe 3 (18,2 %) festgestellt werden. Zur möglichen Implementierung von präventiven Maßnahmen zur Reduktion eines postoperativen Deliriums wäre eine Untersuchung von möglichen präoperativen Risikofaktoren sowie ein Vergleich zum retrograden transfemorale Verfahren eine interessante Erweiterung dieser Studie. Außerdem könnten die Narkosebedingungen der Patienten als möglicher Grund für ein Delirium untersucht werden.

Neu auftretendes Vorhofflimmern nach einer TAVI-Prozedur ist eine häufige Komplikation und wurde in einer prospektiven Studie von Armat-Santos et al. untersucht. 39,1 % der 138 Patienten des Kollektivs entwickelten in den ersten 72 Stunden nach der Operation ein Vorhofflimmern, wovon 86,4 % antegrad transapikal und 13,6 % retrograd transfemorale behandelt wurden. [2] Hier konnte in der transapikalen Gruppe ein höheres Risiko für Vorhofflimmern gesehen werden, was in dieser Studie ebenfalls zum Ausdruck kommt. Im postoperativen Verlauf haben am Universitätsklinikum Marburg von Gruppe 1 14,5 %, Gruppe 2 11,9 % und Gruppe 3 22,7 % ein Vorhofflimmern entwickelt. Hier kann im Vergleich der Zeitperioden von Gruppe 2 und Gruppe 3 ein auffälliger Anstieg der Fälle beobachtet werden.

Dies ist jedoch am ehesten durch den erheblichen Unterschied der Fallzahlen zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 zu erklären.

Eine der stärksten unabhängigen Risikofaktoren für perioperative Mortalität ist die residuelle Insuffizienz der Prothese. Eine Studie von Abdel-Wahab et al. von 2011 belegte anhand der Zahlen des Deutschen Aortenklappenregisters, dass die Mortalität während des postoperativen stationären Aufenthaltes bei Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen Undichtigkeit der

Prothese höher war als bei Patienten mit einer leichtgradigen Insuffizienz (15,1 % vs. 6,7 %). [1]  
Eine Untersuchung der 1-Jahres-Mortalität von Patienten mit leicht- und mittel- bis hochgradiger Insuffizienz wurde in einer Studie von Gotzmann et al. durchgeführt, welche noch deutlichere Unterschiede der beiden Patientengruppen aufwies (16 % im Vergleich zu 57 %). [23]

Beim Patientenkollektiv dieser Studie wurde bei der echokardiographischen Kontrolle vor Entlassung bei 34,1 % eine residuelle Aortenklappeninsuffizienz festgestellt, wovon 31,8 % leichtgradig (Grad I oder niedriger) und lediglich 2,1 % mittel- bis hochgradig (Grad II oder höher) waren. Beobachtet man die Fälle nun im Verlauf der Zeitperioden, fallen stark sinkende Patientenzahlen im Vergleich der Zeitperiode von Gruppe 2 (40,5 %) und Gruppe 3 (4,5 %) auf. Hier ergab sich eine statistische Signifikanz ( $p = 0,006$ ). Dies ist möglicherweise durch den Wechsel zu einem neueren Prothesentyp nach der ersten Zeitperiode von Gruppe 1 (von Sapien XT zu Sapien 3) und mit einer dementsprechend verbesserten paravalvulären Verschlusstechnik der Sapien 3-Bioprothese und steigenden Erfahrung der Operateure zu erklären. [53]

Für die Sapien XT-Prothese konnte hier eine hohe Inzidenz einer trivialen bzw. milden residuellen Insuffizienz ermittelt werden (Grad 0-I: 22,8 %; Grad I: 13 %). Diese Werte stehen – bis auf die mit 1,8 % weitaus niedrigeren mittelgradigen Insuffizienzen – im Einklang mit der SOURCE-XT-Studie (mild: 24,9 %, moderat: 4,2 %) [60] sowie der PARTNER-II-Studie (mild: 15,4 %; moderat: 7,7 %).

Bezüglich der Sapien 3-Prothese konnte in dieser Studie interessanterweise kein Patient mit einer relevanten residuellen Aortenklappeninsuffizienz vermerkt werden. Die SOURCE-3-Studie gibt eine Inzidenz einer milden residuellen Insuffizienz der Sapien 3-Prothese von 15,5 % und einer moderaten von nur 0,5 % an. [83] Vergleicht man diese Zahlen mit den oben genannten Ergebnissen der SOURCE-XT- oder PARTNER-II-Studie, ist ein ähnlicher Trend wie in dieser Studie zu erkennen. Hier ist jedoch der deutliche Unterschied der Fallzahlen von implantierten Sapien XT- und Sapien 3-Bioprothesen zu beachten.

