

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Prof.Dr.Dr. Hermann Reichenspurner

Implantation von Transkatheter-Herzklappen in degenerierte biologische Klappenprothesen in Aorten- und Mitralposition bei Hochrisiko-Patienten

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Friederike Fee Peinemann

aus Hamburg

Hamburg 2016

Angenommen von der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg am: 30.05.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof.Dr. H. Reichenspurner

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof.Dr. M. Härter

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG:	6
1.1. HERZKLAPPENOPERATIONEN:	6
1.1.1. OPERATIONEN DER AORTEN- UND MITRALKLAPPEN IN DEUTSCHLAND:	6
1.1.2. AORTENKLAPPE:	7
1.1.3. MITRALKLAPPE:	8
1.2. MECHANISCHE UND BIOLOGISCHE HERZKLAPPENPROTHESEN:	8
1.2.1. MECHANISCHE HERZKLAPPENPROTHESEN:	8
1.2.2. BIOLOGISCHE HERZKLAPPENPROTHESEN:	9
1.3. REOPERATIONSWAHRSCHEINLICHKEIT DURCH DEGENERATION DER BIOLOGISCHEN PROTHESE:	10
1.4. TRANSKATHETER-AORTENKLAPPENIMPLANTATION (TAVI)	12
1.4.1. GRUNDLAGEN DER IMPLANTATIONSTECHNIK (TAVI):	13
1.5. DAS VALVE-IN-VALVE VERFAHREN:	16
2. ZIEL DER ARBEIT:	17
3. MATERIAL UND METHODE:	18
3.1. PATIENTENKOLLEKTIV, EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG:	18
3.2. STUDIENABLAUF UND DATENERFASSUNG:	18
3.2.1. PRÄINTERVENTIONELLE DATEN:	18
3.2.2. POSTINTERVENTIONELLE DATEN:	19
3.3. ERLÄUTERUNG DER UNTERSUCHUNGSPARAMETER:	20
3.4. DEFINITIONEN DER KOMPLIKATIONEN NACH VARC:	21
3.4.1. NIERENVERSAGEN:	21
3.4.2. ZUGANGSKOMPLIKATIONEN:	21
3.4.3. BLUTUNGEN:	22
3.4.4. NEUROLOGISCHE EREIGNISSE:	22
3.4.5. MYOKARDINFARKT:	22
3.4.6. MORTALITÄT:	22
3.4.7. SICHERHEITSENDPUNKT:	23
3.5. DIE VALVE-IN-VALVE IMPLANTATION:	23
3.5.1 TRANSAPIKALE VALVE-IN-VALVE IMPLANTATION IN AORTENKLAPPENPOSITION:	23
3.5.2. TRANSAPIKALE VALVE-IN-VALVE IMPLANTATION IN MITRALKLAPPENPOSITION:	24

3.5.3. TRANSFEMORALE VALVE-IN-VALVE IMPLANTATION IN AORTENKLAPPENPOSITION:	26
4. ERGEBNISSE:	27
4.1. BASISPARAMETER	27
4.2. INTRAPROZEDURALE ERGEBNISSE:	35
4.2.1. AORTENKLAPPENPOSITION:	35
4.2.2. MITRALKLAPPENPOSITION:	36
4.3. ECHOKARDIOGRAPHISCHE DATEN UND LABORWERTE:	37
4.3.1. AORTENKLAPPENPOSITION:	37
4.3.2. MITRALKLAPPENPOSITION:	38
4.4. KLINISCHER VERLAUF UND KOMPLIKATIONEN NACH VARC:	40
4.4.1. MORTALITÄT:	40
4.4.2. NIERENVERSAGEN:	41
4.4.3. ZUGANGSKOMPLIKATIONEN:	42
4.4.4. BLUTUNG:	43
4.4.5. HERZSCHRITTMACHER-IMPLANTATION :	43
4.4.6. NEUROLOGISCHE EREIGNISSE:	43
4.4.7. MYOKARDINFARKT:	43
4.4.8. SICHERHEITSENDPUNKT:	43
4.4.9. KRANKENHAUSAUFENTHALT:	45
5. DISKUSSION:	46
5.1. BASISPARAMETER:	46
5.2. PROTHESENAUSWAHL:	47
5.2.1. PROTHESENBAUART:	47
5.3. IMPLANTATIONSERGEBNISSE:	49
5.4. KOMPLIKATIONEN:	51
5.4.1. NIERENINSUFFIZIENZ:	51
5.4.2. BLUTUNGEN UND ZUGANGSKOMPLIKATIONEN:	52
5.4.3. HERZSCHRITTMACHER IMPLANTATION:	52
5.4.4. KOMBINierter SICHERHEITSENDPUNKT:	53
5.4.5. MORTALITÄT:	53
5.4.6. KRANKENHAUSAUFENTHALT:	54
6. SCHLUSSFOLGERUNG:	55

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:	57
8. LITERATURVERZEICHNIS:	60
9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS:	67
10. TABELLENVERZEICHNIS:	69
11. DANKSAGUNG:	70
12. LEBENSLAUF:	71
13. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:	72

1. Einleitung:

Die Aortenklappenstenose ist in der westlichen Welt die häufigste Herzklappenerkrankung gefolgt von der Mitralklappeninsuffizienz. Beide Arten der Klappenvitien manifestieren sich vor allem im hohen Alter. Eine unbehandelte Aortenklappenstenose verläuft in 50% der Fälle innerhalb der ersten 2 Jahren nach Symptombeginn letal [1]. Degenerative Prozesse sind der häufigste Grund für Herzklappenvitien. Sie führen zu Funktionsstörungen an der nativen Herzklappe wie auch an Herzklappenprothesen und können einen reoperativen Herzklappenersatz notwendig machen. Mit der steigenden Lebenserwartung und zunehmenden Implantation von biologischen Herzklappen (siehe Abbildung 1) werden in Zukunft die Indikationen zur Herzklappen-Reoperation älterer Patienten zunehmen. Ein erhöhtes perioperatives Risiko solch eines Eingriffs entsteht vor allem durch Komorbiditäten, die insbesondere im fortgeschrittenem Alter zunehmen [2]. Dieses Problem stellt sich gleichermaßen für Risikopatienten bei denen eine Reoperation indiziert ist. Für Patienten mit einem solchen Risikoprofil wurde die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) entwickelt [3, 4]. Mehr als 50.000 Hochrisikopatienten wurden bis heute weltweit mittels TAVI behandelt [5]. Als valve-in-valve Verfahren wird das minimal-invasive Transkathetersystem jetzt für Reoperationen eingesetzt und stellt besonders für Hochrisikopatienten eine Alternative zum konventionellen chirurgischen Eingriff dar. Diese Studie soll die Ergebnisse aus der frühen Phase der v-in-v Implantation sowohl in Aorten- als auch Mitralklappenposition bei solch einem Hochrisikopatientenkollektiv weiter evaluieren.

1.1. Herzklappenoperationen:

1.1.1. Operationen der Aorten- und Mitralklappen in Deutschland:

Nach der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie wurden 2013 in Deutschland 26.472 Herzklappenoperationen durchgeführt.

Das Patientenalter lag bei 54% aller registrierten herzchirurgischen Eingriffe über 70 Jahren. Der Anteil der über 80 Jährigen lag bei 13,8% mit steigender Tendenz [6]. Der Anstieg des durchschnittlichen Patientenalters geht mit einer Zunahme der Komorbiditäten und daraus resultierenden höheren operativen Risikos einher. Die Einteilung der Klappenvitien erfolgt nach den Richtlinien der ESC/EACTS, wonach eine hochgradige AS bei einer KÖF von $< 1\text{cm}^2$ und einem mittleren Gradienten von $>40\text{mmHg}$ und eine hochgradige MS bei einer KÖF von $< 1\text{cm}^2$ und einem mittleren Gradienten $>10\text{mmHg}$ vorliegt. Um ein kombiniertes Klappenvitium handelt es sich bei einer zusätzlichen Insuffizienz \geq Grad 1 [7].

1.1.2. Aortenklappe:

Bis heute stellt bei einer symptomatischen Aortenklappenstenose der chirurgische Aortenklappenersatz mittels (partieller) Sternotomie den Goldstandard dar [7]. Von den isolierten Aortenklappenimplantationen wurden 2013 bereits 38,1% durch kathetergestützte Verfahren durchgeführt. Die Zahl dieser Eingriffe hat in den vergangenen Jahren stetig zugenommen, wohingegen die Anzahl des chirurgischen Aortenklappenersatzes seit 2009 fast unverändert geblieben ist (siehe Abbildung 1). Von den 11.555 Eingriffen eines isolierten Aortenklappenersatzes wurde in 10.049 Fällen eine biologische Prothese implantiert. In den letzten Jahren zeigte sich eine konstante Zunahme biologischer gegenüber mechanischer Herzklappenprothesen (siehe Abbildung 1)[6].

