

Aus der Klinik für Innere Medizin III
mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. Derk Frank)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Die Mitralinsuffizienz nach TAVI: ihre Veränderung und ihr Einfluss auf den
kardialen Zustand und das Überleben**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Theresa Margarethe Villinger

aus
Heidelberg

Kiel, 2023

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Derk Frank, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Albrecht, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 02.04.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 07.11.2024

gez.: Prof. Dr. med. Inga Voges

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Physiologie der Mitralklappe	2
1.3 Physiologie der Aortenklappe	2
1.4 Aortenklappenstenose	3
1.4.1 Definition und Symptomatik	3
1.4.2 Ätiologie	3
1.4.3 Diagnostik.....	4
1.4.4 Therapie	6
1.5 Mitralklappeninsuffizienz.....	8
1.5.1 Definition und Symptomatik	8
1.5.2 Ätiologie	8
1.5.3 Diagnostik.....	9
1.5.4 Therapie	10
1.6 Einfluss der Aortenstenose auf die Mitralinsuffizienz	12
1.7 Zielsetzung dieser Arbeit	13
2 Material und Methoden.....	14
2.1 Studiendesign.....	14
2.2 Patientenkollektiv	14
2.3 Datenerhebung und Follow-Up.....	15
2.3.1 Erhebung der Baselinedaten	15
2.3.2 Postprozedurales Follow-Up	17
2.4 Statistische Auswertung und bildliche Darstellung	17
3 Ergebnisse.....	18
3.1 Präprozedurale Daten	18
3.1.1 Baselinedaten.....	18
3.1.2 Präprozedurale Echokardiografie-Parameter	20
3.1.3 Präprozedurale Laborparameter.....	21
3.1.4 Risikoscores.....	21
3.2 Prozedurdaten.....	23
3.3 Postprozedurales Outcome	23
3.3.1 Postprozedurale Echokardiografie-Parameter.....	23
3.3.2 Postprozedurale Laborparameter	24

3.3.3 VARC-2-Kriterien	24
3.4 Veränderung der Mitralinsuffizienz post TAVI	27
3.5 Überleben nach TAVI.....	31
3.6 Assoziation zwischen verbesserter Mitralinsuffizienz und ausgewählten kardialen Parametern.....	38
4 Diskussion.....	42
4.1 Überblick der wichtigsten Erkenntnisse	42
4.2 Die Baseline-Daten im Vergleich	42
4.3 Vergleich des Outcomes innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI.....	46
4.4 Entwicklung der Mitralinsuffizienz nach TAVI.....	47
4.5 Diskussion von Patienten mit erheblicher Mitralinsuffizienz-Verschlechterung postinterventionell	51
4.6 Einfluss der Mitralinsuffizienz-Veränderung auf hsTNT und NT-pro-BNP, sowie EF und sPAP	53
4.7 Dynamik der Mitralinsuffizienz in Assoziation zum Überleben nach TAVI	57
4.8 Limitationen dieser Arbeit.....	61
5 Zusammenfassung	62
6 Literaturverzeichnis	64
<i>Danksagung</i>	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Veränderung der MI 7 Tage nach TAVI: absolute und prozentuale Angaben	27
Abbildung 2 MI verbessert: prozentual und absolut	28
Abbildung 3 MI verschlechtert: prozentual und absolut	28
Abbildung 4 MI-Veränderung Gruppe 1	29
Abbildung 5 MI-Veränderung Gruppe 2	29
Abbildung 6 Veränderung des durchschnittlichen MI-Grads, gruppenintern	30
Abbildung 7 Überleben von Gruppe 1 und 2 im Vergleich, Beobachtungszeitraum ein Jahr	32
Abbildung 8 Überleben von Gruppe 1 und 2 im Vergleich, Beobachtungszeitraum zwei Jahre	33
Abbildung 9 Überleben von Gruppe 1 und 2 im Vergleich, Beobachtungszeitraum fünf Jahre	33
Abbildung 10 Überleben stratifiziert nach MI-Graden post-TAVI, Beobachtungszeitraum ein Jahr	34
Abbildung 11 Überleben stratifiziert nach MI-Graden post-TAVI, Beobachtungszeitraum zwei Jahre	35
Abbildung 12 Überleben stratifiziert nach MI-Graden post-TAVI, Beobachtungszeitraum fünf Jahre	35
Abbildung 13 Überleben, MI verbessert vs. verschlechtert post-TAVI, Beobachtungszeitraum ein Jahr ..	36
Abbildung 14 Überleben, MI verbessert vs. verschlechtert post-TAVI, Beobachtungszeitraum zwei Jahre	37
Abbildung 15 Überleben, MI verbessert vs. verschlechtert post-TAVI, Beobachtungszeitraum fünf Jahre	37
Abbildung 16 Zusammensetzung "MI besser" und "MI gleich/schlechter" post-TAVI	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Baseline-Charakteristika und Vorerkrankungen	20
Tabelle 2 Prä-interventionelle Echo- und Laborparameter, errechnete Risikoscores	22
Tabelle 3 Prozedurdaten	23
Tabelle 4 7-Tages-Follow-Up und VARC-2-Kriterien	26
Tabelle 5 MI-Veränderungen gruppenintern	30
Tabelle 6 MI-Verschlechterung um 2 Grade mit Risikokonstellationen	31
Tabelle 7 Parametervergleich prä TAVI (EF, sPAP, hsTNT und NT-pro-BNP) zwischen "MI besser" und "MI gleich/schlechter"	40
Tabelle 8 Parametervergleich 7d post- TAVI (EF, sPAP, hsTNT und NT-pro-BNP) zwischen "MI besser" und "MI gleich/schlechter"	40
Tabelle 9 Parametervergleich (EF, sPAP, hsTNT und NT-pro-BNP) prä- zu post-TAVI für "MI besser"	41
Tabelle 10 Parametervergleich (EF, sPAP, hsTNT und NT-pro-BNP) prä- zu post-TAVI für "MI gleich/schlechter"	41

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AS	Aortenstenose
AV-Klappen	Atrioventrikularklappen
AVR	Aortic valve replacement
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CW-Doppler	Continious-wave-Doppler
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
(e)GFR	(Geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
HI	Herzinsuffizienz
hsTNT	Hochsensitives Troponin-T
HZV	Herzeitvolumen
KHK	Koronare Herzerkrankung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
NT-pro-BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
SV	Schlagvolumen
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TEE	Transoesophageale Echokardiografie
TTE	Transthorakale Echokardiografie
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VARC	Valve Academic Research Consortium
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) stellt seit ihren Anfängen im Jahre 2002 eine schonende Alternative zum operativen Klappenersatz (AVR) bei symptomatischer und schwerwiegender Aortenklappenstenose (AS) dar (1). Gilt unter operationstauglichen Patienten der operative Klappenersatz derzeit als Goldstandard, können Patienten mit einem erhöhten operativen Risiko von einer minimalinvasiven Aortenklappenimplantation profitieren (2). Zur Stratifizierung des operativen Risikos stehen verschiedene Scores zur Verfügung, die in Zusammenschau mit der Klinik des Patienten und der individuellen ärztlichen Einschätzung die Indikation zur TAVI stützen (3).

Neben pathologischen Veränderungen der Aortenklappe (AK) birgt ebenso die Mitralklappe (MK) Erkrankungspotenzial. Der AS folgend, gilt die Mitralklappeninsuffizienz (MI) als die zweithäufigste Klappenerkrankung in Europa, die einer interventionellen Behandlung bedarf (4). Am häufigsten ist sie durch degenerative Veränderungen bedingt, die sich oft auf dem Boden bereits bestehender Herzerkrankungen wie einer ausgeprägten koronaren Herzkrankheit (KHK) oder eines stattgehabten Herzinfarktes entwickeln (5). Der primären MI liegt eine strukturelle Schädigung des Klappenapparats zugrunde, während die sekundäre MI durch morphologische linksatriale und/oder -ventrikuläre Veränderungen zu entstehen und aggraviert zu werden scheint (6), (7), (8).

Durch die Volumenbelastung des linken Vorhofs aufgrund der MI und der unzureichenden systolischen Entlastung des linken Ventrikels bei AS, können diese Klappenvitien in Kombination zu einer deutlichen Einschränkung der kardialen Funktion führen. Mögliche Folgen können pulmonale Hypertonie aufgrund einer Stauung des linken Atriums, sowie synkopale Ereignisse durch ein relevant vermindertes Herzzeitvolumen (HZV) sein – beides führt zu einem deutlichen Verlust von Lebensqualität und kann verfrühte Mortalität begünstigen.

Diese Arbeit soll sich damit beschäftigen, inwieweit eine TAVI als Kausalbehandlung der AS mit einer gleichzeitig bestehenden MI hinsichtlich einer Veränderung ihres Schweregrads interagiert

und wie sich der Überlebensrend bei Patienten mit unterschiedlich schwerer MI nach TAVI darstellt. Zudem soll postinterventionell, anhand verschiedener Parameter, der kardiale Zustand der Patienten beurteilt und vor dem Hintergrund einer veränderten MI diskutiert werden.

1.2 Physiologie der Mitralklappe

Die MK befindet sich zwischen linkem Atrium und linkem Ventrikel und ermöglicht den Blutfluss in den linken Ventrikel. Sie besteht aus zwei, seltener drei, Segeln, die durch Sehnenfäden, den Chordae tendineae, mit den Papillarmuskeln der Herzwand verbunden sind (9). Bei jeder Herzaktion öffnet sich die MK während der Entspannungsphase in der Diastole durch den auf etwa 10 mmHg sinkenden, und damit den atrialen Druck unterschreitenden, linksventrikulären Druck – etwa 80 ml Blut können nun vom linken Atrium in den linken Ventrikel gelangen. Zum Ende der Füllungsphase übersteigt der Druck im linken Ventrikel schließlich den im linken Atrium, wodurch sich die MK schließt und den Rückfluss von Blut aus der linken Kammer in den linken Vorhof während der Systole verhindert (10).

1.3 Physiologie der Aortenklappe

Die AK liegt an der Basis des linken Ventrikels in direkter Anbindung zum erweiterten Teil der Aorta und besteht aus drei, in selteneren Fällen zwei, Klappentaschen. Sie trennt mechanisch die linke Herzkammer von der Aorta (9). Die physiologische Funktion der AK besteht in einem einseitigen Ventilmechanismus: sie dient dem linken Ventrikel als Auslassventil bei der Systole. Die Klappe öffnet und schließt durch vorhandene Druckunterschiede zwischen Aorta und Kammer. Während der Diastole füllt sich der linke Ventrikel mit ca. 120 ml Blut, dem enddiastolischen Volumen (EDV). In der Anspannungsphase der Systole erhöht sich der Druck im linken Ventrikel kontinuierlich ohne Veränderung des EDV, bis er den aortalen systolischen Druck von 120 mmHg übersteigt. Der Druckgradient bewirkt die Öffnung der AK – die Klappentaschen öffnen sich in Richtung der Aortenwurzel, somit kann Blut vom linken Ventrikel in die Aorta strömen. Dabei werden im Schnitt 80 ml, das Schlagvolumen (SV), in den Körperkreislauf befördert. Nach Beendigung der Systole verbleiben ungefähr 40 ml Blut als endsystolisches Volumen (ESV) im Ventrikel zurück (10). Den Quotienten aus SV und EDV bezeichnet die

Ejektionsfraktion (EF) – sie spielt eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung der Linksherzfunktion (10).

1.4 Aortenklappenstenose

1.4.1 Definition und Symptomatik

Die AS wird definiert als eine valvuläre Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn. Die primäre AS ist in Europa und den USA das häufigste Klappenvitium in der Bevölkerung, welches einer Intervention bedarf (11). Sie kann sowohl erworben sein, als auch angeboren auftreten. Klinisch kann sich eine hochgradige AS in Form von Angina pectoris, Dyspnoe, Belastungssynkopen und allgemeinen Beschwerden einer linksventrikulären Dysfunktion darstellen (12). Folge der AS ist eine zunehmende Druckbelastung des linken Ventrikels, welche zu einer konzentrischen Hypertrophie der Kammer führt (13) und somit eine Herzinsuffizienz (HI) begünstigt.

1.4.2 Ätiologie

Die Ausbildung einer AS wird ätiologisch durch folgende Umstände begünstigt (14):

1. Degenerative Veränderungen

Die Kalzifizierung der AK wird in industrialisierten Ländern als Hauptursache der AS angesehen. Die Prävalenz der daraus entstehenden AS steigt ab einem Lebensalter von ca. 50 Jahren mit zunehmendem Alter signifikant an (15). Ähnlich wie bei arteriosklerotischen Veränderungen, beginnen die Klappentaschen im Laufe des Lebens zu kalzifizieren, was zu einer Verdickung und Versteifung der Taschen führt (16). Es bilden sich Kalziumknötchen auf den Außenseiten der Taschen, die in Richtung der Aortensinus prominent werden. Öffnet sich nun die Klappe während der Systole, werden die Taschen daran gehindert sich vollständig in die Aortensinus zu entfalten. Die Folge ist eine unzureichende Klappenöffnungsfläche (KÖF) und eine damit verbundene Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn. Anhand der Echogenität kann der Grad der Verkalkung zwischen leicht, moderat und schwer unterschieden werden und fungiert als

Prädiktor für das klinische Outcome (17). Die Kommissuren bleiben bei dieser Pathophysiologie unverändert (16).

2. Schädigung der Klappe durch entzündliche Prozesse

Folgen des Rheumatischen Fiebers und/oder einer Endokarditis können die Kommissuren der AK verschmelzen lassen. Daraus resultiert eine behinderte Öffnungsfähigkeit der einzelnen Taschen und damit der AK im Ganzen. In den industrialisierten Ländern ist diese Form der Ätiologie seltener geworden, da die meisten zu Grunde liegenden Krankheitsgeschehen Dank zureichender Antibiotikatherapie keine Folgen mehr auf das Herz haben (4) – dennoch stellt sie weltweit betrachtet eine der wichtigsten Ätiologien der AS dar (17).

3. Bikuspidale Klappenmorphologie

Statt drei, sind bei der bikuspiden AK kongenital nur zwei Taschen angelegt. Dieser Umstand ist als Prädisposition zur verfrühten Kalzifizierung zu verstehen (14). Obwohl nur etwa ein bis zwei Prozent der Bevölkerung diese Veranlagung besitzen, machen sie alleine die Hälfte der interventionsbedürftigen AS aus (18). Anders als bei der degenerativen Pathogenese, entsteht die Stenose bei Patienten mit bikuspiden Klappen früher, meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (19).

1.4.3 Diagnostik

Der erste Schritt in der Diagnostik der AS ist die körperliche Untersuchung. In der Auskultation lässt sich parasternal rechts auf Höhe des zweiten Intercostalraums ein spindelförmiges Systolikum feststellen, welches sich häufig auch in die Carotiden fortsetzt. Zusätzlich kann ein frühsystolischer Ejection Click auffallen. Dieser kann vor allem bei bikuspiden Klappen vernommen werden, die aber noch mobil sind. In diesem Zusammenhang korreliert die Lautstärke des Herzgeräusches nicht mit dem Schweregrad der Stenose (20). Der Puls kann als schwach und nur langsam das Maximum erreichend charakterisiert werden (Pulsus tardus et parvus).

Für die Diagnosestellung der AS kommt der Echokardiographie die höchste Bedeutung zu (11). Sie ermöglicht die umfassende Betrachtung der Herzmorphologie in verschiedenen Ebenen. Durch erweiterte Nutzungsmöglichkeiten, hier vor allem der Dopplertechnik, erlaubt sie nicht nur eine quantitative Aussage darüber, ob eine AS vorliegt, sondern gibt auch qualitativen Aufschluss über ihren Schweregrad (21), (13).

Drei Parameter spielen bei der Evaluierung des Schweregrads einer AS eine Rolle: die maximale Flussgeschwindigkeit über der AK, der mittlere transvalvuläre Druckgradient und die KÖF (17).

Zur Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit über der AK nutzt man den Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) (22). Der Peak der entstehenden Kurve beschreibt die maximale Geschwindigkeit, mit der das Blut die Klappe während der Systole passiert. Die äußere Form der Kurve kann bereits einen ersten Eindruck des Schweregrads der Stenose vermitteln: eine geringgradige Stenose ist durch einen frühen Peak gekennzeichnet, während eine abgerundete Kurve mit einem Peak mittig der Systole eine schwerere Stenose anzeigt (22).

Der mittlere transvalvuläre Druckgradient entspricht dem Durchschnitt der auftretenden Druckgradienten über der AK während der Auswurfphase. Zur Berechnung der einzelnen Druckgradienten wird die vereinfachte Bernoulli-Gleichung herangezogen.

Als dritter Parameter muss die KÖF errechnet werden. Hierfür benötigt man den Durchmesser und die Flussgeschwindigkeit des linksventrikulären Ausflusstrakts, sowie die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit. Mithilfe der Kontinuitätsgleichung kann auf Grundlage dieser Informationen die KÖF berechnet werden (17). Nach Erhebung der genannten Parameter kann nun unter Einbeziehen der linksventrikulären Funktion und des klinischen Gesamteindrucks des Patienten der Schweregrad der Stenose bestimmt werden (17): eine hochgradige AS definiert sich durch einen mittleren Druckgradienten von > 40 mmHg, einer KÖF von $< 1,0$ cm² und einer maximalen Flussgeschwindigkeit von $> 4,0$ m/s.

Eine Herausforderung in der korrekten Diagnostik der AS besteht in den unterschiedlich auftretenden Formen, die nicht immer sofort augenscheinlich sind. Eine „low flow, low gradient“-AS zeichnet sich durch eine verminderte EF von $< 50\%$ des linken Ventrikels und einer KÖF von $< 1\text{ cm}^3$ mit einem mittleren transvalvulären Gradienten von $< 40\text{ mmHg}$ aus, wodurch der

Schweregrad der Stenose maskiert werden kann (23). Ebenfalls behandlungsbedürftig ist eine paradoxe „low flow, low gradient“ AS, die eine erhaltene EF von $> 50\%$, einen niedrigen transvalvulären Gradienten von $< 40\text{mmHg}$, eine verminderte KÖF von $< 1\text{ cm}^3$ und einen Schlagvolumenindex von $< 35\text{ ml/m}^2$ aufweist (24), (25).

Neben der Echokardiografie können auch weiterführende Untersuchungen herangezogen werden, wie das Kardio-MRT oder -CT zur Detektion von Verkalkungen. Stresstests wie das Belastungs-EKG oder eine (Dobutamin-) Stress-Echokardiografie können zur adäquateren Einschätzung von Symptomen beitragen.

1.4.4 Therapie

Zur Therapie der AS konnte bisher keine medikamentöse Behandlung überzeugen (26).

Im Jahre 2007 wurde eine prospektive Studie publiziert, die sich mit dem Einfluss von Statinen auf den Progress der AS auseinandersetzte – scheinbar mit neuen Erkenntnissen, die den positiven Effekt der Medikamente auf das Fortschreiten der Krankheit belegen sollten (27). Weitere Forschungen in Form von multipel angelegten randomisierten Studien festigten jedoch nachfolgend die Meinung, dass Lipidsenker weder Einfluss auf den Krankheitsfortschritt oder die Klappenkalzifizierung, noch auf das klinische Outcome haben (28).

Dennoch sollten alle Risikofaktoren, die eine Atherosklerose und damit die Ausbildung einer AS begünstigen (18), gut eingestellt sein. Die arterielle Hypertonie stellt einen wichtigen Risikofaktor dar, da sie die kardiale Nachlast erhöht und somit eine Hypertrophie des linken Ventrikels begünstigt. Eine gute medikamentöse Einstellung der Hypertonie und aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren eignet sich somit, der kardialen Mehrbelastung des Patienten entgegenzuwirken (29).

Eine Intervention ist indiziert bei allen symptomatischen Patienten, wie auch bei Patienten, die zwar symptomfrei sind, denen jedoch echokardiographisch eine hochgradige AS nachgewiesen wurde (11). Aufgrund der langjährigen Erfahrungen gilt der AVR als Goldstandard unter den Therapiemöglichkeiten und wird bei Patienten mit geringem operativen Risiko empfohlen. Bei der AVR wird das Herz in Vollnarkose durch eine Thorakotomie zugänglich gemacht. Der Patient wird an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen und die Aorta abgeklemmt. Nach Eröffnung

der Aorta ascendens wird die erkrankte AK dargestellt, chirurgisch entfernt und durch eine neue Klappe ersetzt. Diese kann sowohl künstlicher, als auch biologischer Natur sein. Zur Indikationsstellung werden der logistische EuroSCORE, der EuroSCORE II und der STS-Score herangezogen (3). Der Patient wird als risikoarm eingeschätzt, wenn der STS- oder der logistische EuroSCORE II $< 4\%$ oder der EuroSCORE $< 10\%$ beträgt (25). Zudem sollten Risikofaktoren ausgeschlossen werden, die nicht in den Scores erfasst sind, wie zum Beispiel eine Porzellan-Aorta, Gebrechlichkeit oder Folgekomplikationen nach Thoraxbestrahlung und patientenspezifische Charakteristika berücksichtigt werden, um eine ganzheitliche Einschätzung des Patienten zu gewährleisten (31). Die Evaluierung, wie auch der Eingriff an sich, sollte in geeigneten Zentren erfolgen, in denen ein Heart-Team vor Ort die strukturierte prä- und postinterventionelle Betreuung und Versorgung des Patienten gewährleisten kann.

Erfüllt ein Patient oben genannte Kriterien nicht, sollte der Aortenklappenersatz mittels TAVI diskutiert werden. Individuelle Voraussetzungen des Patienten wie ein Lebensalter ≥ 75 Jahre, vorausgegangene Herzoperationen und eingeschränkte Mobilität aufgrund von Gebrechlichkeit begünstigen die Entscheidung zur TAVI (26). Daneben müssen technische Aspekte bedacht werden, etwa, ob ein entsprechender Katheterzugang möglich ist. Die endgültige Entscheidung wird von einem erfahrenen Heart-Team unter Berücksichtigung aller Risiken getroffen (32).

Der Eingriff erfolgt minimal-invasiv und in örtlicher Betäubung. Verschiedene Zugangswege ermöglichen das Einbringen des Katheters: beim transfemorale Aortenklappenersatz wird ein Katheter durch die Femoralarterie in die Aorta, über den Aortenbogen bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Auf Höhe der kranken AK ist es möglich, die Klappe durch einen Ballon vorzudehnen, um das Lumen an dieser Stelle zu vergrößern und Kalzifizierungen zu sprengen. Anschließend wird die neue Klappe über den Katheter eingeführt, auf der erkrankten Klappe platziert und aufgedehnt, sodass die neue Klappe die alten Segel an der Anuluswand einklemmt. Die neue Klappe arbeitet nun vollkommen selbstständig.

Neben dem transfemorale Zugangsweg besteht die Möglichkeit, den Katheter transapikal oder transaortal einzuführen, was sich bei Patienten als Vorteil erwies, die an fortgeschrittener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) leiden. Zunehmend in die Diskussion rückt die

transcavale Implantation der Klappe für Patienten, bei denen aus verschiedenen Gründen ein thorakaler Zugang nicht möglich oder zu risikobehaftet erscheint (27).