Auch sind technische Modernisierung und verbesserte ärztliche Fähigkeiten in Bezug auf die Nutzung der Computertomographie und Echokardiographie zur Planung der Operation und Entscheidung für eine optimale Prothesengröße ein möglicher Grund. [27, 30]

Über die durchschnittliche Extubationszeit und Dauer des Intensiv-Aufenthaltes sind noch nicht viele Daten vorhanden, jedoch wird in einer Studie von Conradi et al. eine durchschnittliche Extubationszeit von 5,1 Stunden (+/- 20,6) und eine mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von 2,5 Tagen (+/- 2,2) erwähnt. [13]

Hier wurde das Patientenkollektiv in 2 Klassen unterteilt: Der Klasse 1 gehören Patienten an, welche bis zu 2 Wochen auf der Intensivstation lagen ( $n = 165$ ), der Klasse 2 gehören Patienten an, welche länger als 2 Wochen auf der Intensivstation lagen ( $n = 15$ ). Klasse 2 wird hier weniger beachtet, da Patienten, welche länger als 2 Wochen auf der Intensivstation lagen, in der Regel an weiteren Komorbiditäten litten und somit nicht relevant für die durchschnittliche postoperative Liegezeit sind.

Hier wurde der Hauptteil der Patienten zwischen dem 3. und 5. Tag von der Intensivstation auf die Normalstation verlegt (3. Tag: 24,2 %; 4. Tag: 21,4 %; 5. Tag: 13,7 %). Die durchschnittliche Liegezeit von Patienten der Klasse 1 liegt bei 4,04 Tagen. Dies liegt über der durchschnittlichen

Aufenthaltszeit, welche in der Studie von Conradi et al. erwähnt wurde. Hier muss jedoch die längere Liegezeit vor dem Hintergrund einer fehlenden Intermediate-Care-Station (IMC) am Universitätsklinikum Marburg betrachtet werden. Die zuvor genannten Studien beachten lediglich die postoperative Liegezeit auf der Intensive-Care-Unit und missachten die Liegezeit auf der Intermediate-Care-Unit, was die Liegezeit in dieser Arbeit im Vergleich zu anderen Studien verlängert erscheinen lässt. [13]

Beobachtet man die Liegezeiten von Patienten der Gruppe 1 im Verlauf der Zeitperioden, ist eine durchschnittliche Liegezeit von 4,9 Tagen, in Gruppe 2 von 4,5 Tagen und in Gruppe 3 von 4,21 Tagen zu sehen. Dies lässt einen Abwärtstrend erkennen, welcher jedoch aufgrund der niedrigen Patientenzahlen keine statistische Signifikanz zeigt. Eine Erklärung hierfür ist am ehesten die insgesamt sinkende Inzidenz von postoperativen Komplikationen durch die steigende Erfahrung der Operateure und einhergehende verkürzte Liegezeit im Verlauf der Jahre.

Am Uniklinikum Marburg wurden 68,9 % aller Patienten noch am Tag der Operation extubiert. Dieses entspricht der Studie von Conradi et al. mit der bereits erwähnten durchschnittlichen Extubationszeit von 5,1 Stunden +/- 20,6. [13] Reinohl et al. gaben eine Intubationsdauer über einen Tag an (35,7 Stunden +/- 64,6) [55], was in dieser Studie bei 19,8 % (n = 36) der Patienten zutraf.

Eine interessante Beobachtung in dieser Studie ist, dass sich die Dauer der Intubation über die Jahre graduell verringerte. Von Gruppe 1 wurden 68,4 % am OP-Tag und 22,4 % am 1. postoperativen Tag extubiert. Von Gruppe 2 waren es dann am Operationstag schon 70,2 % und am 1. postoperativen Tag nur noch 20,2 %. Von Gruppe 3 wurden dann schließlich nur noch 9,5 % am 1. postoperativen Tag extubiert und 76,2 % am Operationstag. Die Anzahl der Patienten, welche länger als eine Woche intubiert blieben, stieg bis 2016 auf einen Höchstwert von 14,6 % an. Jedoch muss man dies in Relation zu den deutlich niedrigeren Patientenzahlen in der Zeitperiode von Gruppe 3 im Vergleich zu den Perioden von Gruppe 1 oder Gruppe 2 setzen.

Die postoperative Mortalität nach einem transapikalen Aortenklappenersatz hängt von diversen Co-Morbiditäten ab und ist im Vergleich zur transfemorale Methode höher. Besonders erwähnenswert sind der Diabetes mellitus, Erfahrung des Chirurgen, Alter der Patienten, pulmonale Beschwerden (z.B. COPD), Niereninsuffizienz, Allgemeinzustand des Patienten und die koronare Herzkrankheit. Dies zeigt zum Beispiel die PARTNER-Studie, in der die Mortalität der transfemorale Gruppe bei 3,7 % und die der transapikale Gruppe bei 8,7 % lag. [64] In einer Studie von Zhou et al. wurde die 30-Tages-Mortalität von Patienten mit einer transapikalen oder transfemorale TAVI verglichen und ähnlich wie auch in Arbeiten von Bleiziffer et al. (12,0 % transfemorale bis zu 17,5 % transapikale) eine höhere Mortalität der transapikalen Gruppe (7,5 % vs. 11,6 %) ermittelt [88] [9].