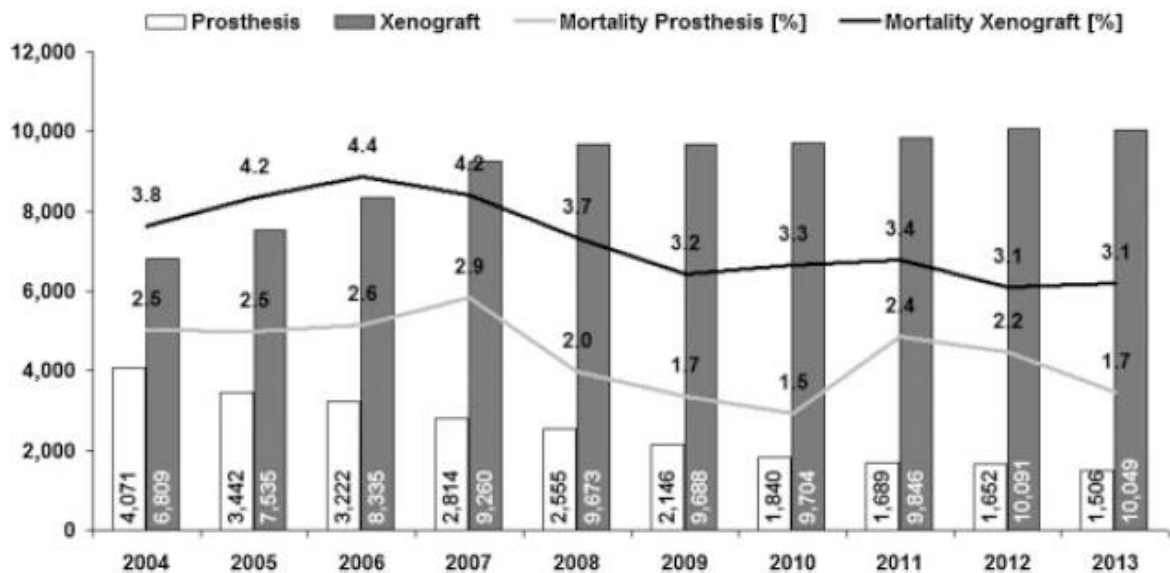


Abbildung 1: Verhältnis von mechanischen AKE zu biologischen AKE in Deutschland von 2004 bis 2013 (weißer Balken= mechanische AKE, grauer Balken= biologische AKE) [6].

1.1.3. Mitralklappe:

Bei dem isolierten Mitralklappenersatz wurden 2013 in Deutschland zu 45,2% in minimalinvasiver Technik durchgeführt. Die Anzahl der Mitralklappen-Rekonstruktionen lag bei über 65,8% mit stetig steigender Tendenz [6].

1.2. Mechanische und biologische Herzklappenprothesen:

Für den Ersatz der Aorten- und Mitralklappe werden sowohl mechanische als auch biologische Herzklappenprothesen verwendet.

1.2.1. Mechanische Herzklappenprothesen:

Bei den mechanischen Herzklappenprothesen hat sich seit einigen Jahren die Zweiflügelklappenprothese bewährt. Andere Klappenarten wie Kippscheibenprothese, Kugelklappe oder die Hubscheibenprothese werden kaum noch verwendet (siehe Abbildung 2) [8]. Die überwiegend aus Karbon gefertigten Prothesen weisen eine hohe mechanische Zuverlässigkeit auf. Aufgrund der Komplikationen durch die notwendige Antikoagulation einerseits und der Weiterentwicklung biologischer Prothesen andererseits, ist die Verwendung mechanischer Herzklappenprothesen in den letzten 10

Jahren zurückgegangen [9] (siehe Abbildung 1).



Abbildung 2: Zweiflügelklappenprothese [10, 11].

1.2.2. Biologische Herzklappenprothesen:

Bei den biologischen Implantaten unterscheidet man Xenografts und Allografts. Die von Organspendern stammenden Allografts werden wegen ihrer limitierten Verfügbarkeit nur selten verwendet. Die Xenografts entstammen tierischen Ursprungs. Sie werden entweder aus porcinen Herzklappen gewonnen oder aus bovinem Perikard. Unter diesen Klappentypen differenziert man Prothesen, die ein Grundgerüst aus Metall oder Kunststoff tragen (*stented*), und denen ohne Grundgerüst (*stentless*). Da die Stentless-Prothesen keine Eigenstabilität aufweisen, ist die Implantation meist aufwendiger als bei gerüsttragenden Prothesen [9].

Im Gegensatz zu den mechanischen Klappenprothesen ist eine Antikoagulation der Patienten nur im frühpostoperativen Verlauf notwendig. Allerdings kann eine Degeneration der biologischen Herzklappenprothese mit daraus resultierender Stenose oder Insuffizienz eine Reoperation mit Austausch der Prothese erfordern. Bei den über 65-jährigen Patienten mit einer Xenograft Implantation liegt die Zahl der degenerativen Herzklappenveränderung bei 20% [12-14]. Während des letzten Jahrzehntes hat eine Zunahme der Verwendung biologischer Herzklappenprothesen von fast 80% stattgefunden [15], nicht zuletzt wegen der verbesserten Prothesenhaltbarkeit und der Weiterentwicklung chirurgischer Techniken (siehe Abbildung 1) [16].

1.3. Reoperationswahrscheinlichkeit durch Degeneration der biologischen Prothese:

Bei der Wahl der Prothesenart müssen neben dem Patientenalter Faktoren wie Lebensstil, Lebenserwartung sowie eventuell vorliegende Komorbiditäten berücksichtigt werden. Da die neuste Generation der biologischen Herzklappenprothesen im Vergleich zu den ersten Prothesen weitaus weniger degenerationsanfällig sind, kann von der Empfehlung, erst ab dem 65. Lebensjahr eine biologische Herzklappenprothese zu verwenden, heute abgewichen werden [9]. Aufgrund der guten Ergebnisse der letzten Jahre wurden auch bei vielen jüngeren Patienten biologische Herzklappenprothesen implantiert [17, 18], vor allem um auf die lebenslange Antikoagulation verzichten zu können. Diese Xenografts unterliegen jedoch immer noch Degenerationsprozessen, die zwangsläufig zunehmen werden. Denn durch die steigende Lebenserwartung der Patienten wird die Problematik der Xenograft-Degeneration zukünftig vermehrt auftreten und stellt bereits jetzt mit 76,1% die häufigste Indikation für Reoperationen dar [19, 20]. Erste Zeichen einer Degeneration wurden Studien zufolge bereits nach 5 Jahren festgestellt [21, 22] (siehe Abbildung 3). Nach 10 Jahren besteht bei einem biologischen Herzklappenersatz eine Reoperationswahrscheinlichkeit von 10-30% und 30-60% nach 15 Jahren, in Abhängigkeit von den jeweils verwendeten Prothesen [20, 23-26]. Ursache für die Degeneration der Herzklappenprothesen sind Ablagerungen von Calciumphosphat an den Klappentaschen. Die Akkumulation von Lipiden sowie das Patientenalter und die Lebensweise kommen als weitere Faktoren der Kalzifizierung in Betracht. Regelmäßiges Rauchen beeinflusst beispielsweise die Plaqueeinlagerung ebenfalls stark [20]. Prothesenareale, die besonders hohen mechanischen Belastungen ausgesetzt sind, weisen bevorzugt Kalzifizierungen auf. Bei den porcinen Xenografts sind zu 90% die Kommissuren und der benachbarte Segelabschnitt, der zentrale Segelbereich und der Übergang zu der Aortenwand betroffen [8] (siehe Abbildung 4). Neben der mechanischen Belastung werden auch andere Faktoren wie der Ursprung des Klappenmaterials diskutiert.

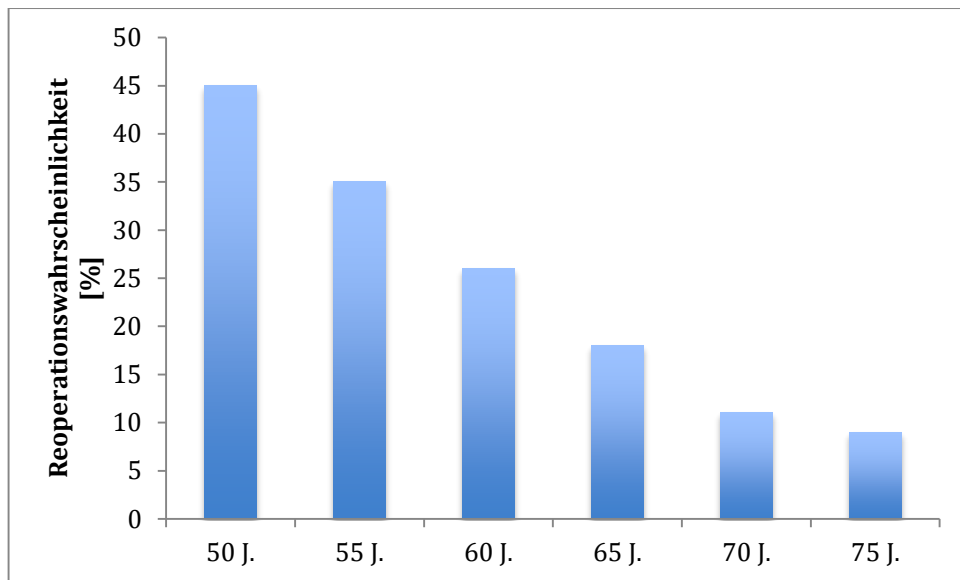


Abbildung 3: Reoperationswahrscheinlichkeit (in %) eines biologischen Herzklappenersatzes bei einem Alter von 50 bis 75 Jahren bei der Erstimplantation [27].