1.5 Mitralklappeninsuffizienz

1.5.1 Definition und Symptomatik

Die MI kommt unter den Herzklappenerkrankungen bei Erwachsenen am häufigsten vor (11) und beschreibt den Rückfluss von linksventrikulärem Blut in das linke Atrium während der Systole. Grund dafür ist die unzureichende Schlussfähigkeit der MK, die im physiologischen Fall keinen Blutfluss zwischen linkem Ventrikel und linkem Atrium während der Systole erlaubt (10). Die MI kann in eine primäre und eine sekundäre Insuffizienz unterschieden werden, die ätiologisch auf differenten pathophysiologischen Ursachen beruhen. Zudem kann der Verlauf entweder chronisch oder akut sein. Je nach Ursache und Verlauf können die subjektiven Beschwerden variieren. Während sich eine chronische MI meist erst spät durch HI-Symptomatik oder Palpitationen bemerkbar macht, können Verläufe bei akuter MI mit einem Lungenödem oder einem kardiogenen Schock einhergehen und lebensgefährlich verlaufen (12).

1.5.2 Ätiologie

Ätiologisch werden zwei Formen der MI unterschieden: die primäre und die sekundäre Insuffizienz.

Bei der primären, intrinsischen MI besteht ein struktureller Defekt des Klappenapparats. Hervorgerufen wird dieser am häufigsten durch einen Mitralklappenprolaps infolge myxomatöser Degeneration (34), aber auch durch Kalzifikation der Klappensegel bzw. des -anulus oder durch rheumatische Herzerkrankungen (35). Zum einen können diese Krankheitsbilder zur Verdickung und Versteifung der Klappensegel führen und damit die Beweglichkeit einschränken. Ebenso kann die Undichtigkeit der Klappe durch Riss- und Spaltbildung in den Segeln entstehen (36). Bei der primären MI ist somit der nicht regelrecht funktionierende Klappenapparat als alleinige Ursache der Insuffizienz anzusehen.

Die primäre MI kann als Notfallsituation akut, zum Beispiel im Rahmen eines Myokardinfarkts oder einer Sehnenfadenruptur bei Mitralklappenprolaps, auftreten und fulminante Verläufe bieten, die eine frühzeitige therapeutische Intervention erfordern.

Bei der sekundären (funktionellen) Insuffizienz tritt der chronische Reflux in den meisten Fällen als Folge von Remodeling-Vorgängen des linken Ventrikels oder Atriums auf, die aufgrund von Herzerkrankungen, wie einer KHK oder nach einem stattgehabten Myokardinfarkt entstehen (37). Die Herzhöhlen dilatieren und führen dadurch zu mehreren Mechanismen, die der Entstehung einer sekundären MI zugeschrieben werden: zum einen entsteht durch die Dilatation begleitend eine Dehnung des Mitralanulus und eine lateral-posteriore Verschiebung der Papillarmuskeln, was eine Spannungsveränderung mit konsekutiver Einschränkung der Segelschlussfunktion begünstigt (38). Zum anderen sinkt durch die Dilatation der Druck im Ventrikel, der den Klappenschluss induziert (39).

In Folge entsteht eine Deformierung der MK, woraus sich sekundär die Insuffizienz der Klappe entwickelt. Strukturell ist die MK unbeschadet.

Als Kompensationsmechanismus der MI konnte ein Remodeling der Mitralsegel beobachtet werden, welche sich in ihrer Fläche vergrößern (40), (41) – dies kann in einem gewissen Umfang zu einer Verbesserung der Koaptation führen.

1.5.3 Diagnostik

In der körperlichen Untersuchung zeigt sich auskultatorisch ein holosystolisches, bandförmiges Geräusch, welches sich hochfrequent über der Herzspitze im fünften Intercostalraum links medioklavikulär darstellt. Es kann sich zudem in die Axillen fortleiten.

Wie bei der AS, ist die Echokardiographie die wichtigste nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Diagnosestellung der MI. Die zweidimensionale Doppler-Technik erlaubt eine umfassende Beurteilung der Klappenfunktion und deren Morphologie (21), was eine Einteilung in Schweregrade und die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Insuffizienz ermöglicht. Als verlässliche Parameter zur Detektion einer Insuffizienz gelten das Geschwindigkeitsverhältnis von transmitralem und linksventrikulärem Auswurf, sowie die Refluxfraktion mit der Refluxöffnungsfläche und dem Refluxvolumen (42).

Bei einer primären Insuffizienz liegt eine hochgradige Form ab einer Refluxöffnungsfläche von $\geq 40 \text{ mm}^2$ und einem Refluxvolumen von $\geq 60 \text{ ml/Schlag}$ vor. Für die sekundäre Insuffizienz liegen die Grenzwerte mit $\geq 20 \text{ mm}^2$ bzw. $\geq 30 \text{ ml/Schlag}$ niedriger (11).

Zur morphologischen Einteilung der Insuffizienzgrade wird die Klassifikation nach Carpentier in der Echokardiografie genutzt: Grad 1 entspricht einer Dilatation des Mitralklappenapparats, bei Grad 2 kommt es zu einem Prolaps der Mitralklappensegel während der Systole und bei Grad 3 besteht eine Restriktion der Klappensegel, die dauerhaft in das linke Atrium gewölbt sind und nicht wieder in ihre physiologische Ausgangsposition zurückkehren (43).

1.5.4 Therapie

Bei akut einsetzender primärer MI hat der Einsatz von Nitraten und Diuretika zum Ziel, die Füllungsdrücke zu reduzieren um die hämodynamische Stabilität aufrecht zu erhalten. Im Falle von Hypotonie und hämodynamischer Instabilität können Inotropika und eine intra-aortale Ballonpumpe zum Einsatz kommen. Des weiteren wird Natriumnitroprussid als Nachlastsenker genutzt (44).

Bei chronischer intrinsischer MI sollte die medikamentöse Therapie primär supportiv verstanden werden. Bei Patienten mit HI, die als „nicht operationstauglich“ eingeschätzt werden, oder postoperativ persistierend symptomatisch sind, sollten ACE-Hemmer, Betablocker und Aldosteronantagonisten wie Spironolacton oder Eplerenon zur optimalen Behandlung der HI-Symptomatik zum Einsatz kommen. Für Patienten mit guter ventrikulärer Funktion besteht keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils bei Verabreichung von Vasodilatoren wie ACE-Hemmern (11).

Für die sekundäre MI stellt die Reduktion der HI und ihrer begleitenden linksventrikulären Veränderungen gegebenenfalls einen kausalen Behandlungsansatz dar. Aus diesem Grund sollten die Medikamente zur Behandlung einer HI bei jedem Patienten mit relevanter funktioneller MI optimal eingestellt sein (44). Besonderes Augenmerk sollte dabei auf jene Medikamente gelegt werden, die das umgekehrte kardiale Remodeling fördern bzw. der Zunahme des kardialen Remodelings entgegenwirken (z.B. ACE-Hemmer), da ihre Wirkung die Folgen einer funktionellen MI am ehesten lindern und deren Fortschritt aufhalten kann (44).

McMurrey et al. konnten in einer Studie zeigen, dass bei Patienten mit HI und reduzierter LVEF Angiotensin-Neprilysin-Inhibitoren in Bezug auf Hospitalisierung und Überleben den ACE-Hemmern überlegen waren (45), weshalb in den aktuellen Leitlinien auch bei sekundärer MI eine Medikamentenumstellung auf Sacubitril/Valsartan empfohlen wird, sofern die Patienten entsprechende Kriterien erfüllen (26).

Insbesondere im Falle einer akuten MI bei zugrunde liegendem Mitralklappenprolaps ist häufig ein operatives Verfahren notwendig (46). Bei der schweren primären MI ist die operative Klappenrekonstruktion der derzeitige Goldstandard (11). Die aktuellen ESC/EACTS-Leitlinien von 2021 empfehlen den Eingriff bei symptomatische Patienten, die von einem Heart-Team als operabel und ohne hohes intraoperatives Risiko eingeschätzt wurden; außerdem bei asymptomatische Patienten mit hochgradiger Insuffizienz bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser ≤ 40 mm oder EF ≤ 60 %), sowie bei asymptomatischen Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern (VHF) oder einer Erhöhung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) > 50 mmHg (26). Die Klappenrekonstruktion wird zudem denjenigen Patienten empfohlen, die eine linksatriale Dilatation und ein geringes operatives Risiko aufweisen und bei denen gleichzeitig der Erfolg eines Eingriffs wahrscheinlich erscheint (26).

Bei symptomatischen Patienten, die als inoperabel oder hochrisikobehaftet eingestuft wurden, wird ein transcatheter-edge-to-edge-repair (TEER) empfohlen, vorausgesetzt die anatomischen Verhältnisse lassen dies zu. Ist dies nicht der Fall, wird eine erweiterte HI-Therapie, ggf. inklusive einer kardialen Resynchronisationstherapie, ventrikulärer Unterstützungssysteme und Herztransplantation empfohlen (26).

Der operative Klappenersatz kann bei Patienten von Vorteil sein, deren Klappenmorphologie eine Rekonstruktion nicht zulässt und sollte in diesen Fällen als Therapieoption diskutiert werden, obwohl die Datenlage einen Nachteil im Überleben im Vergleich zur Rekonstruktion zeigt (47).

Die Daten zur sekundären Mitralinsuffizienz konnten bisher keine Verbesserung des Überlebens durch eine chirurgische Intervention im Vergleich zur optimal eingestellten medikamentösen Therapie zeigen. Stattdessen wurden eine signifikant erhöhte operative Mortalität, sowie erhöhte Raten von wiederkehrenden Insuffizienzen deutlich (48), (49). Vor diesem Hintergrund

kann keine grundsätzliche Behandlungsempfehlung ausgesprochen werden. In den ESC/EACTS-Leitlinien von 2021 wird lediglich eine begleitende Intervention bei Patienten mit schwerer chronischer sekundärer MI, die sich parallel einer koronaren Bypass-OP oder einer anderen kardialen Intervention unterziehen, empfohlen (26). Ob dann eine Klappenrekonstruktion oder ein Klappenersatz erfolgen sollte, muss unter Berücksichtigung von echokardiografischen Risikofaktoren und der Wahrscheinlichkeit eines Interventionserfolgs entschieden werden (50),(51), (52) .

Wie bei der primären MI kann auch bei der sekundären MI die perkutane Edge-to-Edge-Rekonstruktion eine schonende Alternative für Patienten mit hohem operativem Risiko darstellen. Aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse besteht jedoch kein gesicherter Vorteil hinsichtlich der Hospitalisierungs- oder Überlebensrate im Vergleich zur optimalen medikamentösen Einstellung (53), (54), (48), (49). Während in der MITRA-FR-Studie kein Benefit im Vergleich zur medikamentösen Therapie gesehen wurde (55), (56), zeigte die COAPT-Studie eine Reduktion der Hospitalisierungsrate aufgrund von HI und ein verbessertes Überleben (57). Diese kontroverse Studienlage wird in den Leitlinien bedient, indem sie empfehlen, bei der Entscheidung zur TEER in erster Linie Patienten zu berücksichtigen, die den Einschlusskriterien der COAPT-Studie entsprechen und einen TEER nur in ausgewählten Fällen mit dem Ziel der Lebensqualitäts- oder Symptomverbesserung durchzuführen (26).

1.6 Einfluss der Aortenstenose auf die Mitralinsuffizienz

Die beiden Krankheitsbilder stehen pathophysiologisch im Zusammenhang miteinander. Durch die stetige Druckerhöhung im linken Ventrikel aufgrund der AS beginnt sich dieser in seiner Morphologie zu verändern: es entsteht eine Hypertrophie (11). Die geringere KÖF der AK bedingt zudem ein erhöhtes endsystolisches Volumen, was zu einer zusätzlichen Volumenüberlastung des linken Ventrikels führt und ihn dehnt. Somit wird die Entstehung einer sekundären MI begünstigt.

Als eine Folge des Voranschreitens der AS ist demnach auch eine Aggravierung der MI zu erwarten.

1.7 Zielsetzung dieser Arbeit

Diese Arbeit zielt darauf ab, weiterführende Erkenntnisse hinsichtlich des Effekts einer MI begleitend zu einer behandlungsbedürftigen AS auf das Patienten-Outcome nach TAVI zu erlangen. Sie setzt dabei den Fokus auf das initiale postinterventionelle Outcome nach sieben Tagen und den Einfluss einer MI auf das Überleben innerhalb der ersten fünf Jahre nach Intervention.

Bezüglich des Änderungspotenzials und der damit verbundenen optimalen Versorgung der MI bestehen weitreichende Informationslücken: während aktuelle Empfehlungen bei Vorliegen einer schweren primären MI zusammen mit einer behandlungsbedürftigen AS einen AVR mit begleitender operativer Versorgung der MK favorisieren, existieren bisher zu wenig fundierte Daten, die im Falle einer funktionellen MI eine klare Richtung weisen könnten (11), (26). Zwar herrscht Einigkeit darüber, dass das generelle Vorhandensein einer funktionellen MI, insbesondere nach einem Myokardinfarkt, mit einer schlechteren Gesamtprognose verbunden ist (58). Doch bisher besteht keine Evidenz, dass die Reduktion derselben einen Überlebensvorteil birgt. Dieser Konflikt spiegelt sich in den ESC/EACTS-Guidelines 2021 wieder, die eine Klasse-I-Level-B-Empfehlung für die Sanierung der hochgradigen sekundären MI nur bei gleichzeitiger koronararterieller Bypass-Operation (CABG) oder anderweitiger kardialer OP vergeben (26). Eine zweizeitige minimalinvasive Klappenintervention bei symptomatischen, nicht operativ behandelbaren Patienten wird zwar diskutiert. Konkrete Empfehlungen werden jedoch restriktiv behandelt, da die zugrundeliegende Datenlage als unzureichend deklariert wird (26).

Vor dem Hintergrund dieser nur eingeschränkt geltenden Behandlungsempfehlungen, könnte sich eine isolierte TAVI als interessante Begleittherapie der MI im Allgemeinen bei Patienten mit hochgradiger AS darstellen.

Diese retrospektive Studie soll bei 820 Patienten mit behandlungsbedürftiger AS untersuchen, in welchem Umfang sich eine vorbestehende MI initial sieben Tage nach TAVI verändert und inwieweit sich Veränderungen des MI-Grads auf das Überleben nach TAVI auswirken. Zudem soll postinterventionell der kardiale Zustand der Patienten vor dem Hintergrund einer MI-Veränderung diskutiert werden. Stellvertretend dafür wird die Entwicklung von ausgewählten Laborparametern, wie dem N-terminalen pro brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) und dem

hochsensitiven Troponin-T (hsTNT), sowie von echokardiografischen Parametern wie der EF und dem sPAP von prä- zu postinterventionell analysiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine unizentrische retrospektive Beobachtungsstudie. Das Patientenkollektiv wurde je nach Schweregrad der prä-operativ bestehenden MI in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich signifikanter Unterschiede in den Baseline-Kriterien, in den Prozedurdaten und im postoperativen Verlauf verglichen. Das Überleben innerhalb der ersten fünf Jahre nach TAVI und die Entwicklung der MI unmittelbar postoperativ mit einer analogen Änderung des kardialen Zustands der Patienten standen nach TAVI im Fokus der Untersuchung. Zur Beurteilung der kardialen Gesamtverfassung der Patienten wurden Laborparameter und echokardiografische Befunde herangezogen und Veränderungen, stratifiziert nach verbesserter bzw. gleichgebliebener oder verschlechterter MI, sieben Tage nach TAVI analysiert.

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine schriftlich vorliegende Einverständniserklärung der Patienten zur Nutzung ihrer Daten für Forschungszwecke und ein echokardiografisch dokumentierter Status bezüglich der bestehenden MI vor und sieben Tage nach TAVI.

Für diese Arbeit liegt eine Genehmigung des Ethikkomitees vor.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst 820 Patienten, die im Zeitraum von März 2009 bis Februar 2018 aufgrund einer hochgradigen und/oder symptomatischen AS einen Aortenklappenersatz mittels TAVI-Verfahren am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) in Kiel erhielten. Alle Patienten sind im Kieler TAVI-Register verzeichnet.

Der Einschluss in die Studie setzte einen sowohl vor-, als auch sieben Tage nach TAVI dokumentierten echokardiografischen Befund voraus, der eine Einschätzung der MI-Ausprägung zuließ. Stratifiziert nach dem präprozeduralen MI-Grad wurden die Patienten initial in zwei

Gruppen eingeteilt – Gruppe 1 umfasst 642 Patienten, bei denen präprozedural entweder keine (Grad 0) oder eine leichtgradig ausgeprägte (Grad 1) MI festgestellt worden war. Gruppe 2 besteht aus 178 Patienten, bei denen eine mittel- (Grad 2) oder hochgradige (Grad 3) MI vorlag. Alle Patienten erhielten für den Registereinschluss Eingangsuntersuchungen, deren Ergebnisse die Baseline-Charakteristika und präprozeduralen Daten dieser Studie darstellen.

2.3 Datenerhebung und Follow-Up

2.3.1 Erhebung der Baselinedaten

Die präprozeduralen Daten wurden im UKSH vor TAVI durch Ärzte und Mitarbeiter des Kieler TAVI-Registers erhoben.

Im ersten Schritt erfolgte eine ausführliche Anamnese hinsichtlich Komorbiditäten und eine orientierende körperliche Untersuchung. Es wurden bestehende Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, VHF, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), pAVK, sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse erfasst. Bestehende Beschwerden im Zusammenhang mit einer HI wurden anhand der New York Heart Association- (NYHA-) Klassifikation und der Canadian Cardiovascular Society- (CCS-) Klassifikation kategorisiert. Bereits erfolgte chirurgische Eingriffe am Herzen wurden dokumentiert und bestehende maligne Erkrankungen erfragt. Die körperliche Untersuchung umfasste die Messung von Blutdruck, sowie Herzfrequenz und die Feststellung des Gewichts und der Größe, zudem wurde der Body-Mass-Index (BMI) und das Geschlecht dokumentiert.

Im weiteren Verlauf erfolgte eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung des kleinen Blutbildes, der Gerinnungsparameter, des Kreatinins, der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), der Elektrolyte, des C-reaktiven Proteins (CRP), des hsTNT und des NT-pro-BNP. Die Blutabnahmen erfolgten mithilfe von Sarstedt-Monovetten und die Parameter wurden im klinikeigenen Labor analysiert. Zudem wurde von jedem Patienten sowohl vor TAVI, als auch bei jeder folgenden Blutentnahme im Follow-Up zusätzliches Serum und Plasma gewonnen, welches zu weiteren Forschungen aufbereitet wurde.

Als zusätzliche Routineuntersuchung vor dem minimalinvasiven Eingriff erhielt jeder Patient ein 12-Kanal-EKG und eine Echokardiografie. Als entscheidende Methode zur Verbildlichung und Einschätzung der Herzfunktion erfolgte eine transthorakale Echokardiographie (TTE). Sie stellte die grundlegende Untersuchungsmethode für die hier untersuchten Zusammenhänge dar und gab zeitnah Aufschluss über Struktur- oder Funktionsanomalien der verschiedenen Herzkompartmenten. Zur Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion wurde die ventrikuläre Auswurfleistung anhand der EF beurteilt (noch gut ($\geq 55\%$), leichtgradig eingeschränkt (46-54 %), mittelgradig eingeschränkt (35-45 %) und hochgradig eingeschränkt ($< 35\%$)) und die Herzklappen hinsichtlich ihrer Funktionstüchtigkeit beurteilt. Vorhandene Stenosen und Insuffizienzen wurden dokumentiert und kategorisiert. Um die Druckverhältnisse im linken Ventrikel abzuschätzen, wurden der enddiastolische und endsystolische Druck gemessen. Zur Erfassung des Leistungsvermögens und der Detektion einer möglicherweise bestehenden pulmonalen Hypertonie des rechten Herzens wurde der sPAP gemessen und der rechtsventrikuläre enddiastolische Druck bestimmt. Um Hypertrophien und Dilatationen zu erkennen, wurden bei beiden Herzseiten die Kammern und Vorhöfe in ihrem Durchmesser und ihrer Wanddicke vermessen. Zudem wurde die Breite des Septums bestimmt.

Alle Patienten erhielten vor TAVI eine Herzkatheteruntersuchung mit Kontrastmittel zur Beurteilung der Koronargefäße und Ermittlung einer relevanten bzw. behandlungsbedürftigen KHK. Der thorakale Abschnitt der Aorta und die Femoralgefäße wurden dargestellt und bezüglich der Möglichkeit eines Zugangswegs für den TAVI-Eingriff beurteilt. Darüber hinaus fand eine Einschätzung von Wandbewegungsstörungen der Ventrikel mittels Ventrikulografie statt und die systolische Pumpfunktion des linken Ventrikels wurde eingeschätzt. Die Drücke in den Atrien und der Druckgradient über der AK wurden gemessen.

Um für jeden Patienten individuell das Operationsrisiko zu stratifizieren, wurden der EuroScore und der EuroScore II auf Grundlage der zuvor erhobenen Daten berechnet (60), (61), (3).

Zum Zwecke dieser Studie wurden nicht alle erhobenen laborchemischen, echokardiografischen und katheterassoziierten Daten analysiert. Die relevanten Daten sind in der Baselinetabelle zusammengefasst (s. Tabelle 2).

2.3.2 Postprozedurales Follow-Up

Nach stattgehabter TAVI erfolgte sieben Tage postprozedural eine Nachuntersuchung mit venöser Blutentnahme, einem EKG und einer Echokardiografie. Es erfolgte eine Reevaluierung sämtlicher Befunde aus den Voruntersuchungen. Einige der darin erhobenen Daten stellen die postprozeduralen Daten dieser Studie dar. Zudem wurden im Verlauf die Valve Academic Research Consortium (VARC)-2-Kriterien beschrieben, die Aufschluss über das Outcome innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI geben. In die Beurteilung gingen Beobachtungen wie die Mortalität und ihre Ursachen, prozedurbezogene Komplikationen (Probleme beim Zugangsweg oder Arrhythmien mit nachfolgend notwendiger Schrittmacherimplantation), sowie weitere Komplikationen in Form von Myokardinfarkt, Apoplex, Blutungen und akutem Nierenversagen ein (62).

Das Überleben aller Patienten im Kieler TAVI-Register wurde einmal jährlich telefonisch überprüft. Sowohl die Patienten selbst, als auch Angehörige und zuständige Hausarztpraxen wurden nach dem Befinden oder dem genauen Todesdatum mit Todesursache befragt.

2.4 Statistische Auswertung und bildliche Darstellung

Die statistischen Auswertungen und Testungen der erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Programmes IBM SPSS Statistics 25.0 erstellt. Diagramme und Tabellen wurden mit Microsoft Excel und Word gefertigt.

Bei allen Auswertungen wurde ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ festgelegt.

Zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung wurden Häufigkeitstabellen erstellt; hieraus ergaben sich die Medianangaben für metrische Variablen in den Baseline-Tabellen, ebenso wie die absoluten und prozentualen Zahlen für ordinale und nominale Daten. Den Klammern hinter dem Median der metrischen Variablen kann das erste und dritte Quartil der Analyse entnommen werden. Fehlende Werte wurden ab einem Anteil von fünf Prozent berücksichtigt und ausgewiesen.

Für die P-Wertanalyse von nominal und ordinal skalierten Daten wurden Kreuztabellen erstellt und durch zweiseitige Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanz geprüft. Zeigten sich in diesen Tests

signifikante Differenzen, wurden bei Variablen mit mehreren Ausprägungen die entsprechenden Ausprägungen einzeln durch Chi-Quadrat-Tests nachgeprüft und der daraus resultierende P-Wert ermittelt.