Hier konnte, verglichen mit den vorher benannten Studien, eine wesentlich niedrigere Mortalität der Gesamtkohorte von 6 % festgestellt werden.

Im Verlauf der Zeitperioden von Gruppe 1 (10,5 %) und Gruppe 2 (2,4 %) ist eine statistisch nicht signifikante, sinkende Mortalität zu beobachten. Dies könnte an verbesserten

präoperativen Screening-Methoden, neuen Operationstechniken und besserer intensivmedizinischer Behandlung liegen. Diesbezüglich wurden in der PARTNER-II-Studie die 30-Tages- und 1- sowie 2-Jahres-Outcomes von Patienten beobachtet, die eine TAVI mit einer Edwards Sapien XT-Bioprothese erhalten haben. [39] Es wurde ein Patientenkollektiv von 2032 Patienten untersucht, von denen 1011 einen kathetergestützten und 1021 einen chirurgischen Aortenklappenersatz erhielten. 236 Patienten waren ungeeignet für die transfemorale Methode und mussten somit transthorakal behandelt werden (176 transapikal, 62 transaortal). Die Mortalitäten der für diese Arbeit relevanten transthorakalen Gruppe lag nach 30 Tagen bei 6,8 %, nach einem Jahr bei 19,9 % und nach 2 Jahren bei 25,2 %. Die Relevanz der Zahlen der genannten Studie ist jedoch aufgrund der ebenfalls enthaltenen Gruppe der transaortal behandelten Patienten zu entkräften.

Des Weiteren zeigten Auswertungen der SOURCE-XT-Studie eine 30-Tages-Mortalität von 10 %, wohingegen das FRANCE-2-Register über eine 30-Tages-Mortalität der transapikalen Kohorte von 13,9 % berichtete. In dieser Studie wurde eine Mortalität von 6,8 % für Patienten mit einer Sapien XT-Prothese ermittelt, was deutlich unter den Werten der bisher genannten Studien liegt, jedoch wieder in Relation zu den niedrigeren Fallzahlen dieser Arbeit im Vergleich zu den anderen Studien gesetzt werden sollte. Bezüglich der Edwards Sapien 3-Bioprothese berichteten Webb et al. 2014 über die ersten Erfahrungen von mehreren Zentren. Es konnte eine 30-Tages-Mortalität von 11,8 % in der non-transfemorale Kohorte festgestellt werden, welche fast zehnmals so hoch war wie die der transfemorale Kohorte (2,1 %) [81]. Das SOURCE-3-Register wies für die Edwards Sapien 3-Prothese eine merklich niedrigere 30-Tages-Mortalität von 4,0 % auf [83], wohingegen in dieser Arbeit nach 30 Tagen kein verstorbener Patient mit einer Edwards Sapien 3-Bioprothese vermerkt werden konnte. Dies liegt zunächst an den markant niedrigeren Patientenzahlen mit einer Edwards Sapien 3-Bioprothese. Außerdem könnte das verbesserte Klappendesign der Sapien 3-Prothese sowie die Optimierung der präprozeduralen Patientenauswahl im Verlauf der Jahre eine Rolle spielen und diesen Unterschied zusätzlich erklären. [58]

Letztlich zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die transapikale Methode, obwohl sie aufgrund der höheren perioperativen Komplikationsrate der transfemorale unterlegen ist, im Verlauf der Zeitperioden am Universitätsklinikum Marburg insgesamt graduell sinkende Inzidenzen von perioperativen Komplikationen aufweist.

Dies liegt am ehesten an verbesserten Operationstechniken und Materialien sowie an der steigenden Erfahrung der Operateure. Sie stellt somit eine gute Alternative zum konventionellen Aortenklappenersatz bei Hochrisiko-Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose dar.

Bei der Wahl des Zugangsweges spielen im Hinblick auf das postoperative Outcome lokale Gegebenheiten sowie die Erfahrungen der Klinik im Umgang mit der Prozedur eine große Rolle.

#### 4.2 Limitationen der Arbeit

Zwar sind aus dieser Arbeit interessante Trends zu erkennen, jedoch fehlt häufig aufgrund niedriger Fallzahlen eine signifikante statistische Aussage. Außerdem wurde für die beschriebene Patientenkohorte kein Follow-Up durchgeführt, wodurch die Zahlen für

postoperative Komplikationen wie zum Beispiel Mortalität dementsprechend zu entkräften sind. Obwohl die Einschätzung einer möglichen postoperativen Aortenklappeninsuffizienz durch erfahrene Echokardiographen erfolgte, könnte es bei wechselnden Untersuchern eine gewisse Heterogenität zwischen den Ergebnissen geben. Des Weiteren ist auf die merklich niedrigeren Fallzahlen der Edwards Sapien 3 im Gegensatz zur Edwards Sapien XT, hinzuweisen. Dies erschwerte einen validen Vergleich zwischen den Prothesentypen und anderen Studien.

## 5.0 Zusammenfassung

### 5.1 Deutsch

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose ist eine chronisch progrediente Krankheit, welche die dritthäufigste kardiovaskuläre Krankheit nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit darstellt.