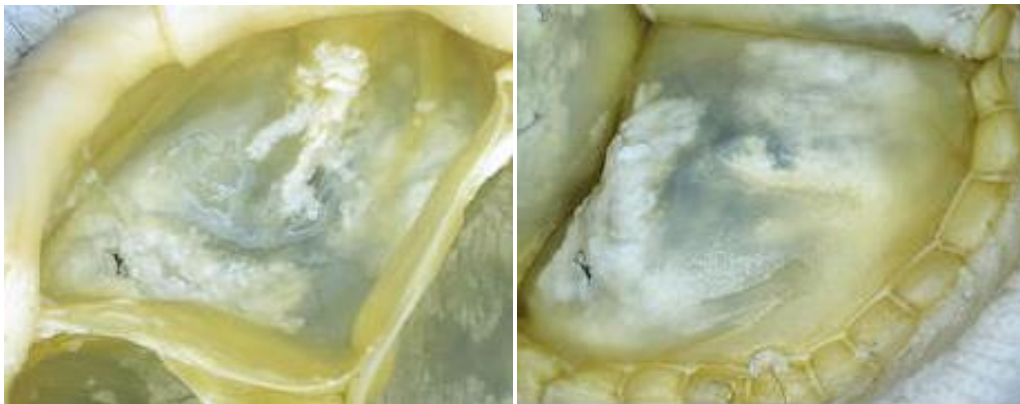


Abbildung 4: Eine in vitro kalzifizierte porcine Herzklappenprothese [28].

In anderen Studien konnten für ausgewählte Modelle wie die Carpentier Edwards Prothese eine gute Haltbarkeit ohne Degenerationserscheinungen bei älteren Patienten (>70 Jahre) über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren dokumentiert werden [29]. Ein Vergleich von mechanischen und biologischen Prothesen in einer weiteren Studie ergab 10 Jahre nach dem Aortenklappenersatz eine Freiheit von Reoperationen zu $69\% \pm 1,8\%$ für den mechanischen und $64,6\% \pm 26,4\%$ für den biologischen Klappenersatz. Nach Mitralklappenersatz waren $95,3\% \pm 3,1\%$ mit mechanischen Herzklappenersatz und $92,4\% \pm 4,2\%$ der Patienten mit biologischem Herzklappenersatz frei von Reoperationen [30]. In einer ähnlichen Untersuchung von Bloomfield über einen 12 Jahreszeitraum konnten keine

signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Prothesenarten innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ festgestellt werden. Eine deutliche Zunahme der Reoperationen mit Herzklappenersatz zeigte sich allerdings nach 12 Jahren bei den biologischen Prothesen, die vier Mal höher ausfiel, als bei den mechanischen Prothesen [22]. Die Mortalität bei einer Reoperation liegt in unterschiedlichen Studien bei 2-7% [20, 31-35]. Bei vielen Patienten kann eine Reoperation demnach mit einem Risiko, vergleichbar einer Erstimplantation, durchgeführt werden [29]. Allerdings liegt das operative Risiko bei Vorliegen von einem EuroSCORE >20%, LV-Funktionen < 40%, COPD, KHK, Niereninsuffizienz, vorherige Herzoperationen und männlichem Geschlecht mitunter deutlich höher [27, 29, 36], so dass für diese Patienten eine valve-in-valve Implantation (siehe 1.6) möglich ist.

1.4. Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

Für Patienten mit einem hohem operativem Risiko für den konventionellen Aortenklappenersatz wurde die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI: transcatheter transfemoral aortic valve implantation) entwickelt, die erstmals 2002 von Alain Cribier durchgeführt wurde [37]. Seitdem hat die Anzahl der Durchführungen des kathetergestützten Aortenklappenersatzes rapide zugenommen, bei insgesamt stabilen Operationszahlen des konventionellen Eingriffs unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. In Deutschland erfolgte im Jahr 2007 der Aortenklappenersatz mittels TAVI zu 1,3% und ist bis zum Jahre 2013 auf bereits 38,1% angestiegen. Insgesamt lässt dies auf einen Anstieg der Herzklappenimplantationen bei Risikopatienten schließen, die vor der Einführung der TAVI noch nicht möglich gewesen ist (siehe Abbildung 5)[6].

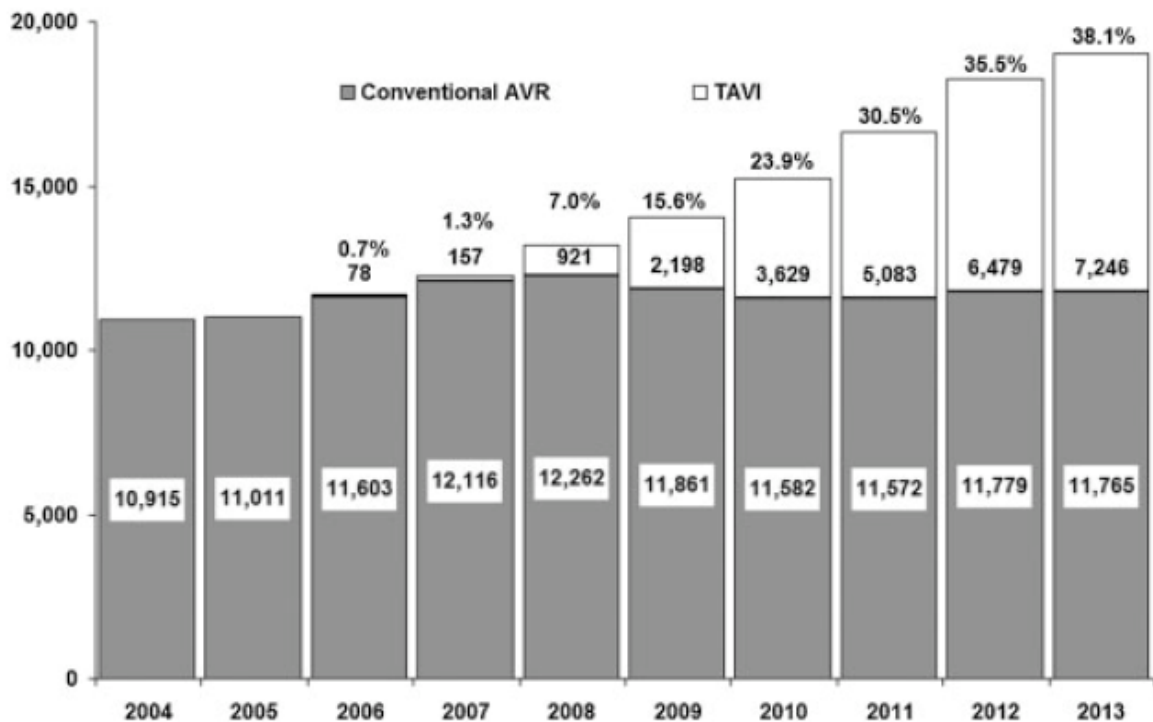


Abbildung 5: Verhältnis von TAVI-Prozeduren zu konventionellem chirurgischem Aortenklappenersatz in Deutschland von 2004 bis 2014 [6].

1.4.1. Grundlagen der Implantationstechnik (TAVI):

Für die Implantation des Herzklappenersatzes ist die gestentete Prothese im zusammengefalteten Zustand an der Katheterspitze befestigt. Diese kann über die A.femoralis, über den linksventrikulären Apex, über die A.subclavia oder die Aorta ascendens in die erkrankte Aortenklappe eingebracht und implantiert werden. Die native Herzklappe wird dabei in-situ belassen und an die Aortenwand gepresst. Man unterscheidet dabei selbstexpandierende Prothesen und ballonexpandierbare Klappenprothesen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden in deutschen Kliniken hauptsächlich zwei Systeme verwendet. Das Medtronic CoreValve System (Medtronic, Minneapolis, USA) und die Edwards Sapien XT Transkatheterherzklappe (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) [3] (Siehe Abbildung 6).

Die Edwards Sapien XT Prothese ist bereits die zweite Generation der Transkatheter- Herzklappenprothesen. Sie besteht aus einem ballonexpandierbaren Kobalt-Chrom-Stent mit aus Rinderperikard gefertigten Klappentaschen. Zur Minimierung von paravalvulären Leckagen ist diese Klappenart von einer PET-Manschette umgeben. Die drei Größen

23, 26 und 29mm stehen für dieses System zur Verfügung. Für den transfemorale Zugang werden sie über 16-19-F Einführungsschleusen appliziert und für den transapikale Zugang werden 22-F bzw. 23-F Einführungssysteme verwendet [38]. Ferner ist die Implantation transaortal oder z.B. über die A. subclavia möglich. Mithilfe einer Hochfrequenzstimulation wird der linksventrikuläre Auswurf minimiert, um die Herzklappenprothese mittels Ballon manuell expandieren zu können ohne den Blutstrom zu sehr zu beeinträchtigen.