Metrische Variablen wurden zunächst auf Normalverteilung geprüft. Hierfür wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test (K-S-Test) verwendet. Zeigte sich dieser signifikant, wurde eine Normalverteilung ausgeschlossen und der P-Wert durch den Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben, bzw. mit dem Wilcoxon-Test bei abhängigen Stichproben bestimmt. Zeigte sich im K-S-Test eine Normalverteilung, wurde der P-Wert durch den T-Test bei unabhängigen Stichproben bestimmt. Hier wurde durch den Levene-Test die Nullhypothese geprüft, welche zugrunde legt, dass die Varianzen der zu testenden Variablen gleich sind. Entsprechend der Gleich- oder Ungleichheit der Varianzen konnte der P-Wert ermittelt werden.

Veränderungen hinsichtlich des MI-Grades vor und nach TAVI wurden gruppenintern durch den McNemar-Test geprüft, der deskriptiv die Daten der MI-Mittelwerte und deren Veränderung lieferte. Zur Signifikanzprüfung dieser Veränderungen innerhalb der jeweiligen Gruppen wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Es wurden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier angefertigt, die das Überleben der jeweils zu untersuchenden Gruppen im Vergleich grafisch darstellen. Die zugehörigen P-Werte wurden mittels Log-Rank-Test bestimmt. Es wurden Sterbetafeln angelegt, die die Anzahl der dem Risiko ausgesetzten Patienten zu bestimmten Zeitpunkten darstellen.

3 Ergebnisse

3.1 Präprozedurale Daten

3.1.1 Baselinedaten

Die Baselinedaten der Gesamtpopulation und der Gruppen im Einzelnen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Der Altersmedian der Gesamtpopulation lag bei 81 Jahren. In Gruppe 2 waren signifikant mehr Frauen zu verzeichnen als in Gruppe 1 ($p = 0,007$). Die Körpergröße lag im Median bei 168 cm

und das Gewicht bei 75 kg. Beides zeigte, ebenso wie der BMI, keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die häufigste Begleiterkrankung stellte in beiden Gruppen die Hypertonie, gefolgt von der Dyslipidämie in Gruppe 1 und dem VHF in Gruppe 2 dar. Das VHF zeigte sich signifikant häufiger bei Patienten der Gruppe 2 ($p = 0,000$). Mehr als die Hälfte aller Patienten (57,6 %) konnte aufgrund ihrer kardialen Beschwerden im Alltag in das NYHA-Stadium 3 eingestuft werden, während sich die restlichen Patienten zu geringeren Anteilen auf die übrigen Stadien verteilten. Hierbei litt ein deutlich höherer Anteil von Patienten der Gruppe 2 an fortgeschrittener HI der NYHA-Kategorie 4, verglichen mit Gruppe 1 ($p = 0,008$). Weitere Vorerkrankungen, wie Diabetes mellitus, COPD, pAVK, Dialysepflichtigkeit und zerebrovaskuläre Erkrankungen zeigten sich in beiden Gruppen gleichermaßen vorkommend. Beinahe jeder fünfte Patient der Gesamtpopulation hatte in der Vorgeschichte bereits einen herzchirurgischen Eingriff zu verzeichnen.

	Gesamt (n=820)	Gruppe 1 (n=642/ 78%)	Gruppe 2 (n=178/ 22%)	P-Wert
Baseline-Kriterien				
Alter (Jahre)	81 (78; 86)	81 (77; 86)	82 (78; 86)	0,357
Geschlecht (männlich)	373 (45,5%)	308 (48,0%)	65 (36,5%)	0,007
Größe (cm)	168 (161; 175)	168 (161; 175)	167 (160; 173)	0,205
Gewicht (kg)	75 (65; 85)	75 (65; 85)	74 (61; 85)	0,181
Herzfrequenz (bpm)	73 (65; 83)	72 (65; 82)	75 (65; 85)	0,159
BMI	26 (24; 29)	26 (24; 29)	26 (23; 30)	0,287
Verstorben	333 (40,6%)	258 (40,2%)	75 (42,1%)	0,64
Vorerkrankungen				
Diabetes	263 (32,1%)	208 (32,4%)	55 (30,9%)	0,704
Fettstoffwechselstörung	436 (53,2%)	347 (54,0%)	89 (50,0%)	0,338
Hypertonie	744 (90,7%)	588 (91,6%)	156 (87,6%)	0,108
Vorhofflimmern	357 (43,6%)	259 (40,4%)	98 (55,1%)	0
Herz-OP in Vorgeschichte	147 (17,9%)	116 (18,1%)	31 (17,4%)	0,834
COPD	139 (17,0%)	112 (17,5%)	27 (15,2%)	0,464
pAVK	136 (16,6%)	107 (16,7%)	29 (16,3%)	0,899
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	158 (19,3%)	128 (20,0%)	30 (16,9%)	0,368
Dialyse	13 (1,6%)	10 (1,6%)	3 (1,7%)	0,904
NYHA- Stadium				0,004
1	31 (3,8%)	30 (4,7%)	1 (0,6%)	0,011
2	195 (23,9%)	159 (24,8%)	36 (20,5%)	0,227
3	470 (57,6%)	368 (57,5%)	102 (58,0%)	0,914
4	120 (14,7%)	83 (13,0%)	37 (21,0%)	0,008

Legende: cm= Zentimeter; kg= Kilogramm; bpm= beats per minute; BMI= Body Mass Index; OP= Operation; COPD= Chronisch obstruktive Lungenkrankheit; pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit; NYHA= New York Heart Association

Tabelle 1 Baseline-Charakteristika und Vorerkrankungen

3.1.2 Präprozedurale Echokardiografie-Parameter

Folgende präinterventionell erhobenen echokardiografischen Parameter wurden in dieser Studie berücksichtigt und analysiert:

- AI (Grad 0 bis 3)
- KÖF (cm)
- Linksventrikuläre EF (Kategorie 1 (< 35 %) bis 4 (≥ 55 %))
- sPAP (mmHg)

Die detaillierten Werte können Tabelle 2 entnommen werden.

Eine schwere AI zeigte sich in Gruppe 2 häufiger als in Gruppe 1 ($p = 0,007$). Die mediane KÖF betrug sowohl in der Gesamtheit der Patienten, als auch in beiden Gruppen 0,7 cm. Mehr als die Hälfte aller Patienten zeigte eine linksventrikuläre EF ≥ 55 %. In Gruppe 2 litten signifikant mehr Patienten an einer schlechteren EF als in Gruppe 1 ($p = 0,022$ für Kategorie 1). Der präprozedurale sPAP war mit 40 mmHg im Median bei Gruppe 1 signifikant niedriger als bei Patienten der Gruppe 2 ($p = 0,000$).

3.1.3 Präprozedurale Laborparameter

Folgende präprozedural erhobenen Laborparameter wurden in dieser Studie berücksichtigt:

- Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)
- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (ml/min): Kategorie 1 bis 4
- hsTNT (ng/l)
- NT-pro-BNP (ng/l)

Die Verteilung kann Tabelle 2 entnommen werden.

Das mediane Kreatinin vor dem TAVI-Eingriff betrug in der Gesamtpopulation $102 \mu\text{mol/l}$ und unterschied sich nicht relevant zwischen den beiden Gruppen. Die GFR, die bei über 60 % der Patienten mehr als 45 ml/min betrug, unterschied sich ebenfalls nicht relevant zwischen den beiden Gruppen.

Bei den kardiospezifischen Laborwerten zeigten sich signifikante Verteilungsunterschiede: Das mediane hsTNT, ebenso wie das NT-pro-BNP wurden in Gruppe 2 signifikant höher gemessen als in Gruppe 1 ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,000$).

3.1.4 Risikoscores

Die Analyse zur Risikoeinschätzung anhand des logistischen EuroSCORE und des logistischen EuroSCORE II wird in Tabelle 2 dargestellt. In der Gesamtheit betrug das intraoperative Mortalitätsrisiko im Median 17 % (log. EuroSCORE) bzw. 5 % (log. EuroSCORE II). Bei beiden

Scores zeigte sich ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer MI (p = 0,006 bzw. p = 0,000).

	Gesamt (n=820)	Gruppe 1 (n=642/ 78%)	Gruppe 2 (n=178/ 22%)	P-Wert
Prä Laborparameter				
Prä Kreatinin (µmol/l)	102 (80; 128)	99 (80; 124)	108 (82; 135)	0,057
Prä hsTNT (ng/l)	25 (17; 48)	24 (16; 43)	32 (19; 65)	0,004
Missing	115 (14%)	80 (12,5%)	35 (19,6%)	
Prä NTproBNP (ng/l)	1867 (692; 4092)	1513 (604; 3581)	2904 (1392; 7067)	0
Missing	137 (16,7%)	100 (15,5%)	37 (20,7%)	
Prä GFR Kategorie				0,1
1 (<30ml/min)	94 (11,6%)	72 (11,3%)	22 (12,5%)	
2 (30-45ml/min)	178 (21,9%)	124 (19,5%)	54 (30,7%)	
3 (45-60ml/min)	294 (36,3%)	241 (38,0%)	53 (30,1%)	
4 (>60ml/min)	245 (30,2%)	198 (31,2%)	47 (26,7%)	
Prä Echoparameter				
Prä AI-Kategorie				0,007
0	54 (79,8%)	436 (80,7%)	109 (76,2%)	0,232
1	87 (12,7%)	72 (13,3%)	15 (10,5%)	0,364
2	38 (5,6%)	26 (4,8%)	12 (8,4%)	0,097
3	13 (1,9%)	6 (1,1%)	7 (4,9%)	0,003
Missing	137 (16,7%)	102 (15,9%)	35 (19,7%)	
Prä Aorten-KÖF (cm)	0,7 (0,6; 0,7)	0,7 (0,6; 0,8)	0,7 (0,5; 0,9)	0,134
Prä EF-Kategorie				0,006
1 (<35%)	70 (9,2%)	47 (7,9%)	23 (13,7%)	0,022
2 (35-45%)	113 (14,8%)	81 (13,7%)	32 (19,0%)	0,083
3 (46-54%)	156 (20,5%)	118 (19,9%)	38 (22,6%)	0,441
4 (≥ 55%)	422 (55,5%)	347 (58,5%)	75 (44,6%)	0,001
Missing	59 (7,2%)	49 (7,6%)	10 (5,6%)	
Prä sPAP (mmHg)	45 (35; 55)	40 (35; 50)	50 (44; 60)	0
Missing	287 (35%)	232 (36,1%)	55 (30,9%)	
Risikoscores				
Log. Euroscore (%)	17 (10; 25)	16 (10; 25)	19 (12; 28)	0,006
Euroscore II (%)	5 (3; 8)	5 (3; 8)	6 (4; 9)	0

Legende: µmol/l= Mikromol pro Liter; hsTNT= hochsensitives Troponin-T; ng/l= Nanogramm pro Liter; NT-pro-BNP= N-terminales pro brain natriuretic peptide; GFR= glomeruläre Filtrationsrate; ml/min= Milliliter pro Minute; AI= Aorteninsuffizienz; KÖF= Klappenöffnungsfläche; cm= Zentimeter; EF= Ejektionsfraktion; sPAP= systolischer Pulmonalarteriendruck; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; Log.= logistischer

Tabelle 2 Prä-interventionelle Echo- und Laborparameter, errechnete Risikoscores

3.2 Prozedurdaten

Die Prozedurdauer der TAVI-Eingriffe belief sich im Median auf 66 Minuten. Bei den meisten Patienten in beiden Gruppen wurde ein Zugang über die Arteria femoralis in der Leiste gewählt, bei den übrigen Patienten beider Gruppen erfolgte der Eingriff entweder transaortal oder transapikal. Als Aortenklappenprothesen wurden am häufigsten die Sapien-3 der Firma Edwards verwendet, gefolgt von der Sapiens XT. Weniger als zehn Prozent der Patienten wurden mit Prothesen anderer Art versorgt. Die Größe der erneuerten Klappe betrug in beiden Gruppen im Median 26 mm.

Die genauen Prozedurdaten können Tabelle 3 entnommen werden.

	Gesamt (n=820)	Gruppe 1 (n=642/ 78%)	Gruppe 2 (n=178/ 22%)	P-Wert
Prozedurdaten				
Prozedurdauer (min)	66 (49;96)	66 (50; 96)	65 (48; 95)	0,752
Zugangsweg				0,916
Transfemoral	552 (67,4%)	433 (67,4%)	119 (67,2%)	
Transaortal	164 (20,0%)	127 (19,8%)	37 (20,9%)	
Transapikal	103 (12,6%)	82 (12,8%)	21 (11,9%)	
Klappentyp				0,62
CoreValve Evolut R	177 (21,6%)	133 (20,8%)	44 (24,7%)	
Sapien XT	213 (26,0%)	170 (26,5%)	43 (24,2%)	
Sapien 3	366 (44,6%)	290 (45,2%)	76 (42,7%)	
Andere	64 (7,8%)	49 (7,5%)	15 (8,4%)	
Größe der neuen Klappe (mm)	26 (26; 29)	26 (26; 29)	26 (26; 29)	0,967

Legende: min= Minuten; mm= Milimeter

Tabelle 3 Prozedurdaten

3.3 Postprozedurales Outcome

3.3.1 Postprozedurale Echokardiografie-Parameter

In der postprozeduralen Echokardiografie konnte kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den AI-Graden der Patienten aus den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,401$).

Die KÖF nahm in beiden Gruppen im Median um rund einen Zentimeter zu und betrug postinterventionell 1,7 cm.

Die Verteilungszusammensetzung innerhalb der EF-Kategorien zeigte keine relevanten Unterschiede zu präinterventionell. Nach wie vor zeigte sich in Gruppe 2 eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit einer schlechten EF ($p = 0,002$).

Der mediane sPAP wies weiterhin einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf ($p = 0,000$); er betrug im Mittel 40 mmHg, in Gruppe 2 lag er mit 45 mmHg höher als in Gruppe 1. Die genauen Daten können Tabelle 4 entnommen werden.

3.3.2 Postprozedurale Laborparameter

Postprozedural wurden die kardio-spezifischen Laborparameter hsTNT und NT-pro-BNP berücksichtigt (vgl. Tabelle 4).

Das postprozedurale hsTNT unterschied sich im Median nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Es ließ sich insgesamt eine Erhöhung der Mediane des hsTNT in beiden Gruppen festhalten.

Das mediane NT-pro-BNP zeigte in beiden Gruppen ähnliche Werte wie präprozedural, es bestand weiterhin ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung mit niedrigeren Werten in Gruppe 1 ($p = 0,000$).

3.3.3 VARC-2-Kriterien

Klinische Endpunkte innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI wurden anhand der VARC-2-Kriterien gegenübergestellt.

Insgesamt verstarben 26 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI, wobei 12 dieser Todesfälle auf eine kardiovaskuläre Ursache zurückzuführen waren. Komplikationen, wie ein Myokardinfarkt, ein Apoplex, Blutungen, vaskuläre Komplikationen, Arrhythmien, eine TAVI in TAVI oder die Konversion zu einer offen-chirurgischen Operation traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf. Ein signifikanter Unterschied bestand im Vorkommen des akuten Nierenversagens. Während in Gruppe 1 bei 5 % der Patienten die Diagnose eines

Nierenversagens gestellt werden konnte, waren in Gruppe 2 mit 10,1 % etwa doppelt so viele Patienten betroffen ($p = 0,011$) (s. Tabelle 4).

	Gesamt (n=820)	Gruppe 1 (n=642/ 78%)	Gruppe 2 (n=178/ 22%)	P-Wert
7d Echoparameter				
7d AI-Kategorie				0,401
0	468 (57,1%)	374 (58,3%)	94 (52,8%)	
1	279 (34%)	216 (33,6%)	63 (35,4%)	
2	20 (2,4%)	13 (2%)	7 (3,9%)	
3	1 (0,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Missing	52 (6,3%)	38 (5,9%)	14 (7,9%)	
7d Aorten-KÖF (cm)	1,7 (1,4; 2,0)	1,7 (1,4; 2,0)	1,6 (1,4; 2,0)	0,631
Missing	343 (41,8%)	264 (41,1%)	79 (44,4%)	
7d EF-Kategorie				0
1 (<35%)	70 (8,5%)	43 (7,5%)	27 (15,2%)	0,002
2 (35-45%)	94 (11,5%)	66 (11,5%)	28 (15,7%)	0,123
3 (46-54%)	145 (17,7%)	110 (19,1%)	35 (19,7%)	0,665
4 (≥ 55%)	428 (52,2%)	356 (61,9%)	72 (40,4%)	0
Missing	83 (10,1%)	67 (10,4%)	16 (9%)	
7d sPAP (mmHg)	40 (35; 50)	40 (33; 50)	45 (35; 60)	0
Missing	172 (21%)	143 (22,3%)	29 (16,3%)	
7d Laborparameter				
7d hsTNT (ng/l)	74 (43; 161)	75 (42; 171)	72 (44; 140)	0,535
Missing	253 (30,9%)	195 (30,4%)	58 (32,6%)	
7d NT-pro-BNP (ng/l)	1825 (782; 4332)	1585 (684; 3846)	3003 (1297; 6095)	0
Missing	281 (34,3%)	218 (34,0%)	63 (35,4%)	
VARC-II-Kriterien				
Mortalität				
gesamt	26 (3,2%)	20 (3,1%)	6 (3,4%)	0,863
kardiovaskuläre Ursache	12 (1,5%)	9 (1,4%)	3 (1,7%)	0,78
Myokardinfarkt	8 (1,0%)	6 (0,9%)	2 (1,1%)	0,82
Schlaganfall				
gesamt	14 (1,7%)	12 (1,9%)	2 (1,1%)	0,497
schwer	7 (0,9%)	6 (0,9%)	1 (0,6%)	0,632
Blutung				
gesamt	105 (12,8%)	76 (11,8%)	29 (16,3%)	0,116
lebensgefährlich	16 (2,0%)	10 (1,6%)	6 (3,4%)	0,122
Akutes Nierenversagen				
gesamt	50 (6,1%)	32 (5,0%)	18 (10,1%)	0,011
Stadium 3	17 (2,1%)	12 (1,9%)	5 (2,8%)	0,436
Vaskuläre Komplikationen				
gesamt	81 (9,9%)	65 (10,1%)	16 (9,0%)	0,653
schwerwiegend	14 (1,7%)	8 (1,2%)	6 (3,4%)	0,053
Arrhythmien				
gesamt	230 (28,0%)	180 (28,0%)	50 (28,1%)	0,989
neuer Schrittmacher	59 (7,2%)	48 (7,5%)	11 (6,2%)	0,554
Konversion zu offen- chirurgischer OP	4 (0,5%)	2 (0,3%)	2 (1,6%)	0,207
TAVI in TAVI	9 (1,1%)	8 (1,2%)	1 (0,6%)	0,438

Legende: 7d= 7 Tage nach TAVI; AI= Aorteninsuffizienz; KÖF= Klappenöffnungsfläche; cm= Zentimeter; EF= Ejektionsfraktion; sPAP= systolischer Pulmonalarteriendruck; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; hsTNT= hochsensitives Troponin-T; ng/l= Nanogramm pro Liter; NT-pro-BNP= N-terminales pro brain natriuretic peptide; VARC-II= Valve Academic Research Consortium-II

Tabelle 4 7-Tages-Follow-Up und VARC-2-Kriterien

3.4 Veränderung der Mitralinsuffizienz post TAVI

Bei knapp einem Drittel des Gesamtkollektivs konnte eine Veränderung des MI-Grades festgestellt werden. Davon zeigten 167 Patienten (64 %) eine Verbesserung der MI, während sich die MI bei 95 Patienten (36 %) verschlechterte (s. Abb. 1).

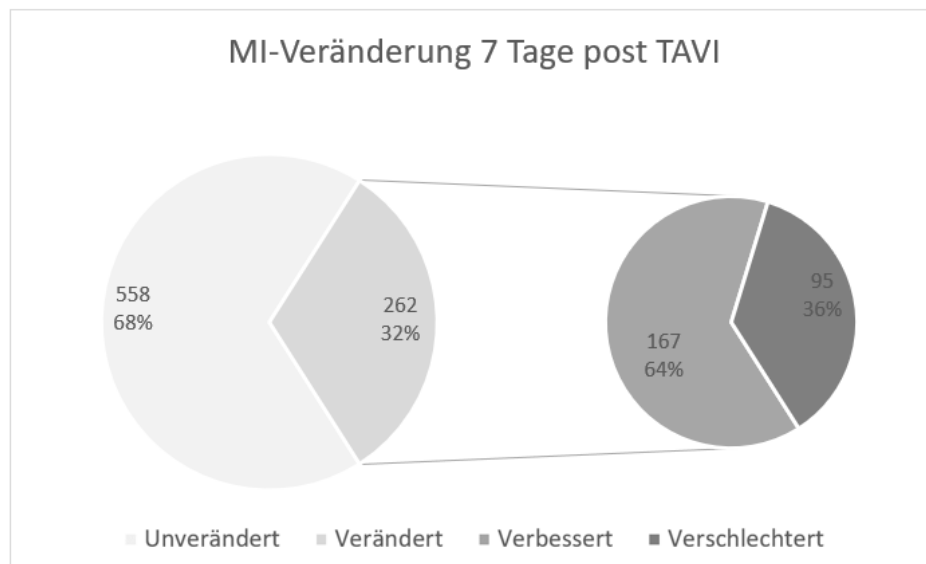


Abbildung 1 Veränderung der MI 7 Tage nach TAVI: absolute und prozentuale Angaben

Der Großteil der Patienten mit verbesserter MI wies präinterventionell eine mittelschwere oder schwere MI auf und war demnach Gruppe 2 zuzuordnen (s. Abb. 2). Von den Patienten mit verschlechterter MI gehörten 91 % Gruppe 1 an, während der weitaus geringere Teil präinterventionell an einer MI zweiten oder dritten Grades litt (s. Abb. 3).

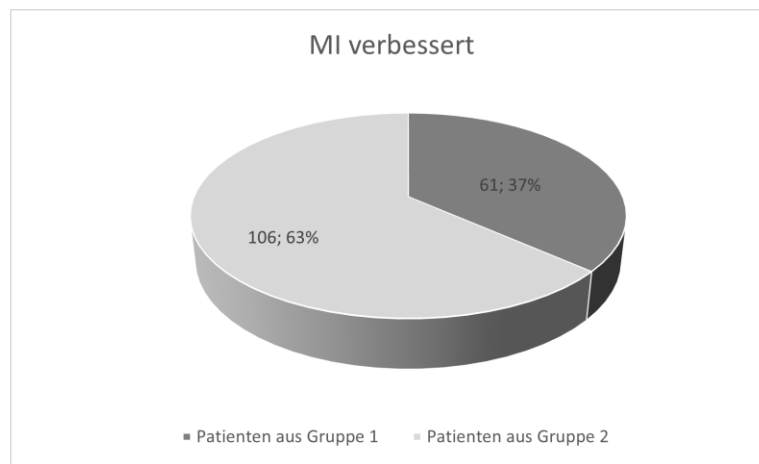


Abbildung 2 MI verbessert: prozentual und absolut

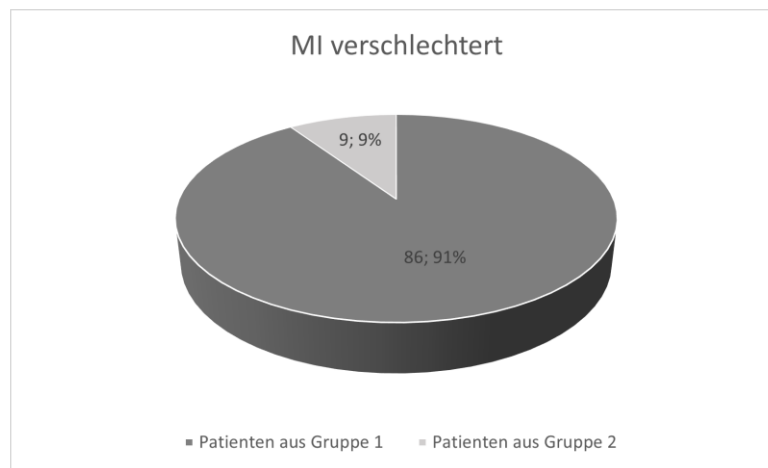


Abbildung 3 MI verschlechtert: prozentual und absolut

Zur detaillierteren Ansicht des Veränderungsumfangs sieben Tage nach TAVI dienen Abbildung 4 und 5, die die Patientenanzahlen der jeweiligen Gruppen, aufgeschlüsselt in MI-Grade prä- und postinterventionell, veranschaulichen.