Der herkömmliche operative Aortenklappenersatz war bis vor Kurzem noch Goldstandard zur Therapie von kalzifizierenden Aortenklappenstenosen, jedoch konnte dieser bei Patienten über 80 Jahren oder mit einer Ejektionsfraktion von unter 40 % aufgrund eines zu hohen Risikos oft nicht mehr durchgeführt werden.

Die hier beschriebene transapikale sowie auch die transfemorale kathetergesteuerte Variante des Aortenklappenersatzes sind die Therapie der Wahl bei Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose mit mittlerem bis hohem peri- und postoperativen Risiko.

Zu den zentralen Patientencharakteristika zur Indikationsstellung eines kathetergestützten Aortenklappenersatzes zählen ein hohes Alter sowie multiple Komorbiditäten.

Zu den hier beschriebenen Klappensystemen gehören die Ballon-expandierenden Bioprothesen Edwards Sapien XT und Edwards Sapien 3.

Diese Arbeit befasst sich mit dem Vergleich postoperativer Komplikationen nach einer transapikalen TAVI-Prozedur bei insgesamt 183 Patienten im Verlauf von 3 verschiedenen Zeitperioden: 2009–2011, 2012–2014 und 2015–2016. Des Weiteren wird das Augenmerk auf 2 verschiedene Prothesentypen (Edwards Sapien XT und Edwards Sapien 3) und einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Prothesentyp und postoperativen Komplikationen gelegt.

Die Patienten waren im Altersdurchschnitt 80,5 Jahre alt und zum größeren Teil weiblich.

Eine postoperative Dislokation der Prothese war hauptsächlich in den ersten Jahren nach Etablierung der transapikalen TAVI-Prozedur am Universitätsklinikum Marburg zu beobachten.

Je länger sich die Prozedur in der Klinik etablierte, desto weniger Fälle einer Dislokation konnten festgestellt werden (Gruppe 1: 7,4 %; Gruppe 2: 2,4 %; Gruppe 3: 0 %).

Bei der Inzidenz einer postoperativen Blutung konnte über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Anstieg der Fälle festgestellt werden, wofür jedoch bisher keine Erklärung gefunden werden konnte (Gruppe 1: 0 %; Gruppe 2: 8,3 %; Gruppe 3: 13,6 %).

Bezüglich des postoperativen Deliriums konnte ein statistisch insignifikanter Aufwärtstrend zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 festgestellt werden (Gruppe 2: 7,1 %; Gruppe 3: 18,2 %).

Eine residuale Aortenklappeninsuffizienz bei Entlassung konnte im gesamten Patientenkollektiv bei 34,1 % festgestellt werden. Davon waren jedoch 31,8 % leichtgradig (Grad I oder niedriger) und nur 2,1 % mittel- bis hochgradig (Grad II oder höher). Vergleicht man die Zahlen im Verlauf, kann eine stark sinkende Inzidenz festgestellt werden (Gruppe 1: 35,5 %; Gruppe 2: 40,5 %; Gruppe 3: 4,5 %). Dieses kann durch den Übergang von der Edwards Sapien XT- auf die Edwards Sapien 3-Bioprothese nach der Zeitperiode von 2009 bis 2011 erklärt werden, welche eine signifikant niedrigere Inzidenz einer residualen Insuffizienz aufwies (Sapien XT: 38,3 %, Sapien 3: 0 %).

Die durchschnittliche Liegezeit von Patienten auf der Intensivstation lag bei 4,04 Tagen, mit 68,9 % konnte eine hohe Zahl von Patienten noch am Operationstag extubiert werden. Die 30-Tages-Mortalität lag hier bei insgesamt 6,8 %. In den verschiedenen Zeitperioden lag sie in Gruppe 1 bei 10,5 %, in Gruppe 2 bei 2,4 % und in Gruppe 3 bei 4,5 %. Anhand der hier gewonnenen Daten konnte eine vielversprechende Entwicklung der transapikalen TAVI-Prozedur am Universitätsklinikum Marburg festgestellt werden, somit gilt sie als geeignete alternative Therapieoption für Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose.

## 5.2 English

The calcified aortic stenosis is a chronic progressive disease, which is third in rank of all cardiovascular diseases after the arterial hypertension and the coronary heart disease. The conventional open aortic valve replacement was until recently the golden standard in the treatment of the calcific aortic stenosis, but for patients over the age of 80 or with an ejection fraction of under 40% it presented as too much of a risk and could rarely be performed in these cases.

The transapical way of the procedure that is discussed here as well as the transfemoral approach of the catheter based aortic valve replacement is now a valid alternative to the conventional aortic valve replacement for high risk patients with a calcific aortic valve stenosis. To decide in favor of the TAVI procedure the patient has to present with advanced age, as well as various other co-morbidities that would markedly increase the risk of a conventional operative treatment. In these cases, the indication for the transapical approach is given if the patient has a severe arterial occlusive disease, which would make the preferred transfemoral approach impossible.