Bei der Medtronic CoreValve (MCV) Klappenprothese handelt es sich um eine selbstexpandierende Prothese. Sie ist auf einem Nitinolstent fixiert und besteht aus Schweineperikard. Eine hochfrequente Stimulation ist bei der Implantation nicht notwendig da durch ein spezielles Design der Prothese der Blutfluss nicht wesentlich behindert wird. Nach dem Freisetzen der Prothese, durch das Zurückziehen der Schutzhülle, lässt die Wärme des Blutes den Nitinolstent selbstständig expandieren. Erhältlich ist die MCV in den Durchmessern 26mm, 29mm sowie 31mm und die Applikation erfolgt über ein 18-F-Einführungssystem [38, 39]. Im Vergleich zu der ES XT reicht der längere Stent der Prothese in implantierter Position weit in die Aorta ascendens. Der Zugangsweg erfolgt hierbei über die A. femoralis, die A. subclavia oder transaortal.

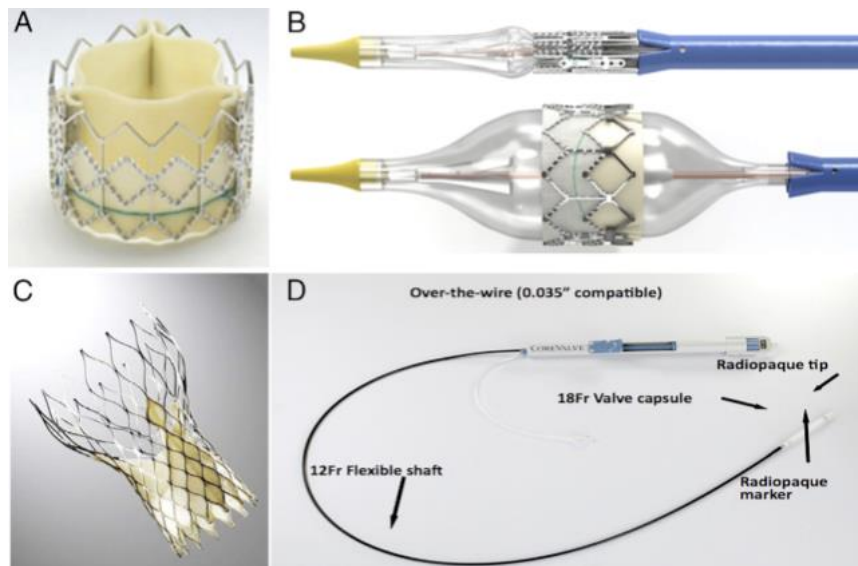


Abbildung 6: A: Edwards Sapien Prothese, B: Edwards Sapien Prothese auf Edwards Novaflex Kathetersystem im zusammengefaltetem und geöffnetem Zustand. C: Medtronic CoreValve Prothese, D: CoreValve Einführungsbesteck [40].

Zunächst erfolgt im Rahmen der präoperativen Untersuchungen eine Evaluation des arteriellen Zugangsweges per Computertomographie um die Möglichkeit eines transfemorale Vorgehens zu evaluieren [41]. Ein peripherer Mindestgefäßdurchmesser ist erforderlich, um die Schleuse einzuführen und retrograd durch die Aorta bis an die Aortenklappe heran zu führen. Außerdem ist die Qualität der Leisten- und Iliakalgefäße (schwere Sklerose, Kinking, Aneurysmen) entscheidend. Durch den langen Weg über den Aortenbogen besteht die Gefahr, Skleroseplaques zu lösen und damit eine zerebrale Embolie auszulösen. Daher sollte der transfemorale Zugang bei starken Kalkablagerungen in der Aorta und speziell im Aortenbogen vermieden werden [39, 42]. Bei dem transfemorale Zugang bleibt sowohl eine Thorakotomie als auch ein Apex trauma aus. Bei nicht ausreichendem Gefäßstatus wird der transapikale Zugang gewählt. Hierbei wird eine etwa 5-7cm große, linksanterolaterale Thorakotomie im 5. Interkostalraum durchgeführt. Dabei wird die Ventrikelspitze dargestellt und anschließend punktiert. Da keine englumigen Gefäße passiert werden müssen, gibt es keine Einschränkung der Schleusengröße und die Prothesenpositionierung wird durch den kurzen direkten Zugangsweg erleichtert. Die Klappenprothese wird unter fluoroskopischer Kontrolle in den Aortenannulus positioniert und unter ventrikulärer Überstimulation implantiert [39]. Um

paravalvuläre Leckagen zu vermeiden wird bezogen auf den Aortenannulus eine etwa 10-30% größere Prothese gewählt, die einen dichten Kontakt von der Prothese zum Anulus gewährleisten soll.

1.5. Das valve-in-valve Verfahren:

Das valve-in-valve Verfahren bezeichnet die Implantation einer Transkatheter-Herzklappenprothese in eine vormals implantierte biologische Herzklappenprothese. Dieses Verfahren wurde erstmals 2007 im Schweinmodell evaluiert. Edwards Sapien Prothesen (23mm) wurden dabei über einen transapikalen Zugang in biologische Herzklappenprothesen implantiert. Die ersten Ergebnisse zeigten, dass eine v-in-v Implantation ein sicherer und realisierbarer Ansatz sein könnte, um das mitunter hohe Risiko einer Reoperation von biologischen Herzklappenprothesen bei ausgewählten Patienten zu verhindern [27, 43-45, 46].

Kurz darauf folgten die ersten klinischen v-in-v Implantationen durch Wenaweser et al. mit einer CoreValve Prothese über den transfemorale Zugang [47] sowie durch Walther et al. mit einer transapikalen Edwards Sapien Transkatheter-Herzklappe [48]. Kürzlich wurde die multizentrische Erfahrung im Rahmen eines internationalen Valve-in-Valve Registers publiziert [49]. Weltweit sind 38 Kliniken an diesem Register beteiligt und umfasst bis heute 202 Patienten, von denen 124 mit einer CoreValve Prothese und 78 mit einer Edwards Sapien Prothese versorgt worden sind. Reoperationsgründe sind in dieser Studie zu 42% eine Aortenklappenstenose, zu 34% eine Insuffizienz und zu 24% eine Kombination beider. In 93,1% der Fälle verlief die Implantation erfolgreich mit einer 30-Tage Mortalität von 8,4%. Das NYHA Stadium lag bei 84,1% der Patienten bei I-II und die Regurgitationen lagen zu 95% \leq 1.

2. Ziel der Arbeit:

Ziel dieser Arbeit war es, das v-in-v Therapieverfahren in Aorten- und Mitralklappenposition hinsichtlich der periprozeduralen Ergebnisse der ersten Implantationen am Universitären Herzzentrum Hamburg zu evaluieren. Hierzu wurden funktionelle Parameter, Verläufe und Komplikationen prä- und postoperativ erhoben und bis zu einem Jahr dokumentiert. So sollte die Durchführbarkeit und die Ergebnisse des v-in-v Verfahrens anhand der erhobenen Daten im Vergleich mit der bereits erschienenen Literatur analysiert werden.

3. Material und Methode:

3.1. Patientenkollektiv, Einverständniserklärung:

Am Universitären Herzzentrum Hamburg wurde im Zeitraum von August 2008 bis Dezember 2011 bei insgesamt 22 Patienten eine v-in-v Prozedur in Aorten- oder Mitralklappenposition durchgeführt. Neben der Aufklärung über den Eingriff willigten die Patienten schriftlich zur Datenerhebung und Dokumentation ein.

3.2. Studienablauf und Datenerfassung:

Die prospektive Datenerfassung beinhaltete die präoperativen, interventionellen und postoperativen Daten über einen Zeitraum bis zu zwei Jahren nach dem Eingriff. Die Nachuntersuchungen fanden entweder im Universitären Herzzentrum Hamburg oder in externen Arztpraxen bzw. Kliniken statt und wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zusammengetragen.

3.2.1. Präinterventionelle Daten:

3.2.1.1. Basisuntersuchungen:

- Allgemeinanamnese und Vorerkrankungen
- Erfassung aller kardiovaskulären Erkrankungen und Eingriffe
- Erfassung des implantierten Herzklappenprothesen-Typs sowie der Größe
- Erfassung des BMI
- Erfassung des NYHA-Stadiums
- Laborchemische Nierenretentionswerte
- Risiko-Scores: Logistischer EuroSCORE, STS PROM (Society of Thoracic Surgeons predicted risk of operative mortality)

3.2.1.2. Erweiterte Untersuchungen:

- TTE und TEE zur Erfassung der Herzklappenfunktion, insbesondere des Aortenklappenitiums (transvalvuläre Druckgradienten, Aortenklappenöffnungsfläche, Aortenklappeninsuffizienz, innerer Stent-Durchmesser der Herzklappenprothese und LV-Funktion)
- EKG
- CT zur Evaluation des Gefäßstatus bezüglich des zu wählenden Zugangsweges für die Transkatheter-Klappenimplantation und Evaluation der degenerierten Klappenprothese.