Abbildung 4 zeigt die Veränderung bei Patienten der Gruppe 1. Von 60 Patienten ohne MI vor TAVI zeigten 34 Patienten (56,7 %) postinterventionell eine MI ersten oder zweiten Grades.

Von 582 Patienten mit MI-Grad 1 präinterventionell behielten 469 Patienten (80,6 %) eine leichte MI postinterventionell, während bei 61 Patienten (10,5 %) keine MI mehr nachgewiesen werden konnte. 52 Patienten (8,9 %) verschlechterten sich von Grad 1 auf Grad 2 oder 3.

Abbildung 5 stellt die Veränderungen in Gruppe 2 dar. Hier lässt sich insgesamt eine Verbesserung bei 106 Patienten (59,6 %) erkennen.

Von 161 Patienten mit einer präinterventionell mittelschweren MI verbesserte sich die MI bei 94 Patienten (58,4 %) um mindestens einen Grad, während sie sich bei 9 Patienten (5,6 %) verschlechterte. Bei den restlichen 48 Patienten (8,25 %) mit Grad 2 präoperativ blieb die MI nach TAVI unverändert.

Bei 17 Patienten mit einer schweren MI dritten Grades verbesserten sich 12 (70,6 %), während bei den anderen 5 Patienten (29,4 %) postinterventionell keine Veränderung nachweisbar war.

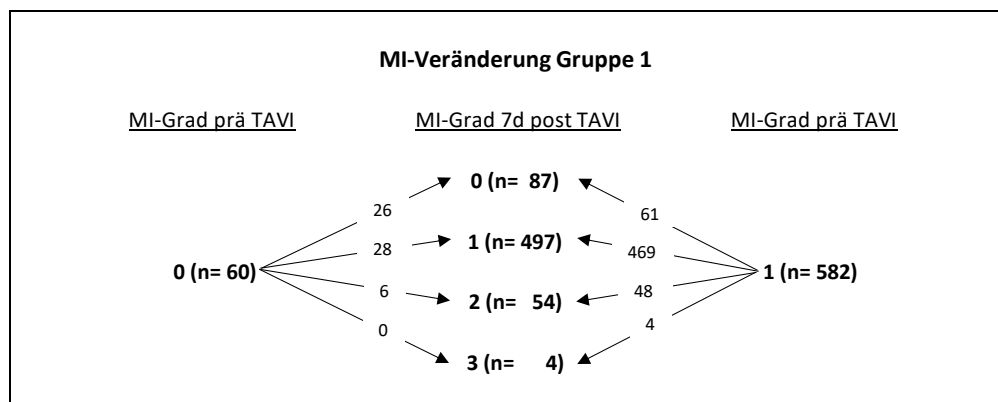


Abbildung 4 MI-Veränderung Gruppe 1

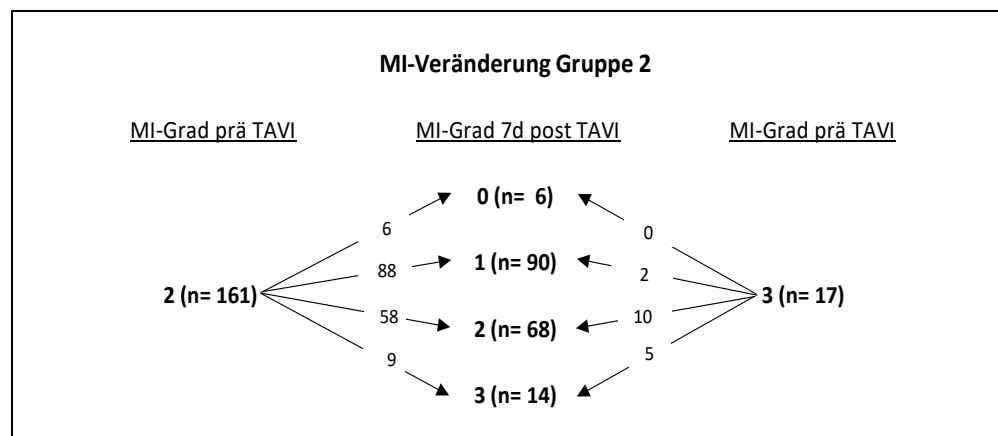


Abbildung 5 MI-Veränderung Gruppe 2

Nachfolgend wurde gruppenintern die Verteilung und statistische Signifikanz oben beschriebener Änderungen von prä- zu post-TAVI analysiert (s. Tab. 5). Die deskriptive Datenerhebung und die Signifikanzbestimmung erfolgten mittels Wilcoxon-Tests.

Mit einem P-Wert von 0,008 zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der MI in Gruppe 1 nach TAVI. Dies zeigte sich tendenziell auch bei der Gegenüberstellung der Mittelwerte der MI-Grade: Der präinterventionelle Mittelwert in Gruppe 1 betrug 0,91 vor TAVI und verschlechterte sich nach TAVI auf 0,96 (s. Abb. 4).

Bei Gruppe 2 imponierte mit einem P-Wert von 0,000 statistisch eine hochsignifikante Verbesserung der MI, die sich ebenfalls im Vergleich der Mittelwerte widerspiegelte: vor TAVI lag der mittlere MI-Grad bei 2,1, postinterventionell sank er auf 1,51 (s. Abb. 4).

Gruppe	Pat. (n) mit MI post < MI prä TAVI	Pat. (n) mit MI post > MI prä TAVI	Pat. (n) mit MI post = MI prä TAVI	p-Wert
1 (n= 642)	61	86	495	0,008
2 (n= 178)	106	9	63	0,000

Tabelle 5 MI-Veränderungen gruppenintern

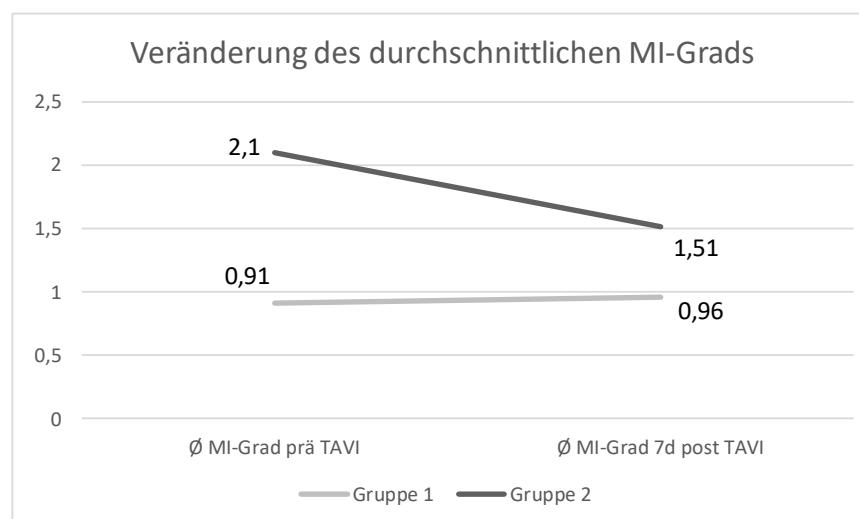


Abbildung 6 Veränderung des durchschnittlichen MI-Grads, gruppenintern

Aus Gruppe 1 fielen 10 Patienten auf, die sich um 2 Schweregrade in ihrer MI nach TAVI verschlechterten. Diese Patienten wurden hinsichtlich einiger Parameter, die in Zusammenhang mit einer so deutlichen MI-Verschlechterung stehen könnten (postprozedural verschlechterte AI, verschlechterte EF, Myokardinfarkt postoperativ und CoreValve™Evolute™R als AK-Prothese), untersucht (s. Tab. 6). Die Einteilung erfolgte anhand der präprozeduralen MI-Grade. Tab. 6 stellt die überprüften Risikokonstellationen und die Anzahl von Patienten dar, die diese erfüllen.

MI-Veränderung prä- zu post- TAVI	Risikokonstellation			
	AI post-TAVI > prä-TAVI	EF post-TAVI < prä-TAVI	Myokardinfarkt (VARC-2-relevant)	Klappentyp: CoreValve™Evolut™R
MI Grad 0 → 2				
Patient 1	-	-	-	-
Patient 2	-	-	-	-
Patient 3	-	-	-	-
Patient 4	-	-	-	-
Patient 5	-	+	-	-
Patient 6	+	-	-	+
MI-Grad 1 → 3				
Patient 1	+	-	-	+
Patient 2	+	-	+	-
Patient 3	+	-	-	+
Patient 4	-	-	-	+

Tabelle 6 MI-Verschlechterung um 2 Grade mit Risikokonstellationen

3.5 Überleben nach TAVI

Zum Vergleich des Überlebens zwischen ausgewählten Patientengruppierungen wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven und entsprechende Sterbetafeln für ein Jahr, zwei Jahre und fünf Jahre nach TAVI angefertigt. Durch den Log-Rank-Test wurde auf Signifikanz geprüft.

Im ersten Schritt wurde das Überleben der initial unterteilten Gruppen 1 (MI-Grad prä-TAVI = 0+1) und 2 (MI-Grad prä-TAVI = 2+3) verglichen.

Abbildungen 7- 9 zeigen den Überlebensverlauf. Zwischen den beiden Gruppen konnte zu keinem untersuchten Zeitpunkt ein Unterschied im Überleben nach TAVI gezeigt werden.

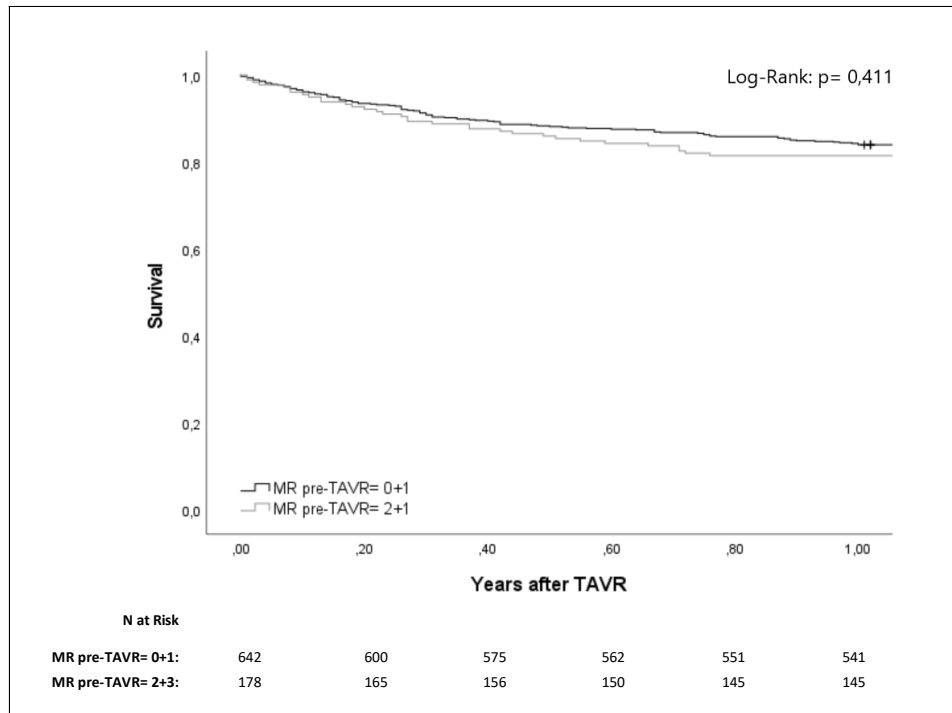


Abbildung 7 Überleben von Gruppe 1 und 2 im Vergleich, Beobachtungszeitraum ein Jahr

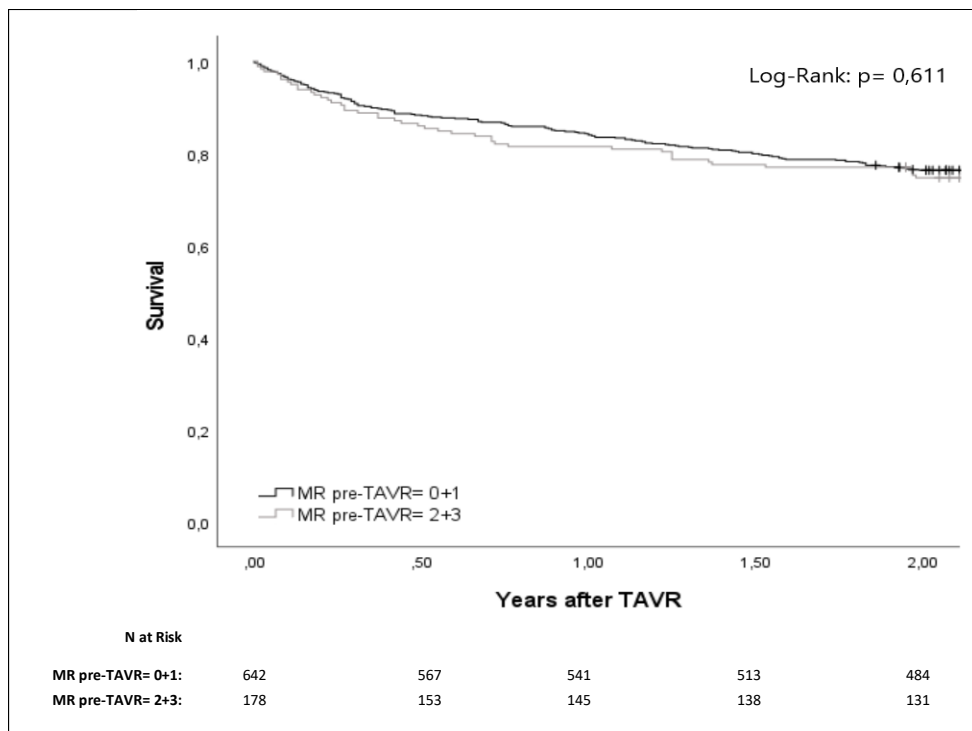


Abbildung 8 Überleben von Gruppe 1 und 2 im Vergleich, Beobachtungszeitraum zwei Jahre

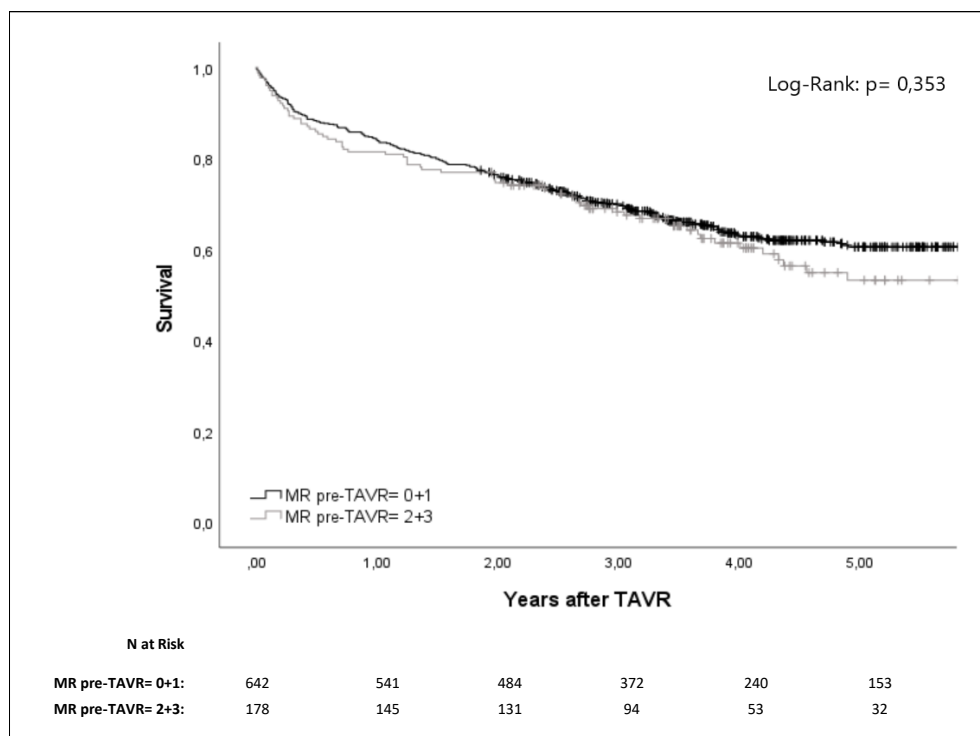


Abbildung 9 Überleben von Gruppe 1 und 2 im Vergleich, Beobachtungszeitraum fünf Jahre

Postinterventionell wurden alle Patienten, basierend auf dem Grad ihrer MI nach TAVI, erneut gruppiert: Abbildungen 10 - 12 stellen das Überleben von Patienten ohne und mit leichter MI (Grad 0 und 1) und von Patienten mit mittelschwerer und schwerer MI (Grad 2 und 3) nach TAVI dar. Obgleich der Kurvenverlauf einen Überlebensvorteil für Patienten ohne und mit leichter MI suggeriert, kann dieser sich statistisch nicht etablieren ($p = 0,15$ für fünf Jahre).

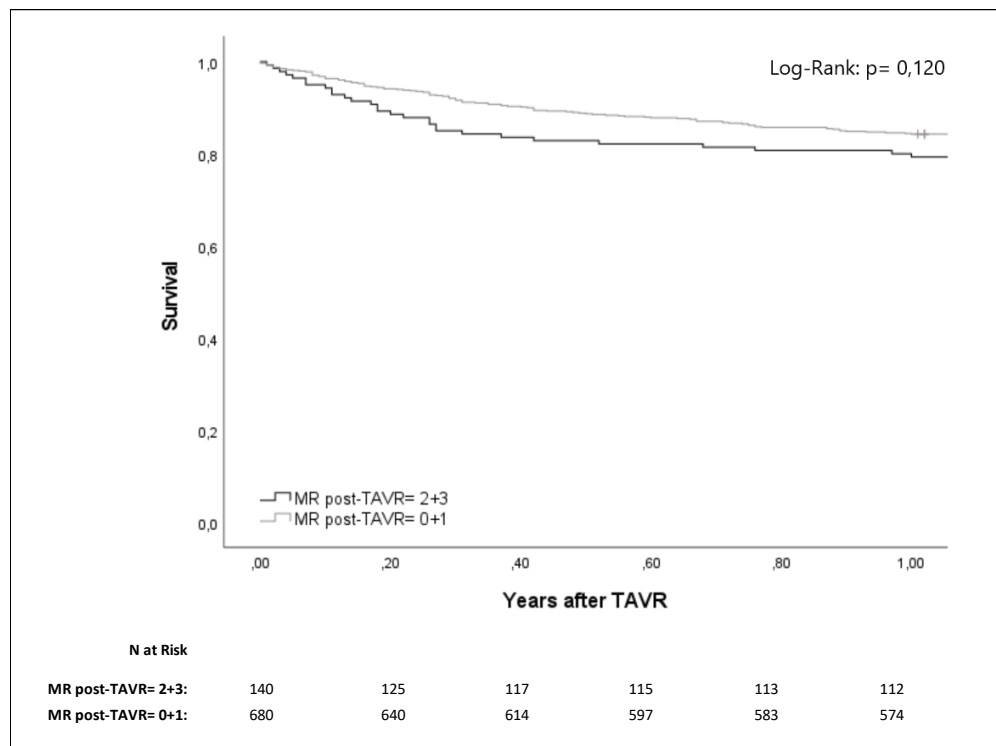


Abbildung 10 Überleben stratifiziert nach MI-Graden post-TAVI, Beobachtungszeitraum ein Jahr

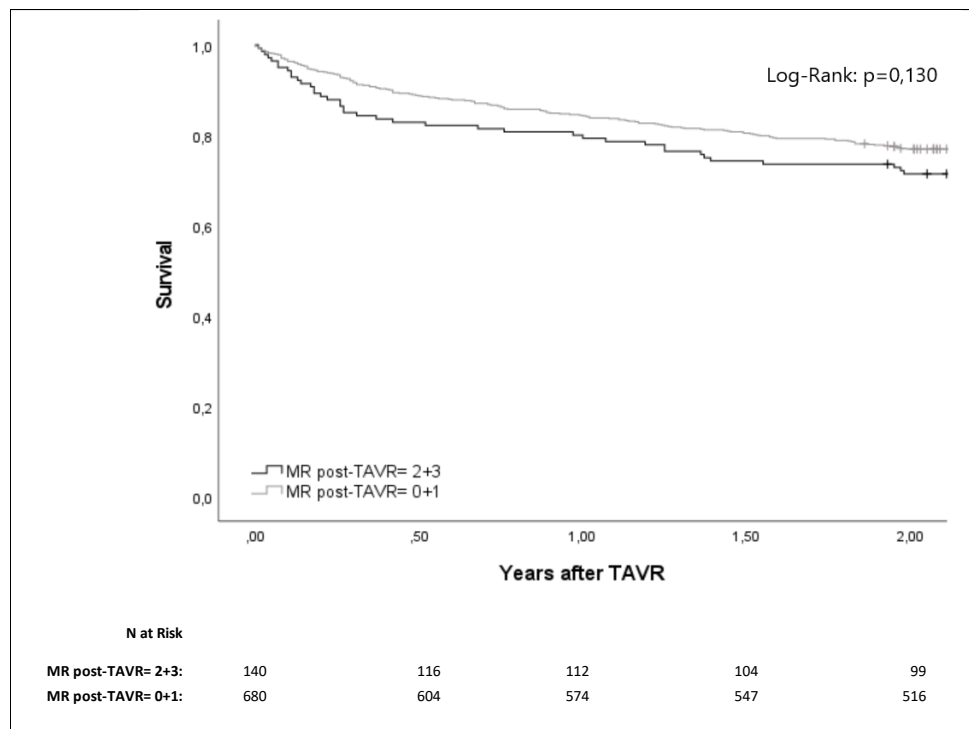


Abbildung 11 Überleben stratifiziert nach MI-Graden post-TAVI, Beobachtungszeitraum zwei Jahre

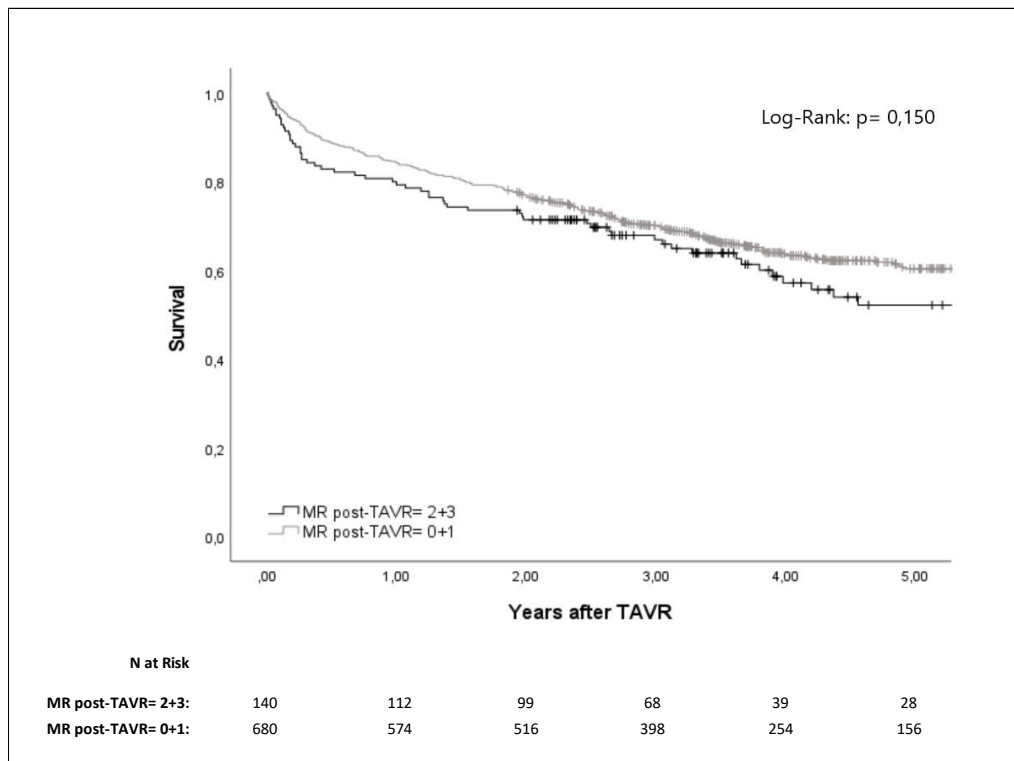


Abbildung 12 Überleben stratifiziert nach MI-Graden post-TAVI, Beobachtungszeitraum fünf Jahre

Nachfolgend wurden ausschließlich Patienten der initial geformten Gruppe 2 berücksichtigt, die vor TAVI eine mittelgradig bis schwere MI aufwiesen (Grad 2 und 3). Von diesen Patienten wurden jene, deren MI sich sieben Tage nach TAVI verbessert hatte, denjenigen gegenübergestellt, deren MI sich entweder nicht verändert oder verschlechtert hatte (s. Abb. 13-15). Es stellte sich in den Log-Rank-Tests kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen diesen Populationen dar, unabhängig der beobachteten Zeitpunkte.