There are 2 different types of aortic valve prostheses that are discussed here: The Edwards Sapien XT and the Edwards Sapien 3 balloon expandable bioprostheses.

This paper mainly deals with the comparison of various postoperative complications after a transapical TAVI procedure in 3 different time periods of time: 2009-2011, 2012-2014, 2015-2016. Furthermore, we are looking at 2 types of aortic valve prosthesis used at the University Clinic of Marburg (Edwards Sapien XT, Edwards Sapien 3) and the possible correlations between type of prosthesis and the complications.

The average age of the patients was 80,5 years and most of them were female. A postoperative dislocation was mainly present during the early phase of the transapical TAVI procedure at the University Clinic of Marburg. After some years when the procedure got established at the clinic the incidence of dislocations dropped markedly (group 1: 74%; group 2: 2,4%; group 3: 0%). Comparing the incidence of postoperative bleeding in the different time periods, a significant increase could be observed. The reason still has to be investigated (group 1: 0%; group 2: 8,3%; group 3: 13,6%). Regarding the occurrence of a postoperative delirium, there was a statistically insignificant increase between group 2 and group 3. (group 2: 7,1%; group 3: 18,2%).

A residual aortic insufficiency at discharge was detected in 34,1% of the whole patient cohort. Of these patients only 2,1% had a moderate to high grade aortic insufficiency and 31,1% of the

patients only had a trivial or mild residual aortic insufficiency. If you compare these numbers in the time periods, you can observe a markedly, statistically significant decrease of the incidence of residual aortic insufficiency at discharge of the patient (group 1: 35,5%; group 2: 40,5%; group 3: 4,5%).

This decline of overall cases of patients with a residual aortic insufficiency could be explained by the transition from the use of the Edwards Sapien XT (38,3%) to the Edwards Sapien 3 (0%) bioprosthesis after the year 2011.

The average length of stay of patients on the intensive care unit was 4,04 days and the time of intubation for most patients (68,9%) was not longer than one day. The overall 30-day mortality was 6,8%. In the different time periods the mortality was 10,5% for group 1, for group 2 it was 2,4% and for group 3 it was 4,5%.

With our data in mind we can say that the development of the transapical TAVI procedure at the University Clinic of Marburg is very promising and therefore can still be considered as a valid alternative therapeutic option for high-risk patients with a calcific aortic stenosis.

## 6.0 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Querschnitt durch ein gesundes Herz (Quelle: Michigan Medicine Homepage)
- Abbildung 2: Schematische Darstellung der Subtypen einer schweren Aortenklappenstenose [51]
- Abbildung 3: Spitzendrücke in der linken Herzkammer und der Aorta [12]
- Abbildung 4: Edwards Sapien XT-Bioprothese [11]
- Abbildung 5: Edwards Sapien 3-Bioprothese [84]
- Abbildung 6: JenaValve™-Aortenklappenprothese [63]
- Abbildung 7: Anterolaterale Minithorakotomie im 5.-6. Interkostalraum [78]
- Abbildung 8: Punktion des Myokards und apikale Einbringung des Führungsdrahtes [78]
- Abbildung 9: Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe; Schema links, Fluoroskopie rechts [78]
- Abbildung 10: Positionierung der Prothese; Schema links, Fluoroskopie rechts [78]
- Abbildung 11: Entfaltung der Prothese; Schema links, Fluoroskopie rechts [78]
- Abbildung 12: Fluoroskopische Kontrolle (links) und TEE-Kontrolle (rechts) des Prothesensitzes [78]
- Abbildung 13: Häufigkeit der Prothesentypen innerhalb der Zeitperioden
- Abbildung 14: Altersverteilung in den Zeitperioden
- Abbildung 15: Alter am Tag der Operation
- Abbildung 16: Geschlechterverteilung in den Zeitperioden
- Abbildung 17: Postoperative Blutungen in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Abbildung 18: Blutungen der Wunde in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Abbildung 19: Reoperationen in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Abbildung 20: Reanimationen in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Abbildung 21: Postoperative Durchgangssyndrome in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Abbildung 22: Postoperativ neu aufgetretenes VHF in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Abbildung 23: Residuale Aorteninsuffizienz in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Abbildung 24: Reintubationen bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese
- Abbildung 25: Dislokation der Prothese bei Pat. mit der Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese
- Abbildung 26: Postoperative Blutungen bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Prothese
- Abbildung 27: Blutungen der Wunde bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese
- Abbildung 28: Perikarderguss bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese
- Abbildung 29: Reoperationen bei Pat. mit Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese
- Abbildung 30: Postoperatives de novo Vorhofflimmern bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese
- Abbildung 31: Residuale AI bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Prothese
- Abbildung 32: Zeitpunkt der Extubation bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese
- Abbildung 33: Mortalitäten in den unterschiedlichen Zeitperioden