3.2.1.3. Invasive Untersuchungen:

- Herzkatheteruntersuchung zur Evaluation einer koronaren Herzerkrankung

3.2.1.4. Interventionelle Daten:

- Dauer des Eingriffs
- Durchleuchtungszeit
- Verabreichte Menge des Kontrastmittels
- Durchgeführte Ballonvalvuloplastie der nativen Aortenklappe
- Implantierte Klappengröße
- Echokardiographische Beurteilung der Funktion der implantierten Transkatheter-Herzklappe (transvalvuläre Druckgradienten, Aortenklappenöffnungsfläche, Aortenklappeninsuffizienz)

3.2.2. Postinterventionelle Daten:

3.2.2.1. Bei Entlassung:

- Länge des Krankenhausaufenthaltes nach dem Eingriff auf der Intensiv- und Normalstation
- Laborchemische Nierenretentionswerte
- Anzahl der transfundierten Blutprodukte
- EKG
- Echokardiographische Beurteilung der Funktion der implantierten Transkatheter-Herzklappe (transvalvuläre Druckgradienten, Aortenklappenöffnungsfläche, Aortenklappeninsuffizienz)
- Komplikationen im postoperativen Verlauf

3.2.2.2. 30-Tage Follow-up:

- NYHA Stadium
- EKG
- Echokardiographische Beurteilung der Funktion der implantierten Transkatheter-Herzklappe (transvalvuläre Druckgradienten, Aortenklappenöffnungsfläche, Aortenklappeninsuffizienz)
- Komplikationen im postoperativen Verlauf

3.2.2.3. 1-Jahres Follow-up:

- NYHA Stadium
- EKG
- Echokardiographische Beurteilung der Funktion der implantierten Transkatheter-Herzklappe (transvalvuläre Druckgradienten, Aortenklappenöffnungsfläche, Aortenklappeninsuffizienz)

3.3. Erläuterung der Untersuchungsparameter:

Die im Herzzentrum durchgeführten Routineuntersuchungen wurden im Rahmen der Studie dokumentiert und ausgewertet. Ergänzend zu den o.a. Parametern werden im Folgenden einige Klassifikationen erläutert:

- **Logistischer EuroSCORE:**

Mit der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation lässt sich das Mortalitätsrisiko für einen herzchirurgischen Eingriff unter Berücksichtigung der Komorbiditäten errechnen. Dabei wurden die wichtigsten und zuverlässigsten Risikofaktoren zusammengetragen, aus denen das Mortalitätsrisiko ermittelt wird. Entstanden sind sie aus einer Studie von 1995 mit fast 20000 Patienten an 128 europäischen Kliniken [50].

- **Der STS-PROM:**

Der STS-PROM (Predicted operative risk of mortality der Society of Thoracic Surgeons) wurde 2007 publiziert und dient der Einschätzung des Risikos nach einer herzchirurgischen Operation zu versterben. Die erforderlichen Daten sind im Vergleich zum EuroSCORE umfangreicher [51].

- **New York Heart Association Klassifikation:**

Die NYHA Stadien dienen der Einteilung der Herzinsuffizienz in Schweregrade anhand der Beschwerdesymptomatik. Die Patienten werden in 4 Stadien eingeteilt, abhängig von ihrer körperlichen Belastbarkeit.

Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach subjektiven Beschwerden:

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

3.4. Definitionen der Komplikationen nach VARC:

Die Komplikationen für die v-in-v Implantation werden nach den Endpunkten des Valve Academic Research Consortiums eingeteilt [52].

3.4.1. Nierenversagen:

Nach den Risk-Injury-Failure-Loss-End Stage Renal Disease Klassifikation (RIFLE) entspricht Grad 1 einem erhöhten Risiko für ein Nierenversagen mit einem Anstieg des Serumkreatininspiegels um 150-200% oder einem Anstieg von $\geq 0,3\text{mg/dl}$ im Vergleich zum Ausgangswert und innerhalb 72 Stunden postprozedural. Grad 2 bedeutet einen Anstieg des Serumkreatininwertes von 200-300% [52].

3.4.2. Zugangskomplikationen:

Zu den Zugangskomplikationen werden Gefäßkomplikationen wie Stenosen, Perforationen, Rupturen, Hämatome oder Dissektionen gezählt. Die Einteilung erfolgt in zwei Schweregrade.

- Minor: Gefäßkomplikationen, die mehr als zwei, aber weniger als vier Erythrozytenkonzentrate erfordern.

- Major: Gefäßkomplikationen mit Todesfolge, nachfolgend irreversiblen Endorganschäden oder die Notwendigkeit von Bluttransfusionen von mehr als vier Erythrozytenkonzentraten.

3.4.3. Blutungen:

Die Blutungen werden in drei Schweregrade eingeteilt.

- Minor: alle klinisch relevanten Blutungen die nicht als major oder lebensbedrohlich eingeteilt werden.
- Major: Blutungen die eine Bluttransfusion von zwei bis vier Erythrozytenkonzentrate erforderlich machen.
- Lebensbedrohliche Blutung: Blutungen mit einem tödlichen Ausgang oder mehr als vier Erythrozytenkonzentrate erfordern.

3.4.4. Neurologische Ereignisse:

Die Symptome eines Schlaganfalls sind nach ihrem Schweregrad eingeteilt:

- Transitorische ischämische Attacke: die Symptome treten nur begrenzt innerhalb von 24 Stunden auf und verschwinden danach vollständig.
- Minor: die Symptome haben einen modifizierten Ranking Score von weniger als zwei Punkten und wird damit als kleiner Schlaganfall bezeichnet.
- Major: die Symptome haben einen modifizierten Ranking Score von mehr als zwei Punkten und wird als großer Schlaganfall bezeichnet.

3.4.5. Myokardinfarkt:

Hierbei wird der periprozedurale Myokardinfarkt, der innerhalb der ersten 72 Stunden postprozedural auftritt, von einem spontanen Myokardinfarkt, der zu einem späteren Zeitpunkt auftritt, unterschieden.

3.4.6. Mortalität:

Es wird zwischen einer kardiovaskulären Mortalität und einer Gesamtmortalität unterschieden. Zu den kardiovaskulären Ursachen zählen alle Todesfälle die in einem kardiovaskulären Zusammenhang stehen, sowie

in Zusammenhang mit der Implantation stehen und unbekannte Todesursachen.

3.4.7. Sicherheitsendpunkt:

Der 30-Tage Sicherheitsendpunkt tritt bei Auftreten folgender Ereignisse ein:

- Die Prothese muss wegen fehlerhafter Klappenpositionierung oder Funktion durch einen erneuten Eingriff ersetzt werden
- Nierenversagen Grad 3
- Gefäßkomplikationen Grad major
- Schlaganfall Grad major
- Lebensbedrohliche Blutung
- Todesfall jeglicher Art

3.5. Die Valve-in-valve Implantation:

Alle Operationen fanden in einem Hybridoperationssaal statt. Die Eingriffe wurden in Intubationsnarkose von einem interdisziplinären Team aus Herzchirurgen und Kardiologen („Heart Team“) durchgeführt. Die Implantationen erfolgten bei 20 von 22 Patienten über den transapikalen Zugang mit der Edwards Sapien bzw. Edwards Sapien XT Transkatheter-Herzklappe und bei zwei Patienten über den transfemorale Zugang mit einer CoreValve Prothese. Die zu implantierende Klappengröße wurde mit Hilfe des TEEs anhand des inneren Stent-Durchmessers der degenerierten Herzklappen-Prothese ermittelt.

3.5.1 Transapikale valve-in-valve Implantation in Aortenklappenposition:

Für den transapikalen Zugang wurde im 5. oder 6. Interkostalraum eine linkslaterale Minithorakotomie durchgeführt und der Herzbeutel eröffnet. Nach der Platzierung von apikalen Tabaksbeutelnähten und der Punktion derselben wurde ein Draht über den Aortenbogen bis in die Aorta descendens antegrad vorgeschoben und anschließend eine 22-F oder 23-F

Schleuse eingebracht. Eine Ballonvalvuloplastie der degenerierten Prothese wurde nur in einzelnen Fällen bei deutlicher Stenosierung der Aortenklappe durchgeführt. Die Ebene der Angiographie wurde senkrecht zur Herzklappe eingestellt, so dass der Umriss der stenosierten Prothese gut erkennbar war. Unter fluoroskopischer Führung wurde die auf dem Katheter zusammengefaltete Edwards Sapien XT Prothese (Diameter 23, 26 und 29 mm) bis in die degenerierte Prothese vorgeschoben und an richtiger Stelle positioniert. Um den linksventrikulären Auswurf kurzzeitig zu reduzieren, wurde die Implantation der Herzklappenprothese unter ventrikulärer Überstimulation (ventrikuläre Stimulation von 170 bis 200bpm) durchgeführt. Währenddessen wurde der Stent durch eine Ballonvalvuloplastie auf seine ganze Größe mittels eines Valvuloplastieballon erweitert und somit in der insuffizienten Prothese fixiert. Die gleichzeitige Kontrolle der Prothesenfunktion erfolgte mittels TEE sowie Angiographie.