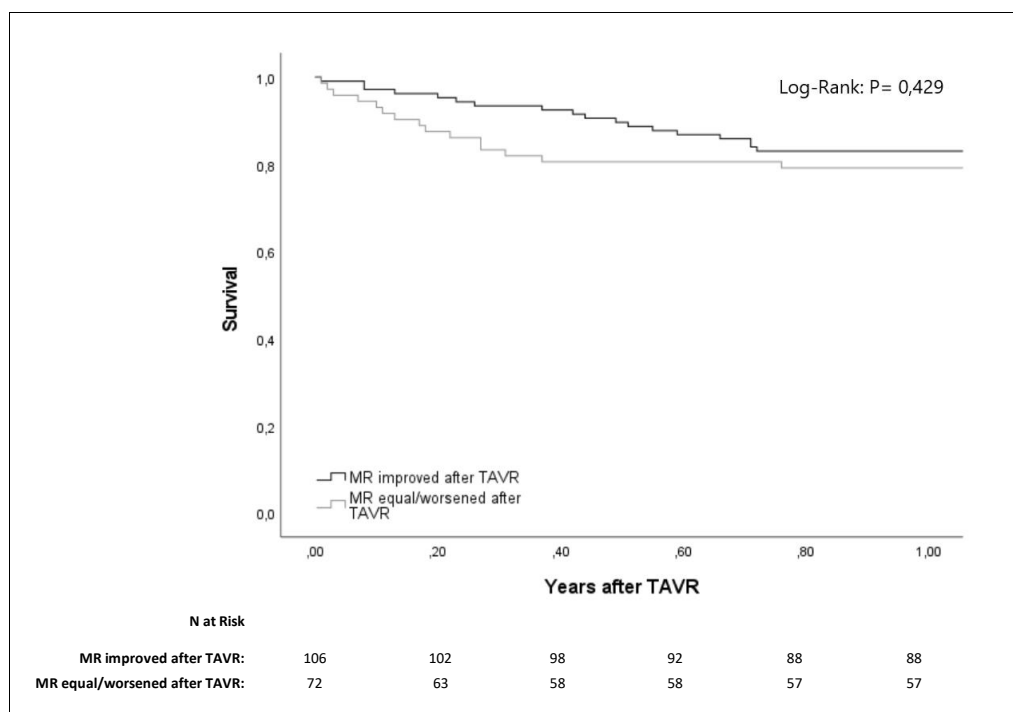


Abbildung 13 Überleben, MI verbessert vs. verschlechtert post-TAVI, Beobachtungszeitraum ein Jahr

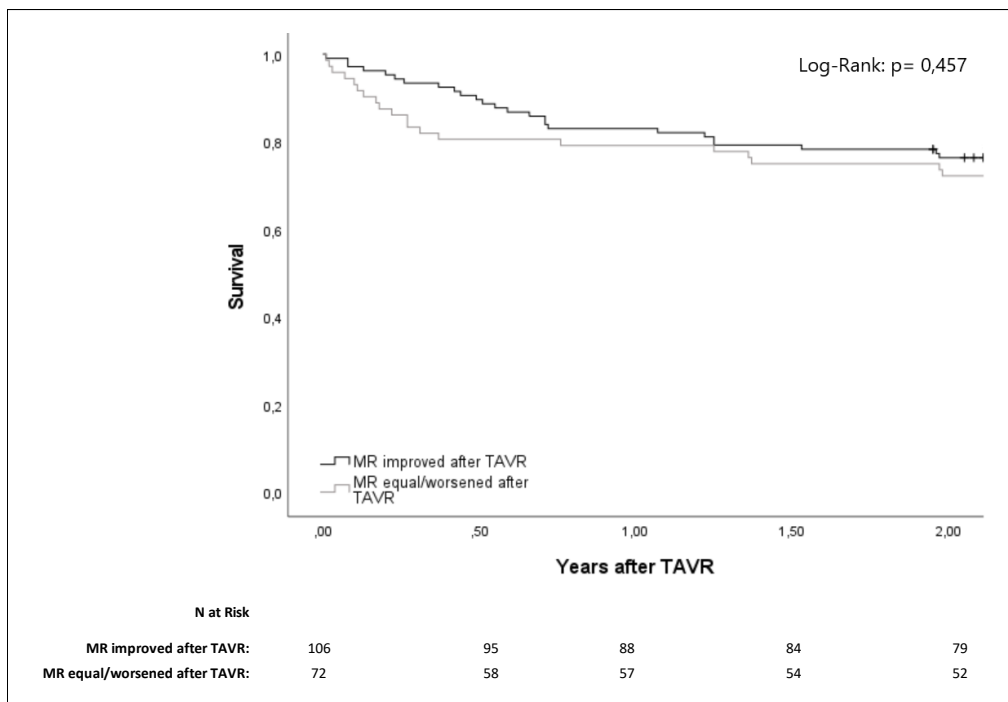


Abbildung 14 Überleben, MI verbessert vs. verschlechtert post-TAVI, Beobachtungszeitraum zwei Jahre

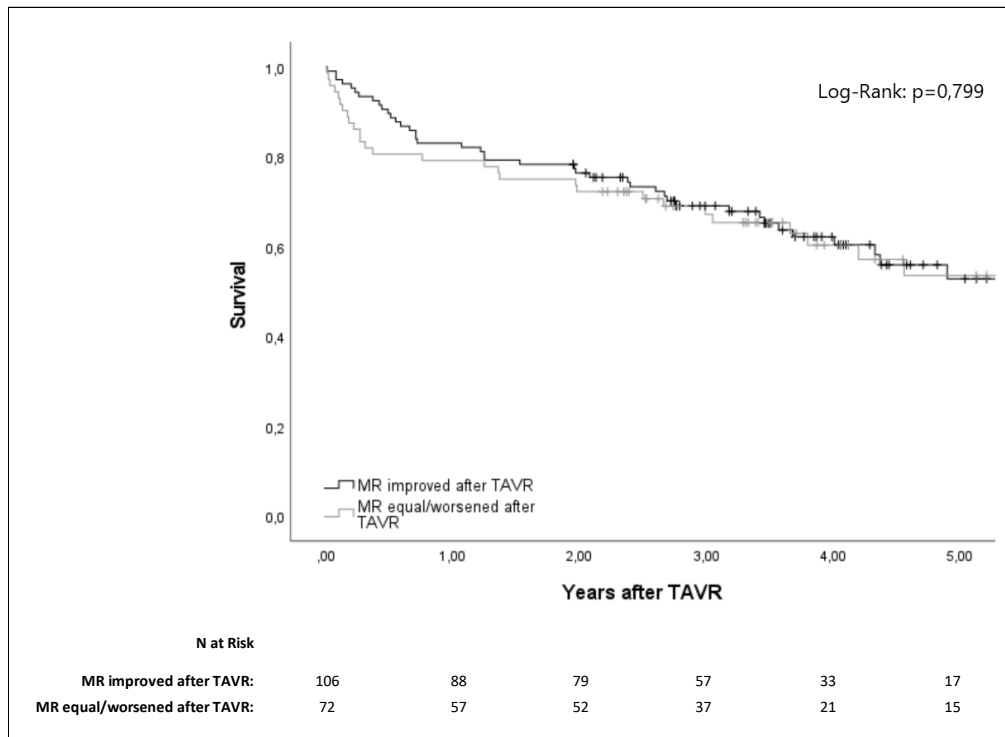


Abbildung 15 Überleben, MI verbessert vs. verschlechtert post-TAVI, Beobachtungszeitraum fünf Jahre

3.6 Assoziation zwischen verbesserter Mitralinsuffizienz und ausgewählten kardialen Parametern

Um neben dem Überleben auch einer möglich veränderten kardialen Funktion nach TAVI Rechnung zu tragen, wurden für weitere Analysen kardiospezifische Laborwerte (hsTNT und NT-pro-BNP) und Echo-Parameter (EF und sPAP) herangezogen. Zur Berücksichtigung des Einflusses einer verbesserten MI, wurde das Kollektiv nach verbesserter („MI besser“) und gleichgebliebener bzw. verschlechterter MI („MI gleich/schlechter“) nach TAVI stratifiziert. Analysiert wurde zum einen, ob zwischen den beiden Vergleichsgruppen zum Zeitpunkt vor und nach TAVI signifikante Unterschiede in der Verteilung oben genannter Parameter bestanden. Zum anderen wurden gruppeninterne Differenzen zwischen den Parametern vor und nach TAVI untersucht.

Gruppe „MI besser“ setzte sich aus 61 Patienten der Gruppe 1 und 106 Patienten der Gruppe 2 zusammen, Gruppe „MI gleich/schlechter“ umfasste 581 Patienten der Gruppe 1 und 72 Patienten der Gruppe 2 (s. Abb. 8).

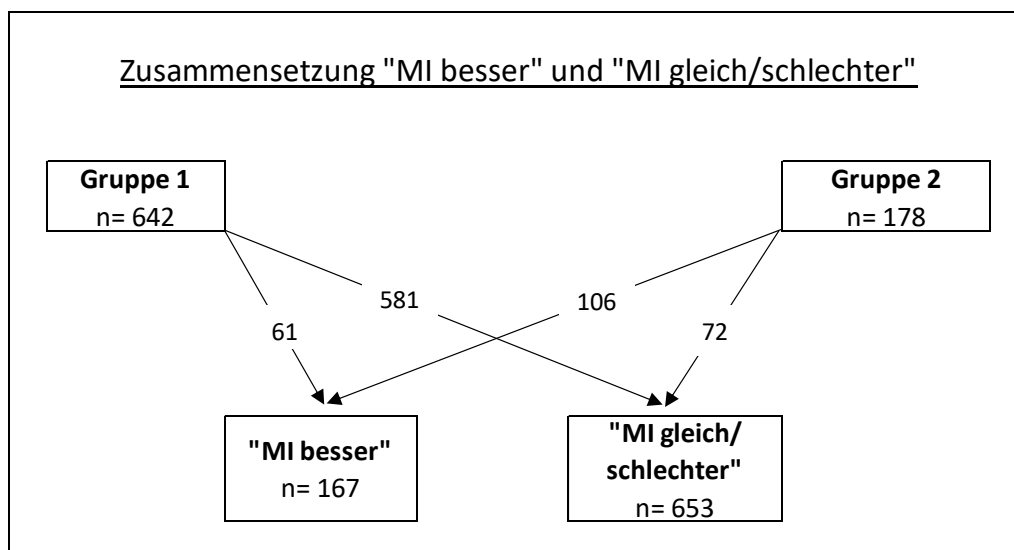


Abbildung 16 Zusammensetzung "MI besser" und "MI gleich/schlechter" post-TAVI

Bei Patienten der Gruppe „MI besser“ lag der kategorielle Mittelwert der EF präinterventionell bei 3,12. Er unterschied sich nicht signifikant vom Mittelwert der EF-Kategorien bei Patienten, deren MI sich nicht änderte oder verschlechterte. Sieben Tage nach TAVI veränderte sich der Mittelwert der EF- Kategorien bei „MI besser“ marginal auf 3,11, während sich bei Gruppe „MI

gleich/schlechter“ der Mittelwert von 3,25 auf 3,3 verbesserte. Mit einem P-Wert von 0,023 zeigte sich die allgemeine Verbesserung der EF bei Gruppe „MI gleich/schlechter“ signifikant (s. Tab. 10). Zwischen den beiden Gruppen ließ sich im Vergleich der postinterventionellen EF kein statistisch relevanter Unterschied detektieren.

Der sPAP vor TAVI unterschied sich im Mittel unwesentlich in beiden Vergleichsgruppen: bei „MI besser“ lag der mittlere sPAP bei 48,04 mmHg, bei „MI gleich/schlechter“ lag er mit 45,36 mmHg nicht signifikant niedriger.

Bei Patienten mit verbesserter MI sank der mittlere sPAP von prä- zu post-TAVI auf 42,35 mmHg - diese Veränderung stellte sich mit einem P-Wert von 0,002 signifikant dar (s. Tab. 9). Bei Gruppe „MI gleich/schlechter“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten vor und nach TAVI. Im Vergleich der beiden Gruppen am siebten Tag nach TAVI lässt sich hinsichtlich des sPAP kein signifikanter Unterschied erkennen.

Das präinterventionelle hsTNT zeigte sich zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant verschieden, obgleich die Mittelwerte numerisch stark differierten (128,05 ng/l bei „MI besser“ im Vergleich zu 59,9 ng/l bei „MI gleich/schlechter“). Sieben Tage nach TAVI konnte innerhalb beider Gruppen eine statistisch relevante Erhöhung der Mittelwerte verzeichnet werden: bei Gruppe „MI besser“ auf 203,63 ng/l ($p = 0,000$) bzw. auf 154,85 ng/l bei Gruppe „MI gleich/schlechter“ ($p = 0,000$) (s. Tab. 9). Die postprozeduralen hsTNT-Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,250$).

Das NT-pro-BNP betrug in Gruppe „MI besser“ im Mittel 4554,01 ng/l vor TAVI. Bei Patienten mit gleichgebliebener oder verschlechterter MI lag das mittlere NT-pro-BNP bei 4027,29 ng/l und damit nicht signifikant niedriger. Nach TAVI konnte bei Patienten mit verbesserter MI eine signifikante Reduktion des Mittelwerts auf 3635,59 ng/l festgestellt werden (s. Tab. 9), während der Mittelwert bei Patienten aus Gruppe „MI gleich/schlechter“ nur leicht und ohne statistische Relevanz anstieg. Postinterventionell bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Parametervergleich prä TAVI			
Parameter	Mittelwert		P-Wert
	MI besser (n=167)	MI gleich/schlechter (n=653)	
EF-Kategorie	3,12	3,25	0,508
Missing	13 (7,8%)	46 (7%)	
sPAP (mmHg)	48,04	45,36	0,079
Missing	70 (41,9%)	217 (33,2%)	
hsTNT (ng/l)	128,05	59,9	0,57
Missing	24 (14,4%)	91 (13,9%)	
NT-pro-BNP (ng/l)	4554,01	4027,29	0,171
Missing	32 (19,2%)	105 (16,1%)	
<i>Legende</i> : EF= Ejektionsfraktion; sPAP= systolischer Pulmonalarteriendruck; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; ng/l= Nanogramm pro Liter			

Tabelle 7 Parametervergleich prä TAVI (EF, sPAP, hsTNT und NT-pro-BNP) zwischen "MI besser" und "MI gleich/schlechter"

Parametervergleich 7d post TAVI			
Parameter	Mittelwert		P-Wert
	MI besser (n=167)	MI gleich/schlechter (n=653)	
EF-Kategorie	3,11	3,3	0,926
Missing	15 (9%)	68 (10,4%)	
sPAP (mmHg)	42,35	43,79	0,406
Missing	45 (26,9%)	127 (19,4%)	
hsTNT (ng/l)	203,63	154,85	0,25
Missing	52 (31,1%)	201 (30,8%)	
NT-pro-BNP (ng/l)	3635,59	4215,36	0,557
Missing	54 (32,3%)	227 (34,8%)	
<i>Legende</i> : EF= Ejektionsfraktion; sPAP= systolischer Pulmonalarteriendruck; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; ng/l= Nanogramm pro Liter			

Tabelle 8 Parametervergleich 7d post- TAVI (EF, sPAP, hsTNT und NT-pro-BNP) zwischen "MI besser" und "MI gleich/schlechter"

MI besser (n= 167)			
Parameter	Mittelwert		P-Wert
	prä TAVI	7d post TAVI	
EF-Kategorie	3,12	3,11	0,968
Missing	13 (7,8%)	15 (9%)	
sPAP (mmHg)	48,04	42,35	0,002
Missing	70 (41,9%)	45 (26,9%)	
hsTNT (ng/l)	128,05	203,63	0
Missing	24 (14,4%)	52 (31,1%)	
NT-pro-BNP (ng/l)	4554,01	3635,59	0,032
Missing	32 (19,2%)	54 (32,3%)	
<i>Legende</i> : EF= Ejektionsfraktion; sPAP= systolischer Pulmonalarteriendruck; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; ng/l= Nanogramm pro Liter			

Tabelle 9 Parametervergleich (EF, sPAP, hsTNT und NT-pro-BNP) prä- zu post-TAVI für "MI besser"

MI gleich/schlechter (n= 653)			
Parameter	Mittelwert		P-Wert
	prä TAVI	7d post TAVI	
EF-Kategorie	3,25	3,3	0,023
Missing	46 (7%)	68 (10,4%)	
sPAP (mmHg)	45,36	43,79	0,167
Missing	217 (33,2%)	127 (19,4%)	
hsTNT (ng/l)	59,91	154,85	0
Missing	91 (13,9%)	201 (30,8%)	
NT-pro-BNP(ng/l)	4027,29	4215,36	0,464
Missing	105 (16,1%)	227 (34,8%)	
<i>Legende</i> : EF= Ejektionsfraktion; sPAP= systolischer Pulmonalarteriendruck; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; ng/l= Nanogramm pro Liter			

Tabelle 10 Parametervergleich (EF, sPAP, hsTNT und NT-pro-BNP) prä- zu post-TAVI für "MI gleich/schlechter"

4 Diskussion

4.1 Überblick der wichtigsten Erkenntnisse

Bei jedem fünften Patienten des Gesamtkollektivs konnte am siebten Tag nach TAVI eine Verbesserung des MI-Grads festgestellt werden. Insbesondere zeigte sich dies deutlich bei Patienten mit präinterventionell höhergradiger MI der Gruppe 2: bei 59,6 % der Patienten konnte eine signifikante MI-Verbesserung postinterventionell und damit einhergehend eine Reduktion des mittleren MI-Grads der Gruppe 2 von 2,10 auf 1,51 beobachtet werden.

Zudem konnte Patienten mit einer verbesserten MI nach TAVI laborchemisch eine relevante Verbesserung des HI-Parameters NT-pro-BNP, sowie echokardiografisch des sPAP nachgewiesen werden. Bei Patienten mit unveränderter oder verschlechterter MI nach TAVI zeigten sich diese Parameter verglichen mit ihrem präinterventionellen Status nicht signifikant verändert.

Mit Blick auf die Überlebensanalysen konnte sich weder eine präinterventionell noch postinterventionell bestehende MI als Prädiktor zur Einschätzung des Überlebens nach TAVI präsentieren. Im Follow-Up über ein, zwei und fünf Jahre postinterventionell zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebensanalysen – weder bei Patienten mit präinterventionell höhergradiger im Vergleich zu niedergradiger MI, noch bei Patienten mit postinterventionell verbesserter im Vergleich zu unveränderter oder verschlechterter MI. Patienten, deren MI nach TAVI als leicht oder nicht vorhanden eingeschätzt worden war, zeigten ebenfalls keinen Überlebensvorteil zu Patienten, deren postoperative MI mittelschwer oder schwerer ausgeprägt war.

4.2 Die Baseline-Daten im Vergleich

Mit einer Einschlusszahl von 820 Patienten präsentiert sich diese unizentrische Studie als großangelegte Studie, die hinsichtlich der Interaktion zwischen TAVI und begleitender MI insgesamt eine hohe statistische Power birgt. Lediglich in multizentrischen Studien (63), (64) oder studienübergreifenden Arbeiten, wie Reviews und Meta-Analysen, wurde innerhalb des untersuchten Themenkomplexes eine vergleichbare oder größere Anzahl an Patienten berücksichtigt (65), (66), (67), (68). Größere klinische, mit dieser Studie vergleichbare Studien,

beispielsweise von D'Onofrio et al., Toggweiler et al. und Hutter et al., sowie von Barbanti et al. oder Vollenbroich et al. umfassen Kohorten von 176 bis 603 Patienten (69), (70), (71), (72), (73).

Bei dem Patientenkollektiv dieser Studie handelt es sich mit einem medianen Gesamalter von 81 Jahren um eine alte Population, was sich größtenteils mit den Ergebnissen älterer Studien deckt (69), (70), (72), (73); die Patientenkohorte von Barbanti et al. gestaltet sich mit einem Durchschnittsalter von 84,2 Jahren bei Patienten mit MI-Grad 2 und 3 und 83,5 Jahren bei Patienten mit MI-Grad 0 und 1 etwas älter (71).

Diverse Vorerkrankungen konnten bei den untersuchten Patienten beobachtet werden. Allen voran stellt die Hypertonie in den beiden Vergleichsgruppen mit einem ca. 90-prozentigen Vorkommen die häufigste Begleiterkrankung dar. Folgend markieren die Hyperlipidämie, das VHF und der Diabetes mellitus weitere relevante Komorbiditäten. Sofern erhoben, stellen diese Vorerkrankungen auch in den oben zitierten Vergleichsstudien häufige Begleiterkrankungen dar (69), (70), (72), (71), (73).

Relevante Verteilungsunterschiede betrachtend, präsentierte Gruppe 2 ein signifikant häufiger vorkommendes VHF, was mit der allgemein höhergradigen MI in einem Kausalzusammenhang zu stehen scheint. Das VHF als zugrundeliegendes Krankheitsbild steht im Fokus der wissenschaftlichen Debatte, eine MI hervorzurufen und zu aggravieren: durch die Flimmerbewegung des Atriums und den dadurch unzureichenden Auswurf in den Ventrikel, dilatiert das Atrium und induziert damit die Dehnung des Mitralanulus (74). Diese Form der MI beschreibt die Veränderung der Atriumgeometrie als ausschlaggebenden Impuls zur Ausbildung einer MI und wird als „atrial functional mitral regurgitation“ (AFMR) bezeichnet (75). Einige Studien postulieren die Ausbildung der MI bei diesen Patienten als unabhängig von der linksventrikulären Geometrie und Hämodynamik (76), während in anderen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass eine Anulusdilatation der MK vornehmlich im Zusammenspiel mit hämodynamischen Faktoren, wie einer linksventrikulären Dysfunktion und Dilatation zum Entstehen einer MI beiträgt (41), (77). Diese Annahme wird durch die Beobachtungen gestützt, dass sich eine MI tendenziell bessert, wenn sich die linksventrikulären hämodynamischen Verhältnisse optimieren (78). McGee et al. konnten zeigen, dass eine isolierte Annuloplastie der MK nicht ausreichend ist, um eine dauerhafte Verbesserung der MI herbeizuführen. Unter

anderem zeigte sich hier eine ausgeprägtere linksventrikuläre Dysfunktion als Risikofaktor für eine wiederkehrende MI nach Annuloplastie (79).