## 7.0 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 5: American College of Cardiology (a) [4] & European Society of Cardiology (b) [77]
- Tabelle 6: NYHA-Klassifikation von Dyspnoe-Beschwerden [54]
- Tabelle 7: CCS-Klassifikation von AP-(Angina Pectoris)-Beschwerden [33]
- Tabelle 8: Stückzahlen der Prothesentypen im gesamten Zeitraum
- Tabelle 5: Typ der Klappe in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Tabelle 6: Geschlecht
- Tabelle 7: Reintubationen der Patienten in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Tabelle 8: Postoperative Dislokationen der Prothese in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Tabelle 9: Anzahl postoperativer Schocks in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Tabelle 10: Postoperative Durchgangssyndrome in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Tabelle 11: Extubationszeit in den verschiedenen Zeitperioden
- Tabelle 12: Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in den unterschiedlichen Zeitperioden
- Tabelle 13: Reanimationen bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Prothese
- Tabelle 14: Durchgangssyndrome bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Prothese
- Tabelle 15: Postoperativ aufgetretene AV-Blockierungen
- Tabelle 16: Mortalitäten bei Pat. mit einer Sapien XT- vs. Sapien 3-Bioprothese

## 8.0 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Wahab, M., et al., *Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry*. Heart, 2011. **97**(11): p. 899-906.
2. Amat-Santos, I.J., et al., *Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(2): p. 178-88.
3. American College of, C., et al., *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(3): p. e1-148.
4. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G., et al., *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons*. Circulation, 2006. **114**(5): p. e84-231.
5. Arastéh, K.B., Hanns-Wolf ; Bieber, Christiane ; Brandt, Roland ; Chatterjee, Tushar Thomas, *Duale Reihe Innere Medizin*. Vol. 3. 2012, Stuttgart: Thieme.
6. Baumgartner, H., et al., *[2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease]*. Kardiologia, 2018. **76**(1): p. 1-62.
7. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018. **71**(2): p. 110.
8. Bleiziffer, S., et al., *Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: Talking about two different patient populations*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. **138**(5): p. 1073-1080. 2009
9. Bleiziffer, S., et al., *Results of percutaneous and transapical transcatheter aortic valve implantation performed by a surgical team*. Eur J Cardiothorac Surg, 2009. **35**(4): p. 615-20; discussion 620-1.
10. Chen, S., et al., *Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Prior Cardiac Surgery in the Randomized PARTNER 2A Trial*. JACC Cardiovasc Interv, 2018. **11**(21): p. 2207-2216.
11. Chiam, P.T., et al., *First transcatheter aortic valve implantation for severe pure aortic regurgitation in Asia*. Singapore Med J, 2014. **55**(2): p. 103-5.
12. CM., O., *Textbook of clinical echocardiography*. Vol. 2. 2000, Philadelphia.
13. Conradi, L., et al., *Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a propensity score analysis in patients at high surgical risk*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **143**(1): p. 64-71.
14. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.

15. Cribier, A., et al., *Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?* Lancet, 1986. **1**(8472): p. 63-7.
16. Cunningham, M.W., *T cell mimicry in inflammatory heart disease.* Mol Immunol, 2004. **40**(14-15): p. 1121-7.
17. Deeb, G.M., et al., *3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement.* J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(22): p. 2565-74.
18. Delicce, A.V. and A.N. Makaryus, *Physiology, Frank Starling Law*, in *StatPearls*. 2020: Treasure Island (FL).
19. Eggebrecht, H. and R.H. Mehta, *Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly?* EuroIntervention, 2016. **11**(9): p. 1029-33.
20. Faggiano, P., et al., *Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis.* Cardiovasc Ultrasound, 2006. **4**: p. 27.
21. Feldman, T., *Proceedings of the TCT: balloon aortic valvuloplasty appropriate for elderly valve patients.* J Interv Cardiol, 2006. **19**(3): p. 276-9.
22. Goldberg, S.H., et al., *Insights into degenerative aortic valve disease.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(13): p. 1205-13.
23. Gotzmann, M., et al., *Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation.* Am J Cardiol, 2012. **110**(10): p. 1500-6.
24. Hall, J.E., & Guyton, A. C. , *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Vol. 12. 2011, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
25. Hamm, C.W., et al., *[Diagnostic heart catheterization]*. Clin Res Cardiol, 2008. **97**(8): p. 475-512.
26. Hanzel, G.S., et al., *Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis.* Catheter Cardiovasc Interv, 2005. **64**(3): p. 322-6.
27. Hayashida, K., et al., *Impact of CT-guided valve sizing on post-procedural aortic regurgitation in transcatheter aortic valve implantation.* EuroIntervention, 2012. **8**(5): p. 546-55.
28. Holmes, D.R., Jr., et al., *2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: developed in collaboration with the American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Failure Society of America, Mended Hearts, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* Ann Thorac Surg, 2012. **93**(4): p. 1340-95.
29. Lung, B., et al., *Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?* Eur Heart J, 2005. **26**(24): p. 2714-20.
30. Jilaihawi, H., et al., *Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation.* J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(14): p. 1275-86.
31. Karyofillis, P., et al., *Conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation.* J Geriatr Cardiol, 2018. **15**(1): p. 105-112.
32. Katayama, M. and H.P. Chaliki, *Diagnosis and management of patients with asymptomatic severe aortic stenosis.* World J Cardiol, 2016. **8**(2): p. 192-200.