3.5.2. Transapikale valve-in-valve Implantation in Mitralklappenposition:

Der Zugang erfolgte analog der transapikalen Aortenklappenimplantation. Ebenfalls wurde nach der apikalen Herzpunktion ein Führungsdraht eingebracht, der durch die Mitralklappen-Prothese bis in die Pulmonalvene vorgeschoben wurde. Anders als bei der kathetergestützten Aortenklappenimplantation wird für die Mitralklappenimplantation die Prothese in umgekehrter Weise auf den Katheter aufgebracht (siehe Abbildung 7). Unter Durchleuchtung wurde der Ballonkatheter mit der darauf zusammengefalteten Prothese in der degenerierten biologischen Prothese positioniert und unter RVP entfaltet (siehe Abbildung 8).

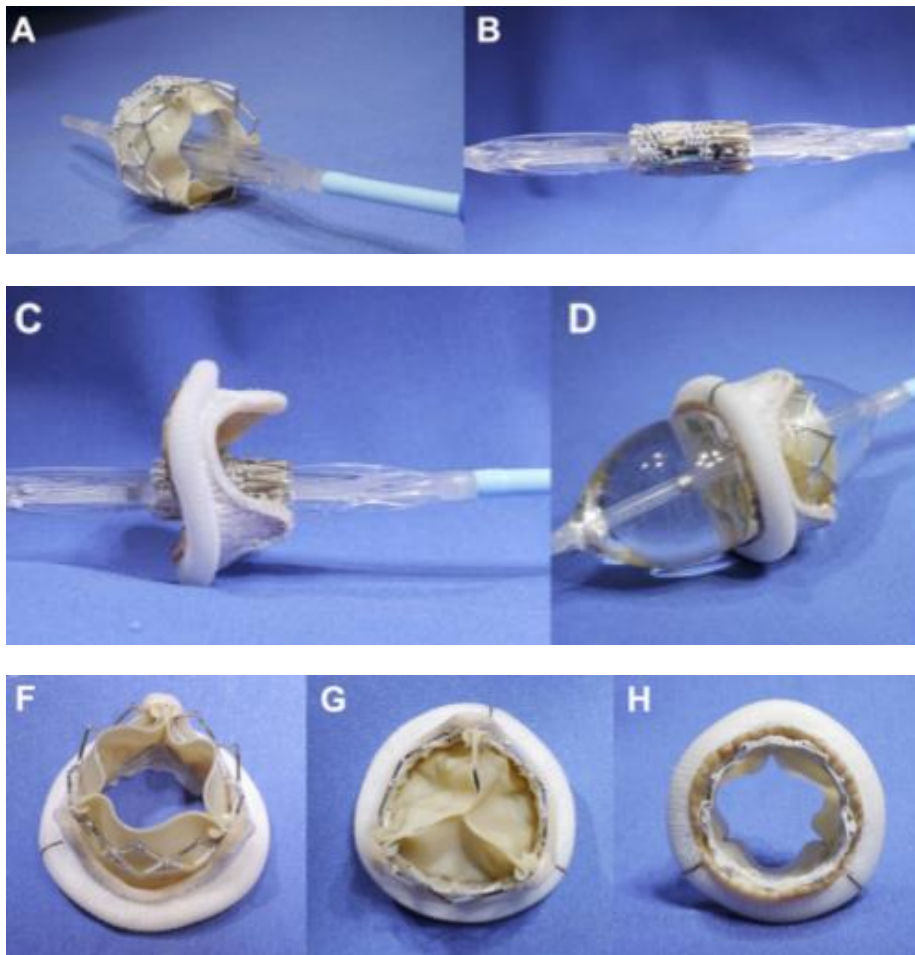


Abbildung 7: Ex-vivo v-in-v Mitralklappenimplantation. A und B: 26mm Edwards Sapien XT Prothese für die Implantation in Mitralklappenposition umgekehrt auf den Katheter aufgebracht (9). C und D: Eine 27mm Carpentier Edwards Prothese in die der Katheter mit der Edwards Sapien Prothese leicht überlappend zum linken Vorhof für eine ausreichende Verankerung positioniert ist und fixiert wird. F – H: Endgültiger Sitz der v-in-v Mitralklappenimplantation ex-vivo [53].

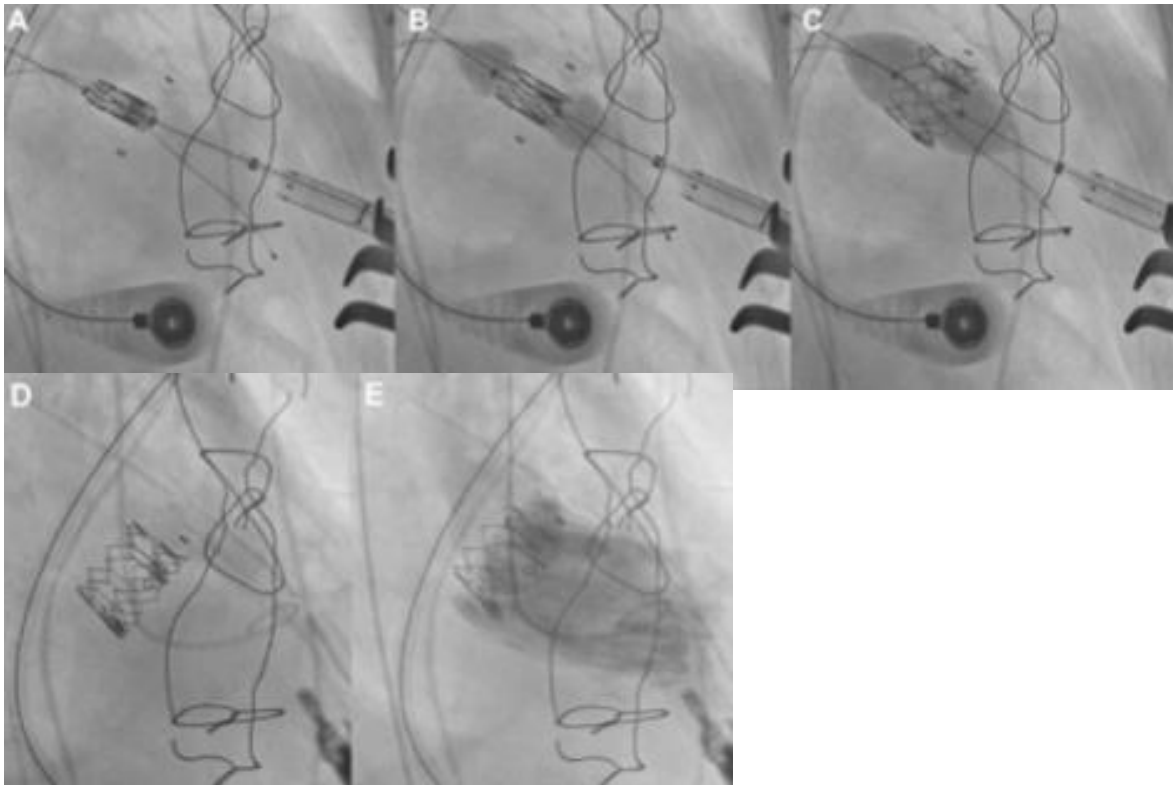


Abbildung 8: Implantation einer 26mm Edwards Sapien XT Prothese in eine 31mm Medtronic Mosaic Prothese in Mitralkappenposition. A: Positionierung der Edwards Sapien Prothese mittels Katheter in der degenerierten Medtronic Mosaic Prothese. B und C: Fixierung der Prothese. D: Endgültiges Ergebnis der v-in-v Implantation. E: Fluoroskopische Funktionskontrolle [53].

3.5.3. Transfemorale valve-in-valve Implantation in Aortenklappenposition:

Für die Implantation wurden die Femoralarterien punktiert, über die die Interventionsschleuse und anschließend der klappentragende Katheter eingebracht werden konnten. Dieser wurde retrograd über die Aorta durch den Aortenbogen in die degenerierte Aortenklappenprothese vorgeschoben, positioniert und unter fluoroskopischer Kontrolle entfaltet. Dies erfolgte bei der selbstexpandierenden CoreValve Prothese ohne ventrikuläre Überstimulation.

4. Ergebnisse:

4.1. Basisparameter

Das Kollektiv der vorliegenden Untersuchung bilden 22 Patienten, bei denen eine v-in-v Implantation in Aortenklappen- oder Mitralklappenposition durchgeführt worden ist. Davon waren 12 Patienten männlich und 10 weiblich. In 15 Fällen wurde eine isolierte v-in-v Implantation in Aortenklappenposition durchgeführt und in fünf Fällen eine v-in-v Implantation in Mitralklappenposition. Bei zwei Patienten erfolgte ein Kombinationseingriff, so dass in einem Fall eine v-in-v Implantation in Aortenklappenposition und zusätzlichen in Mitralklappenposition durchgeführt wurde und im zweiten Fall eine v-in-v Implantation in Mitralklappenposition und einer TAVI in Aortenklappenposition implantiert wurde.