Weitere hämodynamische Parameter des linken Ventrikels betrachtend, zeigte sich bei Patienten aus Gruppe 2 signifikant häufiger eine AI dritten Grades ($p = 0,003$). Diese Beobachtung reflektiert den Einfluss der Pathophysiologie der AI in Kombination mit einer AS auf die linksventrikuläre Geometrie und damit auf die MI-Entwicklung: durch die stetige Volumenüberlastung des linken Ventrikels aufgrund der AI und der Druckbelastung durch die AS beginnt er zu dilatieren und zu hypertrophieren (11). Dies bedingt morphologische Veränderungen, die das kardiale Remodeling begünstigen und insbesondere im Bereich der Papillarmuskeln und Chordae tendinaea Voraussetzungen für die Entstehung einer sekundären MI schaffen. Die Wände des linken Ventrikels, ebenso wie die Papillarmuskeln werden gedehnt und nach außen gedrängt, was dazu führt, dass die Segel der MK nur noch unzureichend schließen können (78), (80), (81), (82). Dieser Zusammenhang impliziert: je stärker die AI ausgeprägt ist, desto schwerer kann in Folge auch die MI werden. Die Erneuerung der AK kann diesem Mechanismus bei optimalem Sitz entgegenwirken.

Mit den postoperativen Daten dieser Studie wurde deutlich, dass sich bereits 7 Tage nach TAVI der Großteil der Patienten mit höhergradiger AI merklich verbessert hatte – in Gruppe 2 fand sich kein Patient mehr mit einer AI dritten Grades, in Gruppe 1 nur noch ein Patient. Hinsichtlich des Schweregrads der AI konnte postinterventionell kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen beschrieben werden.

Die präinterventionellen Daten zeigten eine zum Großteil noch gut erhaltene EF innerhalb der Patientenpopulation. Dennoch ließen sich relevante Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen: während beinahe 14 % der Patienten aus Gruppe 2 echokardiografisch eine deutlich eingeschränkte EF von 35 % und weniger aufwiesen, waren es in Gruppe 1 mit knapp 8 % signifikant weniger. Eine entsprechende Verteilung war zu erwarten, da die ausgeprägte MI auf Dauer das linksventrikuläre EDV erhöht, ohne dass sich in der Folge das Schlagvolumen (SV) ausreichend mit anpasst (83): Das Regurgitationsvolumen führt während der Systole zu einem Volumenüberschuss im linken Atrium. Somit gelangt ebenfalls ein erhöhtes Blutvolumen während der Diastole in den Ventrikel: das EDV steigt an. Das Herz reagiert darauf im ersten

Schritt mit einer reflektorischen Erhöhung des SV. Dieser Mechanismus sorgt für ein verbessertes HZV und hält damit die systolische Pumpfunktion aufrecht (84). Die myokardialen Anpassungsmechanismen, die die Erhöhung des SV ermöglichen, erschöpfen jedoch nach einiger Zeit, während das Pendelvolumen den linken Ventrikel weiterhin belastet. Kompensatorisch beginnt der Ventrikel zu dilatieren (85) und linkskardiales Remodeling setzt ein. Die Folge ist ein konstant erhöhtes EDV bei nicht mehr angepasstem, verhältnismäßig niedrigerem SV. Als Quotient zwischen EDV und SV, zeigt sich somit als Konsequenz die EF erniedrigt (85). Dieser Zusammenhang erklärt, dass sich bei zunehmender mitraler Regurgitation gleichermaßen auch die EF zu verschlechtern scheint.

Im Falle der Patienten in dieser Studie wirkte zusätzlich zur Belastung der MI noch die Stenose der AK EF-reduzierend, was in der Gesamtschau eine hohe Wahrscheinlichkeit zur deutlichen Einschränkung der linksventrikulären Herzarbeit birgt (86).

Beobachtungen hinsichtlich der Patientenverteilung innerhalb der NYHA-Stadien stützen die Annahme, dass Patienten mit höhergradiger MI vermehrt mit den typischen Symptomen einer HI konfrontiert sind. Ein deutlich höherer prozentualer Anteil an Patienten der Gruppe 2 zeigte alltägliche Beschwerden aufgrund ihrer kardialen Verfassung in Ruhe (entsprechend Stadium IV der NYHA-Klassifikation), während in Gruppe 1 signifikant mehr Patienten noch keine Einschränkung im Alltag bemerkten (entsprechend NYHA-Stadium I).

Als eine Ursache der HI-Symptomatik galt für alle Patienten gleichermaßen die schwere AS. Wie oben beschrieben, aggraviert die höhergradige MI jedoch Verlauf und Symptome der HI, wie Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung, welche für die Stadieneinteilung der NYHA-Klassifikation herangezogen werden. Vor diesem Hintergrund war bei Gruppe 2 eine prozentual höhere Anzahl an Patienten innerhalb der höheren NYHA-Stadien zu erwarten, was sich in den Baseline-Daten dieser Studie bestätigte. Nicht alle vorangegangenen Studien teilen diese Beobachtungen: Barbanti et al. konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der NYHA-Verteilung zwischen Patienten ohne/mit milder und Patienten mit moderater/schwerer MI feststellen (71), ebenso wie D'Onofrio et al., die ihre Population in den Baseline-Daten auf Verteilungsunterschiede in den NYHA-Klassen III und IV untersuchten (69). Eine aktuelle Meta-Analyse von Sehti et al. zeigte unter 26 Studien, die sich mit dem Einfluss einer

MI auf das Outcome nach TAVI beschäftigten, eine minimale Relation zwischen signifikanter MI und NYHA-Stadium III und IV (RR= 1,03 [1,00; 1,06]) (84). Goliasch et al. konnten in ihren Untersuchungen eine eindeutige Assoziation zwischen funktioneller MI und der Sterblichkeit bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter HI zeigen, insbesondere bei Patienten in NYHA-Stadium II und III (82).

Bei der Analyse der herzspezifischen Biomarker hsTNT und NT-pro-BNP waren in beiden Gruppen präinterventionell die medianen Werte im Vergleich zu den Normwerten erhöht. Darüber hinaus zeigte Gruppe 2 signifikant höhere mediane Werte für hsTNT, wie auch für NT-pro-BNP als Gruppe 1. Die Folgen der kombinierten Klappenvitien der Patienten könnten diesen Umstand erklären. Als generelle Folge einer Dehnung und Überlastung der Ventrikel wird vermehrt NT-pro-BNP freigesetzt und gilt damit als diagnostischer und prognostischer Biomarker der HI (87). Die AS schränkte bei allen Patienten dieser Studie die linksventrikuläre Herzleistung grundlegend ein und sorgte für eine stetige Volumenbelastung des linken Ventrikels. Die allgemeine Erhöhung der herzspezifischen Biomarker in beiden Gruppen trägt diesem Umstand Rechnung. Mit der höhergradigen MI waren Patienten aus Gruppe 2 mit einer zusätzlichen Ursache der linksventrikulären Dilatation konfrontiert, was einen weiteren Anstieg des NT-pro-BNPs begünstigte und den signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 erklären kann.

4.3 Vergleich des Outcomes innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI

Das Outcome innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI wurde durch die VARC-2-Kriterien evaluiert.

Gesamt betrachtet gestaltete sich das postprozedurale Outcome in beiden Gruppen vergleichbar. Insbesondere die Gesamtmortalität und die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage stellten keine differierenden Faktoren zwischen den Gruppen dar.

Bei Gruppe 2 zeigte sich jedoch signifikant häufiger ein akutes Nierenversagen nach TAVI. Bereits präinterventionell konnte festgestellt werden, dass in Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1 tendenziell höhere Kreatininwerte erfasst wurden, deren Unterschiede nur knapp die statistische Signifikanz verfehlten ($p = 0,057$). Eine großangelegte multizentrische Studie von Mavromatis et

al. untersuchte über 11.000 Patienten aus dem „Transcatheter Valve Therapy“- Register, die sich einer TAVI unterzogen: hier konnte ein signifikant zunehmendes Baseline-Kreatinin einhergehend mit steigenden MI-Graden festgestellt werden ($p < 0,0001$) (64). Dies könnte vor dem Hintergrund der stärkeren kardialen Belastung der Patienten mit höhergradiger MI und einer in Folge dessen verminderten renalen Perfusion erklärt werden. Somit zeigten sich die Nieren bei Patienten der Gruppe 2 dieser Studie im Allgemeinen bereits vor TAVI leistungsgemindert. Die Verabreichung von Kontrastmittel während der TAVI-Prozedur stellte zusätzlich einen nierenbelastenden Faktor dar, was erklären könnte, warum ein akutes Nierenversagen bei Patienten mit höhergradiger MI häufiger beobachtet werden konnte. In diesem Zusammenhang könnte weiterführend untersucht werden, ob bei Patienten mit einer höheren MI gegebenenfalls eine geringere Menge intraoperativen Kontrastmittels das Vorkommen des akuten Nierenversagens eindämmen würde.

4.4 Entwicklung der Mitralinsuffizienz nach TAVI

In dieser Studie konnte bei jedem fünften Patienten des Gesamtkollektivs eine Verbesserung der MI am siebten Tag nach TAVI nachgewiesen werden. Mehr als 60 % dieser Patienten litten dabei präoperativ an einer mittelschweren bis schweren MI.

Einige große Studien, unter anderem von Mavromatis et al. (64), Hutter et al. (72), Bedogni et al. (88), Toggweiler et al. (70) und Wilbring et al. (89) konnten im Follow-Up ebenfalls eine Verbesserung bei Patienten mit höhergradiger MI zeigen, analysierten jedoch die Veränderung der MI nach frühestens 30 Tagen, zum Teil auch erst nach einem Jahr postprozedural.

Als einer der wenigen Studienautoren, die sich mit der initialen Entwicklung der MI nach TAVI auseinandersetzten, präsentierte Shibayama (et al.) eine umfassende Besserung der MI bereits am ersten Tag nach TAVI (77).

Genannte Ergebnisse unterstreichend, konnte in dieser Studie eine signifikante MI-Verbesserung bei insgesamt 106 Patienten (59,6 % der Gruppe 2) mit präinterventionell mittelgradig und schwerer MI am siebten Tag nach TAVI gezeigt werden.

Eine vergleichbare Verbesserung konnte bei Patienten mit leichter oder nicht vorhandener MI nicht festgestellt werden.

Ein Erklärungsansatz zu diesem Umstand ist die Tatsache, dass Patienten mit einem höheren präinterventionellen MI-Grad von vornherein ein ausgeprägteres Verbesserungspotenzial mit sich brachten, während bei Patienten mit niedrigerem Baseline-MI-Grad eine nur geringfügigere Besserung eintreten konnte. Damit erklärt sich warum in Gruppe 1 eine Verschlechterung zu verzeichnen war: Patienten ohne relevante MI (Grad 0) konnten sich nur entweder verschlechtern oder unverändert bleiben, eine Verbesserung dagegen war ausschließlich bei Patienten mit MI-Grad 1 möglich. Von diesen Patienten blieb jedoch der Großteil unverändert, was dazu führte, dass minimale, möglicherweise auch subjektiv interpretierte, untersucherabhängige Verschlechterungen deutlicher ins Gewicht fielen.

Die MI-Grade 2 und 3 bargen dagegen beiderseits Verbesserungspotenzial, während sich gleichzeitig Patienten mit einem MI-Grad 3 nicht weiter verschlechtern konnten.

In den Leitlinien des ESC/EACTS zum Management für Herzklappenerkrankungen von 2017 wurde festgehalten, dass sich speziell eine funktionelle MI mit Schweregrad < 3 nach TAVI zu bessern scheint, während dagegen für Patienten mit hochgradiger MI mangels valider Evidenz keine Prognose abgegeben wurde (11). Vor diesem Hintergrund könnte auch die Ätiologie der MI eine Rolle bei der Verbesserung gespielt haben.

Die in den Leitlinien häufig vorgenommene Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer MI wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Somit kann die Frage, ob besagter Benefit in erster Linie mit einer bestimmten Form der MI assoziiert ist, nicht abschließend beantwortet werden.

Bei der Patientenpopulation dieser Studie konnte jedoch unabhängig der Ätiologie belegt werden, dass in erster Linie Patienten mit hochgradiger MI hinsichtlich deren Entwicklung einen initialen Benefit aus der Behandlung der AS mittels TAVI ziehen konnten – von 17 Patienten mit schwerer MI besserte sich die Insuffizienz in über 70 % der Fälle um mindestens einen Grad.

Insgesamt betrachtet besteht Grund zu der Annahme, dass eine funktionelle MI besser auf eine TAVI-Intervention ansprechen könnte als eine primäre MI. Einige Autoren nahmen sich dieser Thematik an: Ergebnisse großer Studien, wie von Barreiro et al., Bedogni et al. oder Takeda et al.

stützen die Theorie, dass die sekundäre Ätiologie der MI entscheidend für deren Verbesserung nach Aortenklappenersatz sei, während die Intervention bei primären Insuffizienzen bedeutend geringere Auswirkungen zu haben scheint (90), (91), (88).

Der grundlegende Gedanke auf dem diese Auffassung fußt, ergibt sich durch die Reduktion der Druckbelastung (6) und der damit verbundenen Abnahme der konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels (92). Es resultiert eine umfassende Geometrieänderung des linken Ventrikels, was eine Verkleinerung des linksventrikulären enddiastolischen bzw. linksatrialen Durchmessers zur Folge hat (93), (7), (77). Zusätzlich soll umgekehrtes lokales Myokardremodeling, insbesondere im apikalen und posterioren Bereich der Papillarmuskeln, zu einer zunehmenden Normalisierung der Mitralanulusform beitragen, was die Schlussfunktion der MK optimieren und somit die Verbesserung der Klappenfunktion unterstützen kann (94).

All diese Aspekte werden in Folge des Klappenersatzes bedient, was die Annahme untermauert, dass eine Besserung der funktionellen MI nach TAVI eintreten müsste.

Einige weitere Studien zweifeln an diesem unmittelbaren Zusammenhang: Maozami et al. berichteten, dass in ihrer Kohorte von 107 Patienten mit entweder AI oder AS und funktioneller MI keine mehrheitliche Verbesserung der MI nach Klappenersatz eintrat (95). Sahinarslan et al. konnten 2016 zeigen, dass sich die funktionelle MI bereits vor einem umgekehrten linksventrikulären Myokardumbau nach TAVI merklich verbesserte (96). Unabhängig der Ätiologie konnten Hekimian et al. in einer Studie mit über 200 Patienten sogar eine signifikante, unmittelbar postinterventionell einsetzende Verbesserung der MI bei ihren Patienten beobachten, während erst einen Monat nach TAVI das umgekehrte linksventrikuläre Remodeling nachgewiesen werden konnte. Die MI-Grade zu dieser Zeit zeigten sich jedoch unverändert zum direkten postinterventionellen Status und ließen keine Tendenz zur weiteren Verbesserung erkennen (97). Shibayama et al. kamen zu dem Schluss, dass eine MI-Verbesserung primär von linksventrikulären hämodynamischen Veränderungen abhängig sein muss, während die Geometrie des Mitralanulus keinen Einfluss auf die initiale Besserung der MI hatte (77).

Diese kontroverse Studienlage impliziert, dass möglicherweise mehrere Faktoren eine Rolle bei der MI-Verbesserung spielen könnten. Bedogni et al. beobachteten in ihrer Studie, dass sich

ebenso die Abwesenheit von pulmonaler Hypertonie, wie auch von VHF als unabhängige Prädiktoren einer Verbesserung der MI darstellten (88).

Somit gestaltet sich eine klare Stellungnahme zur Auswirkung der Ätiologie auf den Besserungserfolg der MI nach TAVI als Herausforderung, was die Notwendigkeit von weiteren groß angelegten Studien mit valider Aussagekraft unterstreicht.

Anzustreben wären zudem zuverlässige Erkenntnisse hinsichtlich der korrekten Auswahl an Patienten, denen eine Klappenintervention jedweden Umfangs zuteilwerden soll. Die ESC/EACTS-Leitlinien von 2021 diskutieren die gleichzeitige oder zeitlich versetzte Kombination aus TAVI und TEER als mögliche Interventionskonstellation bei Hochrisikopatienten mit schwerer AS und begleitender hochgradiger MI (11) – aufgrund der unzureichenden Datenlage wird jedoch keine klare Empfehlung ausgesprochen.

Diese Kombination scheint besonders für multimorbide Patienten und Patienten mit einem hohen intraoperativen Risiko eine geeignete Behandlungsoption zu sein. Die perkutane Edge-to-Edge-Technik ist als Interventionstechnik zwar schonend, im Outcome jedoch der operativen Intervention unterlegen – so mussten sich nach perkutaner Klappensanierung innerhalb des ersten Jahres eine höhere Rate an Patienten erneut einer Mitralklappenoperation aufgrund wiederkehrender MI unterziehen, als bei operativer Klappenkorrektur (98). Zudem erwiesen sich die Operation der MK und das TEER verglichen mit einer optimal eingestellten medikamentösen Therapie hinsichtlich des Überlebens als nicht vorteilhaft (44).

Als derzeit einziges mögliches interventionelles Therapiekonzept für Hochrisikopatienten mit schwerer AS und begleitender hochgradiger MI scheint dieses Vorgehen für Patienten, unter Berücksichtigung einer möglicherweise stattfindenden dritten Intervention ohne bedeutende Überlebensverlängerung, immer noch risikobehaftet und sollte gut abgewogen sein.

Insbesondere über die Sinnhaftigkeit der interventionellen Behandlung beider Klappen wird wissenschaftlich debattiert. Dabei stellt das Veränderungspotenzial der MI nach TAVI eine maßgebliche Säule in der Auseinandersetzung dar. Einige Studienergebnisse (64), (72), (88), (70), (89), inklusive dieser, konnten eine deutliche Besserung der höhergradigen MI nach isolierter

TAVI darlegen, die einen Verzicht auf eine weitere interventionelle Behandlung der MI und den damit verbundenen Risiken rechtfertigen könnte.

Daneben sollte auch die subjektive Beschwerdeentwicklung in die Debatte um das geeignete Vorgehen einfließen. Rudolph et al. zeigten in ihrer Studie, dass eine doppelte Klappenintervention, auch einzeitig, technisch legitimierbar ist – mangels umfassender Symptombesserung jedoch hinsichtlich eines Mehrwerts für den Patienten kritisch diskutiert werden muss (99).

Andere Autoren kommen zu dem Schluss, dass keine signifikante Verbesserung der MI nach TAVI angenommen werden kann (100), (101), (102) und die Empfehlung zu weiteren interventionellen Maßnahmen zur Vermeidung MI-assoziiierter Folgen somit als sinnvoll zu erachten ist.

Vor dem Hintergrund der differierenden Studienlage diskutieren die aktuellen Leitlinien aus dem Jahr 2021 ein überlegtes zweizeitiges Vorgehen als Perspektive für diese Patienten, bei dem die Indikation zur TEER nach TAVI auf der Grundlage einer ausführlichen Reevaluation von Echo-Parametern und der klinischer Symptomatik gestellt werden soll (26). Dieses Vorgehen wird ebenfalls von D’Ancona et al. und Rudolph et al. favorisiert (99), (103).

4.5 Diskussion von Patienten mit erheblicher Mitralinsuffizienz-Verschlechterung postinterventionell

Betrachtet man die Veränderung von prä- zu postinterventionellen MI-Graden in diesem Kollektiv genauer, fallen zehn Patienten aus Gruppe 1 auf, die sich um mehr als einen Grad verschlechterten: sechs Patienten mit einem Baseline-MI-Grad von 0 verschlechterten sich auf Grad 2 und vier Patienten von Grad 1 auf 3 nach TAVI.

Mögliche Ursachen dieser deutlichen Verschlechterung sind vielfältig. Insbesondere Umstände, die die linksventrikuläre Geometrie stark beeinflussen, können zur Aggravierung einer MI führen: Debonnaire et al. detektierten die EF als umgekehrt proportional zur Gesamtfläche der Mitralklappensegel, welche wiederum signifikant erhöht war bei Patienten mit funktioneller MI (104). Zudem bedingt eine verminderte EF eine Dilatation des linken Ventrikels, was bekanntermaßen zu einer Verschlechterung der MI führen kann. Genauso kann ein stattgehabter, insbesondere inferiorer Myokardinfarkt eine massive linksventrikuläre

Geometrieänderung bedingen, die einen negativen Einfluss auf die MI ausübt (105). Darüber hinaus kann ein inkorrekt sitzende AK-Prothese eine hochgradige AI hervorrufen, die für eine ausgeprägte MI verantwortlich sein könnte. Einige Studien legen die Vermutung nahe, dass insbesondere bei der CoreValve™Evolut™R-Prothese der Firma Medtronic ein zu tiefes Einsetzen der Klappenprothese die Beweglichkeit der Mitralklappe beeinträchtigen kann und damit eine MI aggravieren oder zumindest eine Verbesserung unwahrscheinlicher machen könnte: Giordana et al. entdeckten einen signifikant stärkeren Trend zur MI-Verbesserung bei Einbau einer Edwards-Sapien-Prothese im Vergleich zur CoreValve™Evolut™R-Prothese (106). Über dies hinaus erkannten Chiara et al., dass ein zu tiefer Sitz der CoreValve™Evolut™R mit einer Verschlechterung der MI assoziiert war (102). Ähnliche Beobachtungen werden auch in weiteren Studien beschrieben, die einen möglichen Unterschied im Einfluss der beiden Klappentypen auf das Outcome nach TAVI untersuchten: Osten et al., Webb et al. und Samim et al. konnten zeigen, dass eine signifikante Verbesserung der MI nach TAVI bei Einbau einer Edwards-Sapien-Prothese im Gegensatz zur CoreValve™Evolut™R zu beobachten war, ebenso zeigte sich in einer Studie von Tzikas bezüglich des Outcomes nach Einbau eines CoreValve™Evolut™R-Systems keine signifikante Besserung (107), (108), (93), (109).

Neben eindeutigen pathomechanischen Ursachen für eine so deutliche MI-Verschlechterung, muss auch die Möglichkeit eingeschränkter Untersuchungsbedingungen in Betracht gezogen werden: so könnte der höhere Schweregrad bei diesen Patienten fälschlicherweise aufgrund schlechter Schallbedingungen oder durch einen weniger erfahrenen Untersucher diagnostiziert worden sein.

Um die MI-Verschlechterung bei besagten Patienten kritisch zu hinterfragen, wurde überprüft, in welchem Umfang oben genannte Pathomechanismen vorlagen.

Von den sechs Patienten mit einer MI-Veränderung von Grad 0 auf 2, konnte bei einem Patienten der Einbau einer CoreValve™Evolut™R und eine gleichzeitige Verschlechterung der AI festgestellt werden, was die Verschlechterung der MI erklären könnte. Bei einem zweiten Patienten wurde eine verschlechterte EF nach TAVI detektiert, was durch den oben genannten Mechanismus zur Verschlechterung der MI beigetragen haben könnte.