33. Kaul, P., et al., *Assessment of activity status and survival according to the Canadian Cardiovascular Society angina classification*. Can J Cardiol, 2009. **25**(7): p. e225-31.
34. Keeble, T.R., et al., *Percutaneous balloon aortic valvuloplasty in the era of transcatheter aortic valve implantation: a narrative review*. Open Heart, 2016. **3**(2): p. e000421.
35. Koniari, I., et al., *Incidence, pathophysiology, predictive factors and prognostic implications of new onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation*. J Geriatr Cardiol, 2018. **15**(1): p. 50-54.
36. Kuck, K.H. and C. Hamm, *Executive summary of the position paper of the German Cardiac Society on quality criteria for the implementation of transcatheter aortic valve implantation (TAVI)*. Eur Heart J, 2015. **36**(6): p. 328-30.
37. Lancellotti, P., *Grading aortic stenosis severity when the flow modifies the gradient/valve area correlation*. Cardiovasc Diagn Ther, 2012. **2**(1): p. 6-9.
38. Lapp, H., *Das Herzkatheterbuch : Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*. . Vol. 4. 2013, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
39. Leon, M.B., et al., *Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. N Engl J Med, 2016. **374**(17): p. 1609-20.
40. Mack, M.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1695-1705.
41. Makkar, R.R., et al., *Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement*. N Engl J Med, 2020. **382**(9): p. 799-809.
42. Mohler, E.R., 3rd, et al., *Bone formation and inflammation in cardiac valves*. Circulation, 2001. **103**(11): p. 1522-8.
43. Murray, M.I., et al., *First experience with the new generation Edwards Sapien 3 aortic bioprosthesis: procedural results and short term outcome*. J Interv Cardiol, 2015. **28**(1): p. 109-16.
44. Novotny, R., et al., *Failed TAVI in TAVI Implantation: TAVI Dislocation Followed by Ensuing Surgical Graft Resection*. Case Rep Cardiol, 2017. **2017**: p. 5086586.
45. Noyez, L., et al., *Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference?* Neth Heart J, 2012. **20**(12): p. 494-8.
46. O'Brien, K.D., et al., *Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(4): p. 523-32.
47. Otto, C.M., et al., *Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis*. Circulation, 1994. **89**(2): p. 642-50.
48. Panagopoulou, V., et al., *NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases*. Curr Top Med Chem, 2013. **13**(2): p. 82-94.
49. Pereira, J.J., et al., *Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(8): p. 1356-63.
50. Pewsner, D., et al., *Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review*. BMJ, 2007. **335**(7622): p. 711.
51. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(19): p. 1845-53.

52. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: new evidence, more questions*. *Circulation*, 2013. **128**(16): p. 1729-32.
53. Pibarot, P., et al., *Association of Paravalvular Regurgitation With 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3 Valve*. *JAMA Cardiol*, 2017. **2**(11): p. 1208-1216.
54. Raphael, C., et al., *Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure*. *Heart*, 2007. **93**(4): p. 476-82.
55. Reinohl, J., et al., *In-hospital resource utilization in surgical and transcatheter aortic valve replacement*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015. **15**: p. 132.
56. Rosenkranz, S. and I.R. Preston, *Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension*. *Eur Respir Rev*, 2015. **24**(138): p. 642-52.
57. Saia, F., et al., *The role of percutaneous balloon aortic valvuloplasty as a bridge for transcatheter aortic valve implantation*. *EuroIntervention*, 2011. **7**(6): p. 723-9.
58. Sawaya, F.J., et al., *Comparison between the SAPIEN S3 and the SAPIEN XT transcatheter heart valves: A single-center experience*. *World J Cardiol*, 2016. **8**(12): p. 735-745.
59. Schwarz, F., et al., *The effect of aortic valve replacement on survival*. *Circulation*, 1982. **66**(5): p. 1105-10.
60. Schymik, G., et al., *European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015. **8**(5): p. 657-69.
61. Seldinger, S.I., *Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. A new technique*. *Acta Radiol Suppl (Stockholm)*, 2008. **434**: p. 47-52.
62. Sieber, F.E., *Postoperative delirium in the elderly surgical patient*. *Anesthesiol Clin*, 2009. **27**(3): p. 451-64, table of contents.
63. Sinning, J.M., et al., *Next-generation transcatheter heart valves: current trials in Europe and the USA*. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*, 2012. **8**(2): p. 9-12.
64. Smith, C.R., et al., *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
65. Stewart, B.F., et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **29**(3): p. 630-4.
66. Stortecky, S., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: the procedure*. *Heart*, 2012. **98 Suppl 4**: p. iv44-51.
67. Sullivan, P.G., J.D. Wallach, and J.P. Ioannidis, *Meta-Analysis Comparing Established Risk Prediction Models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for Perioperative Mortality During Cardiac Surgery*. *Am J Cardiol*, 2016. **118**(10): p. 1574-1582.
68. Svensson, L.G., et al., *A comprehensive review of the PARTNER trial*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. **145**(3 Suppl): p. S11-6.
69. Taniguchi, T., et al., *Sudden Death in Patients With Severe Aortic Stenosis: Observations From the CURRENT AS Registry*. *J Am Heart Assoc*, 2018. **7**(11).
70. Thaden, J.J., V.T. Nkomo, and M. Enriquez-Sarano, *The global burden of aortic stenosis*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014. **56**(6): p. 565-71.