Das Patientenalter lag im Durchschnitt bei $78 \pm 8,8$ Jahren. Der älteste Patient war 88 Jahre und der Jüngste 52 Jahre alt. Der Logistic EuroSCORE lag zwischen 2,6% und 88,9% ($\bar{\emptyset} 31,3\% \pm 19,9\%$) bei einem durchschnittlichen STS-PROM von $12,2\% \pm 8,3\%$ und einem BMI von $24,8\text{Kg/m}^2 \pm 4,6\text{Kg/m}^2$. Bei allen Patienten lag entweder eine symptomatische Stenose, Insuffizienz oder ein kombiniertes Vitium vor. Indikation für den Herzklappenersatz in Aortenklappenposition war in acht Patientenfällen eine primäre Stenose, in drei Fällen eine Stenose mit zusätzlicher Insuffizienz und in vier Patientenfällen eine primäre Aortenklappeninsuffizienz. Bei dem kombinierten Herzklappenersatz handelte es sich in beiden Fällen um eine primäre Mitralklappeninsuffizienz sowie Aortenklappenstenose. Bei dem Mitralklappenersatz lag in allen Patientenfällen eine primäre Mitralklappeninsuffizienz vor, wobei nach dem mittleren Druckgradient bei allen Patienten ebenfalls eine Stenose zu erkennen war. Bei 77% der Patienten lag ein NYHA Stadium von 3 vor. Die linksventrikuläre Auswurfraction lag bei dem Patientenkollektiv zwischen 17% und 70% (Mittelwert 52%), davon hatten 14 Patienten (63,6%) eine erhaltene LV-

Funktion. Bei den Patienten mit degenerierter Aortenklappenprothese war die Insuffizienz geringer ausgeprägt (52% der Patienten mit AI \leq Grad 1) als bei den Patienten mit degenerierter Mitralklappenprothese (85,7% der Patienten mit MI \geq Grad 3-4). Die Aortenklappenöffnungsfläche lag bei $1\text{cm}^2 \pm 0,4\text{cm}^2$, die der Mitralklappen bei $2,25\text{cm}^2 \pm 0,6 \text{cm}^2$. Der maximale Druckgradient lag bei den Aortenklappen zwischen 24-100mmHg, der mittlere bei 11-58mmHg (\emptyset max.: $59,4\text{mmHg} \pm 23\text{mmHg}$ zu mitt.: $33,4\text{mmHg} \pm 13,2\text{mmHg}$) und bei den Mitralklappen zwischen 23-42mmHg bzw. 6-20mmHg (\emptyset max.: $29,4\text{mmHg} \pm 5\text{mmHg}$ zu mitt.: $11,8\text{mmHg} \pm 4,3\text{mmHg}$). Bei 72,8% der Patienten zeigte sich beim EKG ein Sinusrhythmus und bei 13,6% ein Vorhofflimmern sowie in 13,6% ein Herzschrittmacherrhythmus wobei sich bei einem Patient ein zusätzlicher Linksschenkelblock zeigte (siehe Tabelle 1 a-c).

Von 22 Patienten litten 14 (63,6%) an einer KHK, davon waren bei acht Patienten ein Gefäß und bei sieben Patienten drei Gefäße betroffen. Bei 13 Patienten (59%) lag eine arterielle Hypertonie vor, bei sechs Patienten (27,2%) eine COPD, bei fünf Patienten (25%) ein Diabetes mellitus. Unter einer Tumorerkrankung litten bereits vier Patienten (18,1%). Einen Schlaganfall beklagten vier Patienten (18,1%), ein weiterer Patient einen Myokardinfarkt. Ferner wurden bei 11 Patienten (50%) zusätzlich zu dem ersten Herzklappenersatz eine oder mehrere kardiovaskuläre Eingriffe durchgeführt. Bei sechs Patienten (27,2 %) eine ACB-Operation, bei vier Patienten (18,1%) eine PTCA, bei vier Patienten (18,1%) wurde ein Herzschrittmacher implantiert und bei einem eine ACB durchgeführt. Eine terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit lag präoperativ bei einem Patienten vor.

Der Zeitpunkt der Reoperation variierte in diesem Patientenkollektiv zwischen ein bis 20 Jahren nach dem ersten Herzklappenersatz. Durchschnittlich ergab das eine Reoperationsnotwendigkeit für den Aortenklappenersatz von $10,3 \text{ Jahren} \pm 5,5 \text{ Jahren}$ und für den Mitralklappenersatz von $9,5 \text{ Jahren} \pm 3,3 \text{ Jahren}$ ($10 \pm 5 \text{ Jahre}$ für das Gesamtkollektiv, siehe Tabelle 1 a-c).

Tabelle 1 a: Präoperative Basisparameter der Patienten für den Transkatheteraortenklappenersatz.

Patient	Herzklappen- ersatz	Jahre bis Reop.	Alter Jahre	Geschlecht	BMI	Log ES (%)	STS PROM (%)	Krea. (mg/dl)	Druckgradient max. (mmHg)	Druckgradient mitt. (mmHg)	KÖF cm ²	EKG	AI	MI	TI	NYHA- Klassi- fikation	EF (%)	Komorbiditäten
1	AK	19	83	m	29,4	88,9	34,9	6,9	63	32	0,6	SR	mittel- gradig	mittel- gradig	leicht- gradig	4	28	KHK, Z.n. Myokardinfarkt, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Aorto-biiliacalen endovasc. Proth. bei Bradyarrhythmia absoluta
2	AK	20	78	m	21,3	52,0	30,0	1,8	100	54	0,6	HSM	mittel- gradig	leicht- gradig	keine	3	70	COPD, Niereninsuffizienz
3	AK	18	88	m	20,9	41,7	20,4	1,2	51	27	1,4	SR	hoch- gradig	leicht- gradig	leicht- gradig	3	35	KHK, COPD,
4	AK	9	73	m	27,8	48,3	17,2	1,1	22	11	0,9	HSM	leicht- gradig	leicht- gradig	keine	3	17	KHK, COPD, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Heyde-Syndrom
5	AK	18	82	m	22,7	16,2	5,9	1,4	70	44	0,5	HSM	mittel- gradig	NA	NA	3	55	KHK, Diabetes mellitus
6	AK	1	71	m	21,2	8,5	2,2	0,8	91	53	1,1	SR	leicht- gradig	leicht- gradig	leicht- gradig	3	60	Metastasierendes Prostata CA
7	AK	7	85	w	21,5	24,7	5,6	0,6	64	31	0,5	SR	keine	mittel- gradig	hoch- gradig	3	60	Chronische Typ-A- Dissektion
8	AK	4	70	m	34,0	12,4	4,9	1,3	49	27	1,5	SR	hoch- gradig	hoch- gradig	NA	3	60	KHK, COPD, Diabetes mellitus
9	AK	8	80	m	26,7	21,7	5,2	0,9	51	27	2	SR	hoch- gradig	leicht- gradig	leicht- gradig	3	60	KHK, COPD, Z.n. Bronchiektasie
10	AK	10	72	m	25,2	13,0	3,0	1,4	40	22	1,3	SR	hoch- gradig	leicht- gradig	leicht- gradig	2	50	KHK
11	AK	7	82	m	30,9	37,7	5,7	1,3	37	16	0,9	SR	leicht- gradig	leicht- gradig	leicht- gradig	3	45	KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Bradyarrhythmia absoluta

Patient	Herzklappen-ersatz	Jahre bis Reop.	Alter Jahre	Geschlecht	BMI	Log ES (%)	STS PROM (%)	Krea. (mg/dl)	Druckgradient max. (mmHg)	Druckgradient mitt. (mmHg)	KÖF cm ²	EKG	AI	MI	TI	NYHA-Klassifikation	EF (%)	Komorbiditäten
12	AK	7	80	m	24,9	14,4	3,1	1,3	94	58	0,8	NA	leicht-gradig	leicht-gradig	leicht-gradig	2	55	Apoplex, komp. Niereninsuffizienz, Z.n. Transitorische Ischämische Attacke
13	AK	10	76	m	28,4	2,6	2,1	0,8	73	38	0,7	SR	leicht-gradig	leicht-gradig	leicht-gradig	2	55	KHK
14	AK	8	83	w	22,4	47,5	13,2	0,7	63	30	0,9	SR	keine	mittel-gradig	leicht-gradig	3	55	COPD, Diabetes mellitus
15	AK	9	83	w	28,5	30,3	5,6	1,0	24	11	0,7	SR	leicht-gradig	leicht-gradig	leicht-gradig	3	50	KHK
MW	-	10,3	79	-	25,7	30,7	16,2	1,5	59,4	33,4	0,9	-	leicht-gradig	leicht-gradig	leicht-gradig	3	50,3	-
STABW	-	5,5	5,3	-	3,9	21,7	9,1	1,4	23	13,2	0,1	-	-	-	-	0,4	13,4	-

Tabelle 1b :Präoperative Basisparameter der Patienten für den kombinierten Transkatheterherzklappenersatz.