Bei vier Patienten aus dieser Gruppe konnten keine weiteren Auffälligkeiten festgestellt werden und es kann davon ausgegangen werden, dass die stark differenten MI-Schweregrade auf schlechte Ultraschallbedingungen bzw. subjektiv unterschiedliche Interpretationen der Untersucher, oder auf hier nicht untersuchte Zusammenhänge zurückzuführen sind. In diesem Kontext muss in Betracht gezogen werden, dass möglicherweise das Nicht-Vorhandensein einer MI vor TAVI fälschlicherweise angenommen wurde.

Bei vier Patienten, die sich von Grad 1 auf 3 verschlechterten, stellte sich das Vorliegen von einigen Konstellationen der oben beschriebenen Risikofaktoren heraus: bei drei Patienten wurde die CoreValve™Evolut™R verbaut, von denen zwei Patienten gleichzeitig eine verschlechterte AI zeigten – einer davon mit einer Verschlechterung um 2 Schweregrade, was einen Zusammenhang zwischen diesen Beobachtungen und der schweren MI wahrscheinlich macht. Bei einem vierten Patienten konnte ebenfalls eine AI-Verschlechterung nachgewiesen werden, zusätzlich erlitt er innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI einen Herzinfarkt. Da sich dieser jedoch nach der Follow-Up-Echokardiografie für diese Studie ereignete, kann der Infarkt als ausschlaggebender Pathomechanismus zur MI-Verschlechterung ausgeschlossen werden.

4.6 Einfluss der Mitralinsuffizienz-Veränderung auf hsTNT und NT-pro-BNP, sowie EF und sPAP

Neben der Analyse der MI-Veränderung postprozedural, waren die damit verbundenen Veränderungen in ausgewählten Labor- und Echoparametern von Interesse, die Aufschluss über den kardialen Gesamtzustand der Patienten geben konnten.

Den Einfluss einer MI-Verbesserung adressierend, wurden die Patienten nach verbesserter MI und unveränderter/verschlechterter MI nach TAVI dichotomisiert und es wurde die Veränderung von hsTNT und NT-pro-BNP und von EF und sPAP auf Unterschiede zwischen beiden Gruppen, wie auch auf Signifikanz hinsichtlich einer gruppeninternen Mittelwertveränderung von prä- zu postprozedural untersucht.

Pathophysiologisch kann die MI im dekompensiertem Stadium zu linksventrikulären Kontraktionsstörungen führen, die konsekutiv den Anstieg des linksventrikulären und -atrialen Drucks bedingen, woraus eine Compliance-Störung des linken Atriums resultieren kann (110) –

eine Folge dieses Prozesses stellt die Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks mit potenzieller Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie dar.

Der sPAP gilt als diagnostischer Marker um den Verdacht des Vorliegens einer pulmonalen Hypertension in der Echokardiografie zu erhärten (111) und als unabhängiger prognostischer Faktor bei Patienten mit HI (112). Er setzt sich aus dem Regurgitationsdruckgradienten über der Trikuspidalklappe und dem geschätzten rechtsatrialen Druck zusammen (111). Ins Verhältnis gesetzt zur systolischen Exkursion der Trikusdipalringebene (TAPSE) lässt sich damit auf die Belastungssituation des rechten Herzens schließen (113): steigt der sPAP an, liegt demnach eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion vor, während ein sinkender sPAP als Äquivalent zur Entlastung des rechten Ventrikels mit einer Druckabnahme im pulmonalen Gefäßsystem verstanden werden kann.

Zur Beurteilung des kardialen Zustands der Patienten prä- und postinterventionell eignete sich der sPAP somit als Marker zur Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion und lieferte gleichzeitig einen zusätzlichen Nachweis für die hämodynamisch relevante Verbesserung der MI, da die Entlastung des rechten Ventrikels bei den Patienten in dieser Studie primär mit einer Verbesserung der MI zu erklären war.

Präprozedural zeigten sich die Mittelwerte mit 48,04 mmHg bzw. 45,36 mmHg in beiden Gruppen erhöht im Vergleich zu Normalwerten, die bei gesunden Menschen zwischen 15 und 25 mmHg liegen. Diese Beobachtung war aufgrund der kombinierten Klappenvitien zu erwarten. Statistisch zeigten sich zwischen den beiden Gruppen die Drücke nicht signifikant voneinander abweichend. Mit einem P-Wert von 0,079 lässt sich jedoch eine Tendenz zu allgemein höheren Drücken bei Gruppe „MI besser“ erkennen.

Im Vergleich der prä- und postprozeduralen sPAP-Werte bei Patienten mit verbesserter MI konnte eine signifikante Verbesserung dargestellt werden, während Gruppe „MI gleich/schlechter“ keine relevanten Veränderungen zeigte.

Diese Beobachtung stützt die Vermutung, dass Patienten mit verbesserter MI nach TAVI nicht nur durch die Nachlastsenkung des linken Ventrikels aufgrund der sanierten AS profitieren, sondern

in signifikanter Weise auch von einer Entlastung des rechten Ventrikels, welche durch die Erniedrigung des sPAP belegt wird.

Als zusätzlicher Indikator zur umfassenden Ventrikelentlastung zeigte sich auch das NT-pro-BNP bei Patienten mit verbesserter MI nach TAVI signifikant erniedrigt. Es reflektiert den ventrikulären Wandstress des Herzens und präsentiert sich als zuverlässiger Biomarker zur Einschätzung einer HI (114). Studienergebnisse konnten in der Vergangenheit das präinterventionelle NT-pro-BNP als unabhängigen Prädiktor für das Überleben bei Patienten mit AS deklarieren (115) und auch die Schwere der AS-Symptomatik zeigte eine Assoziation mit zunehmenden Werten (116). Genannte Beobachtungen unterstreichend, konnten O'Neill et al. in ihrer Studie innerhalb eines Jahres eine allgemeine Verbesserung der NT-pro-BNP-Level nach Aortenklappenersatz nachweisen (117).

Besagte Feststellung konnte diese Studie im initialen postoperativen Stadium nicht uneingeschränkt bestätigen. Eine signifikante Besserung der NT-pro-BNP-Spiegel zeigte sich nach sieben Tagen lediglich bei jenen Patienten, deren MI sich auch verbessert hatte. Somit kann davon ausgegangen werden, dass nicht die Sanierung der AS, sondern in erster Linie die Besserung der MI in diesem Kollektiv entscheidenden Einfluss auf die initiale Verbesserung der NT-pro-BNP-Werte übte und auch nur bei verbesserter MI eine signifikante Senkung des sPAP erreicht werden konnte.

Zu diskutieren bleibt jedoch, ob tatsächlich die isolierte verbesserte MI, oder damit assoziierte andere Faktoren die erniedrigten NT-pro-BNP-Spiegel zu verantworten hatten: in einer multizentrischen Studie konnten Potocki et al. bei 144 Patienten mit moderat bis schwerer organischer MI das NYHA-Stadium, das Vorhandensein von VHF und das linksventrikuläre endsystolische Maß als Prädiktoren für erhöhte NT-pro-BNP-Spiegel detektieren, während der Schweregrad der MI nicht mit Serum-Spiegeln assoziiert war (118). Da die Ergebnisse dieser Studie, ungeachtet der einzelnen Schweregrade, eine Verbesserung der Serumspiegel nachwiesen, scheint zumindest die Dynamik der MI bei der initialen Verbesserung des NT-pro-BNPs mit von Bedeutung zu sein.

Die EF sieben Tage nach TAVI zeigte bei Patienten mit verbesserter MI keine relevante Veränderung, während bei Patienten mit unveränderter oder verschlechterter MI eine signifikante Besserung festgestellt werden konnte.

Ein denkbarer Grund hierfür könnte sein, dass die Gruppe „MI gleich/schlechter“ zu beinahe 90 % aus Patienten bestand, die in der präinterventionell vorgenommenen Populationseinteilung der Gruppe 1 angehörten und damit keine oder eine nur leicht ausgeprägte MI aufwiesen. Bei diesen Patienten führte somit in erster Linie die hochgradige AS zu einer linksventrikulären Leistungsminderung mit möglichen Einbußen der EF, während die MI keinen oder vergleichsweise geringen Einfluss auf die linksventrikuläre und -atriale Konfiguration übte. Anders als bei Patienten mit hochgradiger MI, könnte bei diesen Patienten das kardiale Remodeling entscheidend weniger ausgeprägt gewesen sein, was nach Sanierung der AS eine suffizientere und schnellere Adaptation des linken Ventrikels an den erniedrigten Druck ermöglichte. Die verbesserte EF sieben Tage nach TAVI könnte Ausdruck dieser zeitnahen Anpassung an den niedrigeren Druck sein.

Die Gruppe „MI besser“ verzeichnete dagegen einen Anteil von knapp 65 % an Patienten mit mittel- und hochgradig ausgeprägter präprozeduraler MI. Die kardiale Funktion dieser Patienten war somit in stärkerem Maße durch die MI mitbeeinflusst und es kann davon ausgegangen werden, dass das kardiale Remodeling bereits deutlich ausgeprägt war. Eine Besserung der EF wäre bei diesen Patienten nur nach umfassendem umgekehrten Remodeling denkbar gewesen, welches sieben Tage nach Intervention noch nicht hätte stattfinden können. Ergebnisse älterer Studien deuten darauf hin, dass auch Patienten mit höhergradiger MI im postoperativen Verlauf eine Besserung der EF verzeichnen könnten: Toggweiler et al. konnten in ihrer Studie nach TAVI eine signifikante Besserung des EF-Medians von 57 % auf 60 % ($p = 0,03$) bei Patienten mit moderater bzw. von 50 % auf 60 % ($p = 0,01$) bei Patienten mit schwerer MI nach einem Jahr Follow-Up feststellen (70). Diese Ergebnisse interpretierend könnte die Überlegung aufgestellt werden, dass die EF grundsätzlich und unabhängig von dem MI-Verlauf nach TAVI eine Tendenz zur Besserung zeigt – die zeitliche Entwicklung dieser Verbesserung könnte sich jedoch variabel gestalten.

Ein weiterer kardialer Marker dieser Auswertung war das hsTNT, welches als Protein des kontraktiven Apparats von Myokardzellen als Marker zur Einschätzung eines myokardialen Schadens dient. Linear zur Schwere der Muskelschädigung wird es in die Blutbahn abgegeben und noch Tage nach stattgehabtem Schaden als Zeichen der myofibrillären Schädigung freigesetzt (119). Bei Patienten mit AS konnten Chin et al. demonstrieren, dass hohe Troponin-Spiegel mit einer fortgeschrittenen Hypertrophie, dem fibrösen Umbau des Myokards und kardialen Remodeling assoziiert waren, ebenso wie mit allgemein schlechterem Outcome (120). Diese Studienergebnisse suggerieren damit ein gewisses Potenzial hinsichtlich einer prognostischen Bedeutung des Troponins.

In dieser Studie konnte präinterventionell kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppe „MI besser“ und „MI gleich/schlechter“ detektiert werden, gleichwohl sie sich in beiden Gruppen deutlich erhöht präsentierten. Nach TAVI zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Mittelwerte innerhalb beider Gruppen. Da die postinterventionelle Datenerhebung bereits sieben Tage nach TAVI stattfand, muss diese Veränderung vor dem Hintergrund der erst kürzlich stattgehabten Intervention betrachtet werden. Somit besteht die wesentliche Ursache der initialen Erhöhung am wahrscheinlichsten in der Manipulation am Myokard und spiegelt eher weniger eine verlässliche Einschätzung der kardialen Gesamtsituation der Patienten wider. Die Studienergebnisse von Köhler et al. unterstreichen diese These, da sie belegen konnten, dass allein präinterventionelle hsTNT-Spiegel unabhängig das Outcome bei Patienten nach TAVI beeinflussten, während hsTNT-Erhöhrungen nach TAVI keine prognostische Relevanz zu haben schienen (121).

4.7 Dynamik der Mitralinsuffizienz in Assoziation zum Überleben nach TAVI

Das Überleben wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb der ersten fünf Jahre nach TAVI gegenübergestellt. Neben der Gegenüberstellung der Gruppen 1 und 2, dichotomisiert nach Baseline-MI-Graden, sollte zudem auf den Einfluss einer postinterventionellen Veränderung der MI auf das Überleben eingegangen werden.

Bei der Überlebensanalyse von Gruppe 1 und 2 zeigte sich im Log-Rank-Test in keinem der untersuchten Jahre ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens der beiden

Gruppen. Dieses Ergebnis suggeriert, dass ein präprozeduraler MI-Grad ≥ 2 innerhalb der ersten fünf Jahre nach TAVI nicht mit einem eingeschränkten Überleben assoziiert zu sein scheint. Im Umkehrschluss könnte dies ebenfalls bedeuten, dass eine präprozedural leichte MI, verglichen mit einer schweren MI, keinen Überlebensvorteil nach TAVI birgt.

Ältere Studien, die sich mit dem Einfluss einer vorbestehenden MI auf das Überleben nach TAVI auseinandersetzten, kamen diesbezüglich zu differierenden Ergebnissen. So konnten Wilbring et al. und Hutter et al. bei ihren Patienten mit präinterventionell moderater bis schwerer MI ebenfalls keinen signifikanten Überlebensunterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne bzw. mit leichter MI feststellen (89), (72).

Toggweiler et al. registrierten ihrerseits bei 451 Patienten mit vergleichbar vorgenommener MI-Gruppierung einen signifikanten Vorteil zugunsten der niedergradigeren MI-Patienten im Kurzzeitüberleben innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI (HR 2,10, $p = 0,02$) – in Langzeitanalysen über diesen Zeitraum hinaus, konnte dieser jedoch nicht aufrecht erhalten werden (HR 0,82, $p = 0,42$) (70).

Studienergebnisse von Barbanti et al. ließen vermuten, dass das 2-Jahres-Überleben bei Patienten mit moderater und schwerer MI zwar nach AVR eingeschränkt war, nach TAVI zeigte sich jedoch auch in deren Studienkohorte kein Überlebensunterschied (HR 1,14, $p = 0,58$) (71).

Diesen Erkenntnissen entgegenstehend, stellten Zahn et al. eine großangelegte Studie mit 1318 Patienten aus dem „German-Transcatheter-Aortic-Valve-Interventions“-Register vor, die einen präinterventionellen MI-Grad ≥ 2 als unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte 1-Jahres-Sterblichkeit deklarierte (HR 1,57, $p = 0,0005$). Zudem konnten sie ein signifikant geringeres Überleben bei Patienten mit präprozeduralem MI-Grad ≥ 1 im Vergleich zu Patienten ohne MI feststellen ($p < 0,001$). Diese Patienten wurden über einen Zeitraum von insgesamt $12,9 \pm 4,5$ Monaten nach TAVI in einem multizentrischen Setting beobachtet (122).

Bedogni et al. verglichen insgesamt 1007 TAVI-Patienten hinsichtlich des Einflusses einer vorbestehenden MI auf das Outcome, die in verschiedenen Kliniken mit dem CoreValveRevalving-System versorgt und in ein nationales Register aufgenommen wurden. Sie

stellten fest, dass ein MI-Grad ≥ 2 sowohl 30 Tage nach TAVI, wie auch in der Langzeitanalyse nach einem Jahr mit erhöhter Mortalität assoziiert war ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,03$) (88).

O'Sullivan et al. stellten in ihrer Studie ebenfalls eine starke Assoziation zwischen moderater bis schwerer MI bei Patienten mit niedriger EF und low-gradient-AS und eingeschränktem Überleben fest ($p = 0,003$) (123).

Diese weitgestreute Studienlage erschwert insgesamt eine valide Aussage zum Einfluss des präprozeduralen MI-Grads auf das Überleben nach TAVI.

In der Gegenüberstellung aller Ergebnisse der genannten Studien lässt sich erkennen, dass neben einer fehlenden einheitlichen Tendenz hinsichtlich des Überlebens ebenfalls eine Inkongruenz bezüglich des Umfangs der MI-Verbesserung postinterventionell besteht:

Betrachtet man das postprozedurale Outcome der Patienten dieser Studie, wird deutlich, dass ein Großteil der Patienten mit moderater und schwerer MI eine merkliche Verbesserung nach TAVI verzeichnen konnte. Dies lässt sich auch bei den oben genannten Studien ohne nachweisbare Überlebensunterschiede beobachten: bei Wilbring et al. zeigte sich eine signifikante Verbesserung des mittleren MI-Grads von $2,1 \pm 0,2$ auf $1,5 \pm 0,7$ ($p < 0,01$) (89). Toggweiler et al. präsentierten ein Jahr nach TAVI eine Verbesserung bei 58 % der Patienten mit moderater MI und bei 49 % der Patienten mit schwerer MI (70). Bei Hutter et al. verbesserten sich 67,7 % der Patienten mit moderater und schwerer MI 6 Monate nach TAVI (72) und Barbanti et al. detektierten bei 57,7 % der Patienten mit moderater und schwerer MI eine Verbesserung 30 Tage postinterventionell (71). Zusammengefasst lässt sich konstatieren, dass sich in benannten Studien mehrheitlich eine Verbesserung bei Patienten mit höhergradiger MI einstellte.

Diesen Ergebnissen entsprechend, imponierte bei den Patienten der Gruppe 2 dieser Studie mit mittelschwerer bis schwerer MI sieben Tage nach TAVI eine Verbesserung in knapp 60 % der Fälle. Es zeigte sich eine Abwärtsbewegung der MI-Schweregrade mit einer Annäherung des Mittelwerts in Richtung des Mittelwerts von Gruppe 1. Bei dieser, wie auch bei den oben genannten Vergleichsstudien mit mehrheitlicher Verbesserung der MI verminderte sich somit der Unterschied zwischen den MI-Ausprägungen der zu untersuchenden Gruppen nach

Intervention, was ebenfalls zu einer Annäherung des gesamtkardialen Zustands geführt haben könnte. Als Folge dieser Entwicklung könnte man annehmen, dass sich auch das Überleben anglich, was die ähnliche Entwicklung der Kaplan-Meier-Kurven erklären könnte.

Im Unterschied dazu lässt sich bei Bedogni et al. eine geringere Tendenz zur MI-Verbesserung feststellen: ein Jahr nach TAVI konnten sie bei weniger als der Hälfte der Patienten mit schwerer MI (47 %) und lediglich bei 35 % der Patienten mit moderater MI eine Verbesserung zeigen (88).

Ebenso detektierten O'Sullivan et al. nach einem Jahr Follow-Up eine Verbesserung der moderaten bis schweren Baseline-MI nur bei knapp einem Drittel ihrer Patienten (31,7 %) (123).

In beiden Studien verblieb bei Patienten mit höhergradiger Baseline-MI eine signifikante Einschränkung des Überlebens in der Langzeitanalyse. Diese Beobachtung stützt die Annahme, dass eine mehrheitliche Verbesserung der höhergradigen MI verantwortlich dafür sein könnte, dass sich das Überleben zwischen Patienten mit Baseline-MI-Grad 2+3 an das jener ohne bzw. mit milder MI anglich.

Diese These lässt im Umkehrschluss die Vermutung zu, dass Patienten mit postinterventionell bestehender höhergradiger MI ein kürzeres Überleben zeigen könnten, als Patienten mit postinterventionell leichtgradiger oder nicht vorhandener MI.

Um diese Möglichkeit zu untersuchen, wurde unsere Kohorte analog zur präinterventionellen Einteilung nun postinterventionell erneut in MI-Grad 0+1 und MI-Grad 2+3 gruppiert und es wurden Überlebenskurven angefertigt. Um die deutliche MI-Verbesserung nach TAVI in Gruppe 2 zu berücksichtigen, wurden zusätzlich in einer dritten Gruppierung die Patienten aus Gruppe 2, die sich in ihrer MI gebessert hatten, mit jenen, deren MI unverändert oder schlechter geworden war, verglichen. Erneut wurde das Überleben nach einem, zwei und fünf Jahren untersucht.

Bei Patienten mit postinterventionell geringer ausgeprägter MI zeigte sich innerhalb der ersten fünf Jahre kein Überlebensvorteil, ebenso wie bei Patienten aus Gruppe 2, die sich in ihrer MI gebessert hatten.

Ähnliche Ergebnisse begegnen uns in vorangegangenen Studien: Moazami et al. untersuchten das Überleben von 107 Patienten mit präoperativ bestehender MI, die sich einem AVR unterzogen. Obwohl auch in dieser Population die Mehrzahl der Patienten nach Sanierung des

Aortenklappenvitiums eine Besserung ihrer MI erfahren hatte, unterschied sich das Überleben zwischen Patienten mit verbesserter MI im Vergleich zu gleich gebliebener oder verschlechterter MI nicht signifikant ($p = 0,163$) (95).

Ebenso konnte bei O'Sullivan et al. kein signifikanter Unterschied im 1-Jahres-Überleben nach TAVI zwischen Patienten mit verbesserter MI und Patienten mit unveränderter oder verschlechterter MI festgestellt werden (123).

Eine von Vanden Eynden et al. publizierte, weniger umfangreich angelegte Studie, konnte für 29 Patienten mit verbesserter MI nach Aortenklappenersatz ein tendenziell besseres Überleben darstellen, als bei Patienten mit unveränderter oder verschlechterter MI – doch auch hier konnte die statistische Signifikanz nicht erreicht werden ($p = 0,072$) (124).

In der Gesamtschau aller Ergebnisse muss demnach festgehalten werden, dass eine MI in dieser Patientenpopulation, unabhängig der Graduierung und egal ob verbessert oder verschlechtert, zumindest in den hier untersuchten Zusammenhängen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben innerhalb der ersten fünf Jahre nach TAVI zu haben scheint.

Fraglich bleibt, ob ein entscheidender Einfluss möglicherweise bei entsprechend längerem Follow-Up im weiteren zeitlichen Verlauf sichtbar werden würde.

4.8 Limitationen dieser Arbeit

Diese Studie beinhaltet diverse Limitationen.

Das Studienkonzept dieser Arbeit entspricht einer unizentrischen Untersuchung, wovon die Gefahr von systematischen Fehlern ausgeht. Zudem handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, welche dem Einfluss von möglichen Confoundern gegebenenfalls unzureichend Rechnung trägt.

Für einige Parameteranalysen des Follow-Up's stand eine dezimierte Anzahl an Daten im Vergleich zur Gesamtpatientenmenge präprozedural zur Verfügung, was die statistische Power der entsprechenden Analysen beschränkt.

Die echokardiografische Datenlage muss vor dem Hintergrund einer subjektiven Einschätzung unterschiedlicher Untersucher betrachtet werden und könnte damit in ihrer Vergleichbarkeit variieren.

In den Baseline-Daten fanden sich signifikant mehr Frauen in der Gruppe mit höhergradiger MI, was eine Ungleichverteilung der Geschlechter zwischen den Gruppen zur Folge hat.

5 Zusammenfassung

Mit dieser Studie wurde untersucht, inwiefern sich eine bestehende Mitralinsuffizienz unterschiedlicher Ausprägung bei Patienten mit behandlungsbedürftiger Aortenklappenstenose im initialen postoperativen Stadium nach minimalinvasivem Aortenklappenersatz verändert. Weiterführend wurde die Dynamik von ausgewählten echokardiografischen und laborchemischen Parametern in Assoziation zur Veränderung der Mitralinsuffizienz beobachtet, und das Überleben zu unterschiedlichen postinterventionellen Zeitpunkten innerhalb der ersten fünf Jahre vor dem Hintergrund der veränderten Mitralinsuffizienz analysiert.