71. Thourani, V.H., et al., *Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis*. Lancet, 2016. **387**(10034): p. 2218-25.
72. Thyregod, H.G., et al., *Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(20): p. 2184-94.
73. Treede, H., et al., *JenaValve*. EuroIntervention, 2012. **8 Suppl Q**: p. Q88-93.
74. Tse, L., et al., *Postoperative delirium following transcatheter aortic valve implantation: a historical cohort study*. Can J Anaesth, 2015. **62**(1): p. 22-30.
75. Ussia, G.P., et al., *Transcatheter aortic bioprosthesis dislocation: technical aspects and midterm follow-up*. EuroIntervention, 2012. **7**(11): p. 1285-92.
76. Vahanian, A., 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**(2): p. 230-68.
77. Vahanian, A. and B. Iung, *The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease*. Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**(10): p. 465-7.
78. Walther, T., et al., *Transapical aortic valve implantation: step by step*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(1): p. 276-83.
79. Walther, T., et al., *One-year interim follow-up results of the TRAVERCE trial: the initial feasibility study for trans-apical aortic-valve implantation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **39**(4): p. 532-7.
80. Walther, T., et al., *PREVAIL TRANSAPICAL: multicentre trial of transcatheter aortic valve implantation using the newly designed bioprosthesis (SAPIEN-XT) and delivery system (ASCENDRA-II)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(2): p. 278-83; discussion 283.
81. Webb, J., et al., *Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(21): p. 2235-43.
82. Webb, J.G., et al., *A new transcatheter aortic valve and percutaneous valve delivery system*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(20): p. 1855-8.
83. Wendler, O., et al., *SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve*. Circulation, 2017. **135**(12): p. 1123-1132.
84. Wohrle, J., et al., *Transfemoral Aortic Valve Implantation with the New Edwards Sapien 3 Valve for Treatment of Severe Aortic Stenosis-Impact of Valve Size in a Single Center Experience*. PLoS One, 2016. **11**(3): p. e0151247.
85. Ye, J., et al., *Transapical transcatheter aortic valve implantation: 1-year outcome in 26 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(1): p. 167-73.
86. Yoshioka, N., et al., *Do radial arterial pressure curves have diagnostic validity for identify severe aortic stenosis?* J Anesth, 2010. **24**(1): p. 7-10.
87. Zahn, R., et al., *There are two sides to everything: two case reports on sequelae of rescue interventions to treat complications of transcatheter aortic valve implantation of the Medtronic CoreValve prosthesis*. Clin Res Cardiol, 2010. **99**(9): p. 579-85.
88. Zhao, A., et al., *A meta-analysis of transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation on 30-day and 1-year outcomes*. Heart Surg Forum, 2015. **18**(4): p. E161-6.

## **9.0 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bedanken bei:

Herrn Professor Dr. med. Rainer Moosdorf für die Überlassung des Promotionsthemas und seine immer hilfsbereite Unterstützung mit theoretischen und praktischen Hinweisen.

Frau Dr. med. Tanja Kottmann für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Meinen Eltern und meinem Bruder für Ihre Unterstützung.

## 11.0 Akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrenden an der Medical University of Varna, Bulgarien waren:

Doz. Dr. Anakievski  
Ass. Prof. Angelova  
Prof. Dr. Arnaudova  
Prof. Bekyanova  
Dr. Bocheva  
Prof. Dr. Boyadzhieva  
Ass. Prof. Burolianova  
Prof. Dokova  
Prof. Dr. Enchev  
Ass. Prof. Genev  
Dr. Georgieva  
Prof. Gospodinova  
Prof. Gruncheva  
Prof. Hadjinski  
Prof. Ivanov  
Prof. Ivanova  
Dr. Ivanova  
Ass. Prof. Kanazirev  
Prof. Kapreljan  
Prof. Kovachev  
Ass. Prof. Dr. Koleva  
Prof. Kuzmanova  
Prof. Madjov  
Prof. Makedonski  
Prof. Mircheva  
Prof. Dr. Melodiev  
Doz. Dr. Micheva  
Ass. Prof. Pancheva  
Ass. Prof. Paunov  
Prof. Platikanov  
Prof. Sapundiev  
Prof. Stefanova  
Dr. Stoyanova  
Prof. Stoychev  
V. Stoykov  
Prof. Tonchev  
Prof. Yotov  
Ass. Prof. Zhelyazkova