Neben einer isolierten signifikanten Verbesserung einer höhergradigen Mitralinsuffizienz, konnte dargelegt werden, dass sich der kardiale Zustand von Patienten mit verbesserter Mitralinsuffizienz innerhalb kurzer Zeit postinterventionell verbesserte. Im Einzelnen zeigte sich eine Verbesserung der Drucksituation im pulmonalarteriellen System, bezeichnend durch eine signifikante Abnahme des systolischen pulmonal-arteriellen Drucks. Ebenso konnte eine Abnahme des „N-terminalen pro brain natriuretic peptides“ nachgewiesen werden, was insgesamt eine kardiale Entlastung reflektiert.

Hinsichtlich des Überlebens konnte in diesem Patientenkollektiv beobachtet werden, dass eine prä- oder postprozedural vorhandene Mitralinsuffizienz, ungeachtet ihres Schweregrads, das Überleben nach Katheter-gestütztem Aortenklappenersatz innerhalb der ersten fünf Jahre nicht signifikant beeinflusst.

Die Erkenntnis, dass eine höhergradige Mitralinsuffizienz nach minimalinvasivem Aortenklappenersatz ein so umfangreiches Besserungspotenzial birgt, stellt die Notwendigkeit einer zusätzlichen operativen Sanierung der Mitralklappe infrage. Dass zudem bei Patienten mit

sowohl prä- als auch postinterventionell höhergradiger Mitralinsuffizienz zu keinem Zeitpunkt eine erhöhte Sterblichkeit nachgewiesen werden konnte, bestärkt den Gedanken, dass eine Operation der Mitralklappe zur Verbesserung der Mitralinsuffizienz keinen unmittelbaren Überlebensvorteil bietet. Vielmehr sollte die Indikation zur Sanierung der Mitralklappe kritisch evaluiert werden und im Sinne einer Optimierung der Lebensqualität gestellt werden. Die in den aktuellen ESC/EACTS- Leitlinien erwähnte zweizeitige Klappenintervention könnte bei Patienten mit persistierenden ausgeprägten Mitralinsuffizienz-typischen Beschwerden nach minimalinvasivem Aortenklappenersatz eine vielversprechende Behandlungsoption darstellen. Bei jeder Entscheidungsfindung muss selbstverständlich das erneute individuelle Interventionsrisiko betrachtet werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, u. a. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 10. Dezember 2002;106(24):3006–8.
2. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, u. a. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 21. Oktober 2010;363(17):1597–607.
3. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg*. August 2016;102(2):573–9.
4. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, u. a. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 1. Juli 2003;24(13):1231–43.
5. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, Roger VL. Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review. *Am J Med*. Februar 2006;119(2):103–12.
6. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. Februar 1995;25(2):305–10.
7. Shingu Y, Iwano H, Murakami T, Katoh N, Ooka T, Katoh H, u. a. Risk factors for residual mitral regurgitation after aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis and moderate mitral regurgitation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 1. Oktober 2019;67(10):849–54.
8. Levine Robert A., Schwammenthal Ehud. Ischemic Mitral Regurgitation on the Threshold of a Solution. *Circulation*. 2. August 2005;112(5):745–58.
9. Sobotta J, Paulsen F, Waschke J, Herausgeber. Innere Organe. 23. Aufl. / hrsg. von F. Paulsen und J. Waschke. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010. 264 S. (Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen).
10. Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Baumann R, Brenner B, u. a., Herausgeber. Physiologie. 6., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. 944 S.
11. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, u. a. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 21. September 2017;38(36):2739–91.

12. Herold G. Innere Medizin 2018. 2017.
13. Baumgartner H, Walther T. Aortic stenosis [Internet]. ESC CardioMed. Oxford University Press; [zitiert 14. Dezember 2020].
14. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Berdel WE, Herausgeber. Innere Medizin ; [Online-Zugang + interaktive Extras www.studentconsult.de]. 5., völlig überarb. Aufl. München: Urban & Fischer; 2004. 2147 S. (StudentConsult).
15. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. The Lancet. 16. September 2006;368(9540):1005–11.
16. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, u. a. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease
This study was supported in part by Contracts NO1-HC85079 through HC-850086 from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. J Am Coll Cardiol. 1. März 1997;29(3):630–4.
17. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, u. a. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur J Echocardiogr. 1. Januar 2009;10(1):1–25.
18. Roberts William C., Ko Jong M. Frequency by Decades of Unicuspid, Bicuspid, and Tricuspid Aortic Valves in Adults Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis, With or Without Associated Aortic Regurgitation. Circulation. 22. Februar 2005;111(7):920–5.
19. Cary T, Pearce J. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Medical Management of Nonsurgical Patients. Crit Care Nurse. 4. Januar 2013;33(2):58–72.
20. Otto CM. Heartbeat: Improving diagnosis and management of aortic valve disease. Heart. 1. November 2018;104(22):1807–9.
21. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, u. a. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 1. Juli 2003;16(7):777–802.
22. Zechner P, Weihs W. Klappenstenosen. :13.
23. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, u. a. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)
The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 1. Oktober 2012;33(19):2451–96.

24. Barasch E, Fan D, Chukwu EO, Han J, Passick M, Petillo F, u. a. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis.* Januar 2008;17(1):81–8.
25. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation.* 5. Juni 2007;115(22):2856–64.
26. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, u. a. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 28. August 2021;ehab395.
27. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Gonçalves F, u. a. Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium to Slow the Progression of Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 6. Februar 2007;49(5):554–61.
28. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, u. a. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 25. September 2008;359(13):1343–56.
29. Briand M, Dumesnil J, Kadem L, G Tongue A, Rieu R, Garcia D, u. a. Reduced Systemic Arterial Compliance Impacts Significantly on Left Ventricular Afterload and Function in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1. August 2005;46:291–8.
30. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O’Brien SM, Ailawadi G, u. a. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* Januar 2015;99(1):55–61.
31. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, u. a. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J.* April 2012;33(7):822–8, 828a, 828b.
32. Rogers T, Koifman E, Patel N, Gai J, Torguson R, Corso P, u. a. Society of Thoracic Surgeons Score Variance Results in Risk Reclassification of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol.* 1. April 2017;2(4):455–6.
33. Greenbaum AB, Babaliaros VC, Chen MY, Stine AM, Rogers T, O’Neill WW, u. a. Transcaval Access and Closure for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Prospective Investigation. *J Am Coll Cardiol.* 7. Februar 2017;69(5):511–21.
34. Niu Z, Chan V, Mesana T, Ruel M. The evolution of mitral valve prolapse: insights from the Framingham Heart Study. *J Thorac Dis [Internet].* August 2016 [zitiert 22. Januar 2021];8(8).

35. Unger P, Dedobbeleer C, Camp GV, Plein D, Cosyns B, Lancellotti P. Mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart*. 1. Januar 2010;96(1):9–14.
36. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1. April 2018;11(4):628–43.
37. Grigioni Francesco, Enriquez-Sarano Maurice, Zehr Kenton J., Bailey Kent R., Tajik A. Jamil. Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation*. 3. April 2001;103(13):1759–64.
38. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure: Pathophysiology, Prognosis, and Therapeutic Considerations. *J Am Coll Cardiol*. 31. März 2015;65(12):1231–48.
39. He Shengqiu, Fontaine Arnold A., Schwammenthal Ehud, Yoganathan Ajit P., Levine Robert A. Integrated Mechanism for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*. 16. September 1997;96(6):1826–34.
40. Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Sullivan S, u. a. Active adaptation of the tethered mitral valve: insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 28. Juli 2009;120(4):334–42.
41. Ito K, Abe Y, Takahashi Y, Shimada Y, Fukumoto H, Matsumura Y, u. a. Mechanism of atrial functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: A study using three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Cardiol*. 1. Dezember 2017;70(6):584–90.
42. Lavall D, Hagendorff A, Schirmer SH, Böhm M, Borger MA, Laufs U. Mitral valve interventions in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):552–61.
43. Douedi S, Douedi H. Mitral Regurgitation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert 2. April 2021].
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, u. a. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14. Juli 2016;37(27):2129–200.
45. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, u. a. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 11. September 2014;371(11):993–1004.

46. Waller BF, Morrow AG, Maron BJ, Del Negro AA, Kent KM, McGrath FJ, u. a. Etiology of clinically isolated, severe, chronic, pure mitral regurgitation: Analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. *Am Heart J*. 1. August 1982;104(2, Part 1):276–88.
47. Jung JC, Jang MJ, Hwang HY. Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages. *Am J Cardiol*. 1. Februar 2019;123(3):446–53.
48. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, u. a. Impact of Mitral Valve Annuloplasty Combined With Revascularization in Patients With Functional Ischemic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 5. Juni 2007;49(22):2191–201.
49. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1. Februar 2005;45(3):381–7.
50. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, u. a. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1. Juli 2013;14(7):611–44.
51. Harmel EK, Reichenspurner H, Girdauskas E. Subannular reconstruction in secondary mitral regurgitation: a meta-analysis. *Heart*. 1. November 2018;104(21):1783–90.
52. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, u. a. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 21. Mai 2019;73(19):2465–76.
53. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, u. a. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 13. Dezember 2018;379(24):2297–306.
54. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, u. a. Mitral-Valve Repair versus Replacement for Severe Ischemic Mitral Regurgitation [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1312808>. Massachusetts Medical Society; 2014 [zitiert 6. Februar 2022].
55. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, u. a. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* [Internet]. 27. August 2018 [zitiert 6. Februar 2022]
56. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, u. a. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1619–27.

57. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, u. a. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 23. September 2018 [zitiert 6. Februar 2022]
58. Enriquez-sarano M. Ischemic Mitral Regurgitation : Long-Term Outcome and Prognostic Implications With Quantitative Doppler Assessment. *Circulation* [Internet]. [zitiert 16. Januar 2021]
59. Fox H, Hemmann K, Lehmann R. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for transcatheter aortic valve replacement sizing in high-risk patients. *J Echocardiogr*. 19. Oktober 2019;
60. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, u. a. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. April 2012;41(4):734–44; discussion 744-745.
61. Compagnone M, Moretti C, Marcelli C, Taglieri N, Ghetti G, Corsini A, u. a. Surgical Risk Scores Applied to Transcatheter Aortic Valve Implantation: Friends or Foes? Short-Term and Long-Term Outcomes From a Single-Center Registry. *J Invasive Cardiol*. Oktober 2019;31(10):E282–8.
62. Kappetein AP, Head SJ, G  n  reux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, u. a. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. November 2012;42(5):S45-60.
63. Cort  s C, Amat-Santos IJ, Nombela-Franco L, Muñoz-Garcia AJ, Gutiérrez-Ibanes E, De La Torre Hernandez JM, u. a. Mitral Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prognosis, Imaging Predictors, and Potential Management. *JACC Cardiovasc Interv*. 8. August 2016;9(15):1603–14.
64. Mavromatis K, Thourani VH, Stebbins A, Vemulapalli S, Devireddy C, Guyton RA, u. a. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis and Mitral Regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 1. Dezember 2017;104(6):1977–85.
65. Bilbija I, Matkovic M, Cubrilo M, Aleksic N, Milin Lazovic J, Cumic J, u. a. The Prospects of Secondary Moderate Mitral Regurgitation after Aortic Valve Replacement -Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 8. Oktober 2020;17(19).
66. Sannino A, Losi MA, Schiattarella GG, Gargiulo G, Perrino C, Stabile E, u. a. Meta-Analysis of Mortality Outcomes and Mitral Regurgitation Evolution in 4,839 Patients Having Transcatheter Aortic Valve Implantation for Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 15. September 2014;114(6):875–82.

67. Nombela-Franco L, Eltchaninoff H, Zahn R, Testa L, Leon MB, Trillo-Nouche R, u. a. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart Br Card Soc.* September 2015;101(17):1395–405.
68. Stähli BE, Reinthaler M, Leistner DM, Landmesser U, Lauten A. Transcatheter Aortic Valve Replacement and Concomitant Mitral Regurgitation. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:74.
69. D’Onofrio A, Gasparetto V, Napodano M, Bianco R, Tarantini G, Renier V, u. a. Impact of preoperative mitral valve regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1. Juni 2012;41(6):1271–7.
70. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, Humphries KH, Lee M, Nombela-Franco L, u. a. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Outcomes of Patients With Moderate or Severe Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 5. Juni 2012;59(23):2068–74.
71. Barbanti Marco, Webb John G., Hahn Rebecca T., Feldman Ted, Boone Robert H., Smith Craig R., u. a. Impact of Preoperative Moderate/Severe Mitral Regurgitation on 2-Year Outcome After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation.* 1. Dezember 2013;128(25):2776–84.
72. Hutter A, Bleiziffer S, Richter V, Opitz A, Hettich I, Mazzitelli D, u. a. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Concomitant Mitral and Tricuspid Regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 1. Januar 2013;95(1):77–84.
73. Vollenbroich R, Stortecky S, Praz F, Lanz J, Franzone A, Zuk K, u. a. The impact of functional vs degenerative mitral regurgitation on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J.* 1. Februar 2017;184:71–80.
74. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, u. a. Evidence of Atrial Functional Mitral Regurgitation Due to Atrial Fibrillation: Reversal With Arrhythmia Control. *J Am Coll Cardiol.* 27. September 2011;58(14):1474–81.
75. Liang JJ, Silvestry FE. Mechanistic insights into mitral regurgitation due to atrial fibrillation: „Atrial functional mitral regurgitation“. *Trends Cardiovasc Med.* November 2016;26(8):681–9.
76. Kihara T, Gillinov AM, Takasaki K, Fukuda S, Song JM, Shiota M, u. a. Mitral regurgitation associated with mitral annular dilation in patients with lone atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Echocardiogr Mt Kisco N.* September 2009;26(8):885–9.
77. Shibayama K, Harada K, Berdejo J, Mihara H, Tanaka J, Gurudevan SV, u. a. Effect of Transcatheter Aortic Valve Replacement on the Mitral Valve Apparatus and Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 1. März 2014;7(2):344–51.

78. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Jiang L, Song JK, Guerrero JL, u. a. Insights From Three-Dimensional Echocardiography Into the Mechanism of Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*. 16. September 1997;96(6):1999–2008.
79. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F, u. a. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1. Dezember 2004;128(6):916–24.
80. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic Mitral Regurgitation on the Threshold of a Solution. *Circulation*. 2. August 2005;112(5):745–58.
81. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure: Pathophysiology, Prognosis, and Therapeutic Considerations. *J Am Coll Cardiol*. 31. März 2015;65(12):1231–48.
82. Goliasch G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, u. a. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1. Januar 2018;39(1):39–46.
83. Bergstra A, Simsek C, van den Heuvel AFM. Mitral regurgitation: when to intervene? *Neth Heart J*. 1. Mai 2020;28(5):266–71.
84. Sethi A, Kodumuri V, Prasad V, Chaudhary A, Coromilas J, Kassotis J. Does the Presence of Significant Mitral Regurgitation prior to Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis Impact Mortality? – Meta-Analysis and Systematic Review. *Cardiology*. 2020;145(7):428–38.
85. Gaasch William H., Meyer Theo E. Left Ventricular Response to Mitral Regurgitation. *Circulation*. 25. November 2008;118(22):2298–303.
86. Schulman DS, Remetz MS, Elefteriades J, Frances CK. Mild mitral insufficiency is a marker of impaired left ventricular performance in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 15. März 1989;13(4):796–803.
87. Rothenburger M, Wichter T, Schmid C, Stypmann J, Tjan TDT, Berendes E, u. a. Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. Oktober 2004;23(10):1189–97.
88. Bedogni Francesco, Latib Azeem, De Marco Federico, Agnifili Mauro, Oreglia Jacopo, Pizzocri Samuele, u. a. Interplay Between Mitral Regurgitation and Transcatheter Aortic Valve Replacement With the CoreValve Revalving System. *Circulation*. 5. November 2013;128(19):2145–53.

89. Wilbring M, Tugtekin SM, Ritzmann M, Arzt S, Schmidt T, Matschke K, u. a. Transcatheter aortic valve implantation reduces grade of concomitant mitral and tricuspid valve regurgitation and pulmonary hypertension†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1. November 2014;46(5):818–24.
90. Takeda K, Matsumiya G, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yamauchi T, Shudo Y, u. a. Impact of untreated mild-to-moderate mitral regurgitation at the time of isolated aortic valve replacement on late adverse outcomes☆. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1. Mai 2010;37(5):1033–8.
91. Barreiro Christopher J., Patel Nishant D., Fitton Torin P., Williams Jason A., Bonde Pramod N., Chan Vincent, u. a. Aortic Valve Replacement and Concomitant Mitral Valve Regurgitation in the Elderly. *Circulation*. 30. August 2005;112(9_supplement):I–443.
92. Gotzmann M, Lindstaedt M, Bojara W, Mügge A, Germing A. Hemodynamic results and changes in myocardial function after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*. Mai 2010;159(5):926–32.
93. Samim M, Stella PR, Agostoni P, Kluin J, Ramjankhan F, Sieswerda G, u. a. Transcatheter aortic implantation of the Edwards-SAPIEN bioprosthesis: Insights on early benefit of TAVI on mitral regurgitation. *Int J Cardiol*. 6. Oktober 2011;152(1):124–6.
94. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation*. 19. September 2000;102(12):1400–6.
95. Moazami N, Diodato MD, Moon MR, Lawton JS, Pasque MK, Herren RL, u. a. Does Functional Mitral Regurgitation Improve with Isolated Aortic Valve Replacement? *J Card Surg*. 2004;19(5):444–8.
96. Sahinarslan A, Vecchio F, MacCarthy P, Dworakowski R, Deshpande R, Wendler O, u. a. Dynamics of Concomitant Functional Mitral Regurgitation in Patients with Aortic Stenosis Undergoing TAVI. *Acta Cardiol Sin*. Juli 2016;32(4):477–84.
97. Hekimian G, Detaint D, Messika-Zeitoun D, Attias D, Iung B, Himbert D, u. a. Mitral Regurgitation in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards Sapien Prosthesis: Mechanisms and Early Postprocedural Changes. *J Am Soc Echocardiogr*. 1. Februar 2012;25(2):160–5.
98. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, u. a. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 29. Dezember 2015;66(25):2844–54.
99. Rudolph V, Schirmer J, Franzen O, Schlüter M, Seiffert M, Treede H, u. a. Bivalvular transcatheter treatment of high-surgical-risk patients with coexisting severe aortic stenosis and significant mitral regurgitation. *Int J Cardiol*. 10. August 2013;167(3):716–20.

100. Brasch AV, Khan SS, DeRobertis MA, Kong JHK, Chiu J, Siegel RJ. Change in mitral regurgitation severity after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 15. Mai 2000;85(10):1271–4.
101. Adams PB, Otto M. Lack of Improvement in Coexisting Mitral Regurgitation after Relief of Valvular Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* :3.
102. Chiara BD, Moreo A, Marco FD, Musca F, Oreglia J, Lobiati E, u. a. Influence of corevalve revalving system implantation on mitral valve function. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78(4):638–44.
103. D’Ancona G, Paranskaya L, Öner A, Kische S, Ince H. Mitro-aortic pathology: a point of view for a fully transcatheter staged approach. *Neth Heart J.* 1. November 2017;25(11):605–8.
104. Debonnaire P, Al Amri I, Leong DP, Joyce E, Katsanos S, Kamperidis V, u. a. Leaflet remodelling in functional mitral valve regurgitation: characteristics, determinants, and relation to regurgitation severity. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1. März 2015;16(3):290–9.
105. Kumanohoso T, Otsuji Y, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, u. a. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: Quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1. Januar 2003;125(1):135–43.
106. Giordana F, Capriolo M, Frea S, Marra WG, Giorgi M, Bergamasco L, u. a. Impact of TAVI on Mitral Regurgitation: A Prospective Echocardiographic Study. *Echocardiography.* 2013;30(3):250–7.
107. Osten MD, Feindel C, Greutmann M, Chamberlain K, Meineri M, Rubin B, u. a. Transcatheter aortic valve implantation for high risk patients With severe aortic stenosis using the Edwards Sapien balloon-expandable bioprosthesis: A single centre study with immediate and medium-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(4):475–85.
108. Webb John G., Pasupati Sanjeevan, Humphries Karin, Thompson Christopher, Altwegg Lukas, Moss Robert, u. a. Percutaneous Transarterial Aortic Valve Replacement in Selected High-Risk Patients With Aortic Stenosis. *Circulation.* 14. August 2007;116(7):755–63.
109. Tzikas A, Piazza N, van Dalen BM, Schultz C, Geleijnse ML, van Geuns RJ, u. a. Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1. Januar 2010;75(1):43–9.
110. Ross J, Braunwald E, Morrow AG. Clinical and hemodynamic observations in pure mitral insufficiency*. *Am J Cardiol.* 1. Juli 1958;2(1):11–23.

111. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, u. a. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1. Dezember 2009;34(6):1219–63.
112. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CSP, Weston SA, u. a. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*. 17. Januar 2012;59(3):222–31.
113. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, u. a. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 1. September 2018;266:229–35.
114. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, u. a. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 15. April 2005;95(8):948–54.
115. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, u. a. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 18. Mai 2004;109(19):2302–8.
116. Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, u. a. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation*. 15. April 2003;107(14):1884–90.
117. O'Neill BP, Guerrero M, Thourani VH, Kodali S, Heldman A, Williams M, u. a. Prognostic Value of Serial B-Type Natriuretic Peptide Measurement in Transcatheter Aortic Valve Replacement (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol*. 1. Mai 2015;115(9):1265–72.
118. Potocki M, Mair J, Weber M, Hamm C, Burkard T, Hiemetsberger R, u. a. Relation of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to Symptoms, Severity, and Left Ventricular Remodeling in Patients With Organic Mitral Regurgitation. *Am J Cardiol*. 15. August 2009;104(4):559–64.
119. Uchino T, Belboul A, Roberts D, Jagenburg R. Measurement of myosin light chain I and troponin T as markers of myocardial damage after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. Juni 1994;35(3):201–6.
120. Chin CWL, Shah ASV, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP, u. a. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 7. September 2014;35(34):2312–21.
121. Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, Lutz M, Niemann PM, Petzina R, u. a. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T levels predict outcome in

patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Ther.* 2016;34(6):385–96.

122. Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R, u. a. Predictors of One-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation for Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* 15. Juli 2013;112(2):272–9.

123. O’Sullivan CJ, Stortecky S, Bütikofer A, Heg D, Zanchin T, Huber C, u. a. Impact of mitral regurgitation on clinical outcomes of patients with low-ejection fraction, low-gradient severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* Februar 2015;8(2):e001895.

124. Vanden Eynden F, Bouchard D, El-Hamamsy I, Butnaru A, Demers P, Carrier M, u. a. Effect of Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis on Severity of Mitral Regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 1. April 2007;83(4):1279–84.

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Derk Frank für die freundliche Überlassung dieses Themas und die stetige Unterstützung, sowohl während der Datenerhebung als auch bei der Verfassung.

Ebenfalls möchte ich mich vielmals bei Herrn Dr. med. Mohammed Saad für die engagierte Betreuung, die vielen guten Ideen und die Erreichbarkeit in allen Belangen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Frau PhD Christine Friedrich, die mich bei der statistischen Auswertung als Mentorin und Helferin in höchstem Maße unterstützt hat, stets ansprechbar war und zu jedem aufgekommenen Problem eine Lösung gefunden hat.

Danke an meine lieben Freunde und meine Eltern, die mich immer wieder motiviert haben. An dieser Stelle sei besonders meinem Partner Vivian Zabel gedankt, der mich an seinen Excel- und Word-Fähigkeiten hat teilhaben lassen und so manchen verzweifelten Moment ertragen und erträglich gemacht hat.