Patient	Herzklappen-ersatz	Jahre bis Reop.	Alter Jahre	Geschlecht	BMI	Log ES (%)	STS PROM (%)	Krea. (mg/dl)	Druckgradient max.(mmHg)	Druckgradient mitt. (mmHg)	KÖF cm ²	EKG	AI	MI	TI	NYHA-Klassifikation	EF (%)	Komorbiditäten
16	MK+AK	6	83	w	22,8	22,3	NA	1,3	MK42 AK 40	MK 15 AK18	3,3/ 1,1	AF	leicht-gradig	hoch-gradig	hoch-gradig	4	50	KHK
17	MK+TAVI	12	86	w	33,9	40,3	NA	0,7	MK23 AK29	MK6 AK17	2,2/ 0,9	AF	leicht-gradig	hoch-gradig	leicht-gradig	3	55	KHK, Apoplex, pulmonaler Hypertonus, Arteria carotis interna - Stenose
MW	-	9	84,5	-	28,3	31,3	-	1	MK32,5 AK34,5	MK10,5 AK17,5	2,7/ 1	-	leicht-gradig	hoch-gradig	mittel-gradig	3,5	52,5	-
STABW	-	3	1,5	-	5,5	9	-	0,3	MK9,5 AK5,5	MK4,5 AK0,5	0,5/ 0,1	-	-	0	1	0.5	2,5	-

Tabelle 1 c: Präoperative Basisparameter der Patienten für den Transkathetermitralklappenersatz.

Patient	Herzklappenersatz	Jahre bis Reop.	Alter Jahre	Geschlecht	BMI	Log ES (%)	STS PROM (%)	Krea. (mg/dl)	Druckgradient max.(mmHg)	Druckgradient mitt. (mmHg)	KÖF cm ²	EKG	AI	MI	TI	NYHA-Klassifikation	EF (%)	Komorbiditäten
18	MK	12	88	w	19,4	48,1	26,8	1,6	26	9	2,5	AF	leichtgradig	hochgradig	mittelgradig	3	55	Z.n. Apoplex, globale Blutung, Mamma CA
19	MK	4	62	w	22,0	48,7	29,4	1,3	24	10	2,4	SR	leichtgradig	hochgradig	mittelgradig	3	60	KHK, Z.n. Apoplex, Kardiopulmonale Reanimation, Interocranielle Blutungen, Refixation AKE, Reoperation AKE, Endokarditis, Enzephalopathie
20	MK	8	52	w	16,6	11,1	9,7	0,7	32	20	1,7	SR	kein	mittelgradig	hochgradig	3	65	Diabetes mellitus
21	MK	11	75	w	22,0	26,6	9,2	1,7	27	8	NA	SR	kein	mittelgradig	leichtgradig	3	60	KHK, Mamma CA, Von Willebrand Syndrom
22	MK	14	84	w	23,7	31,8	9,5	1,3	38	12	1,4	SR	leichtgradig	hochgradig	leichtgradig	3	50	KHK
MW	-	9,8	72,2	-	20,7	33,2	16,9	1,3	29,4	11,8	2	-	leichtgradig	hochgradig	mittelgradig	3	58	-
STABW	-	3,4	13,4	-	2,4	14,1	6,1	0,3	5	4,3	0,4	-	-	-	-	0	5	-

NA*= STS-PROM ist für v-in-v MK und AK Implantationen nicht möglich.

leichtgrade AI/MI= Grad 0,5-1,5, mittelgradige AI/MI= Grad 2-2,5, hochgradige AI/MI= Grad 3-4

Tabelle 2 a: Parameter zu der Art und Größe der Herzklappenprothese, sowie der Transkatheterherzklappe und den Interventionsparametern für den v-in-v Aortenklappenersatz.

Patient	Herzklappe	Art/Größe des Implantats (mm)	Innerer Prothesendurchmesser(mm)	Innerer Durchmesser TEE(mm)	Transkatheterherzklappe	Transkatheterherzklappen-größe	Zugang	Interventionsdauer (min)	Fluoreszenzzeit (min)	Kontrastmittel (ml)
1	AK	St Jude Medical Biocor 23	21	22	ES	23	TA	114,5	7,57	92
2	AK	Medtronic Hancock 21	18,5	18	ES	23	TA	80	5,52	35
3	AK	Medtronic Hancock 23	20,5	19	ES	23	TA	85	12,5	224
4	AK	Medtronic Hancock 25	21,8	21	ES	23	TA	105	5,45	0
5	AK	St Jude Medical Biocor 25	23	NA	ES	23	TA	100	8,23	88
6	AK	Medtronic Hancock 23	20,5	21	ES	23	TA	110	8	242
7	AK	Medtronic Hancock 23	20,5	20	ES	23	TA	79	3,5	91
8	AK	Medtronic Freestyle 27	24	23	ES	26	TA	100	NA	NA
9	AK	Medtronic Hancock 25	21,8	20	ES	23	TA	75	NA	NA
10	AK	Medtronic Mosaic, 25	22,5	22	ES XT	23	TA	70	NA	NA
11	AK	Sorin Pericarbon 25	21	21	ES XT	23	TA	90	5,7	35
12	AK	Sorin Pericarbon 27	23	25	ES XT	26	TA	85	8,7	52
13	AK	Medtronic Mosaic 23	20,5	21	ES	23	TA	200	24	NA
14	AK	Edwards Perimount 21	20	20	CV	26	TF	80	34,5	140
15	AK	Sorin Pericarbon 23	19,0	19	CV	26	TF	70	20	63
MW	-	-	21,2	20,8	-	-	-	96,2	11,9	96,5
STABW	-	-	1,4	1,6	-	-	-	30,9	10,8	38,6

Tabelle 2 b: Parameter zu der Art und Größe der Herzklappenprothese, sowie der Transkatheterherzklappenersatz und den Interventionsparametern für den kombinierten Herzklappenersatz.

Patient	Herzklappe	Art/Größe des Implantats (mm)	Innerer Prothesendurchmesser (mm)	Innerer Durchmesser TEE (mm)	Transkatheterherzklappe	Transkatheterherzklappengröße	Zugang	Interventionsdauer (min)	Fluoreszenzzeit (min)	Kontrastmittel (ml)
16	MK + AK	Carpentier Edwards 27 mitral und 23 aortic	25 / 21	MK 22 AK 20	ES + ES	23+23	TA	115	8,36	176
17	MK + TAVI	Carpentier Edwards 27	25	MK 24 AK 21	ES XT + ES	26+23	TA	120	5,41	260
MW	-	-	25	MK 23 AK20,5	-	-	-	117,5	6,8	218
STABW	-	-	0	MK 1 AK 0,5	-	-	-	2,5	1,4	42

Tabelle 2 c: Parameter zu der Art und Größe der Herzklappenprothese, sowie der Transkatheterherzklappenersatz und den Interventionsparametern für den Mitralklappenersatz.

Patient	Herzklappe	Art/Größe des Implantats (mm)	Innerer Prothesendurchmesser (mm)	Innerer Durchmesser TEE(mm)	Transkatheterherzklappe	Transkatheterherzklappen-größe	Zugang	Interventionsdauer (min)	Fluoreszenzzeit (min)	Kontrastmittel (ml)
18	MK	Carpentier Edwards 27	25	22	ES	23	TA	80	5,09	0
19	MK	Medtronic Hancock 27	24	24	ES XT	26	TA	105	2,1	99
20	MK	St Jude Medical Biocor 27	25	23	ES XT	23	TA	111	23,1	20
21	MK	Medtronic Mosaic 31	28	22	ES XT	26	TA	70	14,1	19
22	MK	Carpentier Edwards 29	27	25	ES XT	26	TA	80	7,24	58
MW	-	-	25,8	23,2	-	-	-	89,2	10,3	39,2
STABW	-	-	1,4	1,1	-	-	-	15,8	7,5	35,3

TA= transapikaler Zugang, TF= transfemoraler Zugang, ES= Edwards Sapien Prothese, ES XT= Edwards Sapien XT Prothese, CV= Core Valve Prothese

4.2. Intraprozedurale Ergebnisse:

4.2.1. Aortenklappenposition:

Für die v-in-v Implantation der Aortenklappenprothesen wurde bei insgesamt 14 Patienten der transapikale Zugang gewählt. Davon wurde in elf Patientenfällen eine Edwards Sapien Prothese (inklusive des kombinierten Herzklappenersatzes) und in drei Fällen eine Edwards Sapien XT Prothese verwendet. Die Implantation einer CoreValve Prothese über den transfemorale Zugang erfolgte in zwei Patientenfällen. Bei neun Patienten wurde eine 23mm und bei einem Patienten eine 26mm Edwards Sapien Prothese verwendet. Des Weiteren wurde in einem Fall eine 26mm, in zwei Fällen eine 23mm Edwards Sapien XT Prothese sowie bei zwei weiteren Patienten eine 26mm CoreValve Prothese implantiert (siehe Tabelle 2 a und b und Abbildung 9).

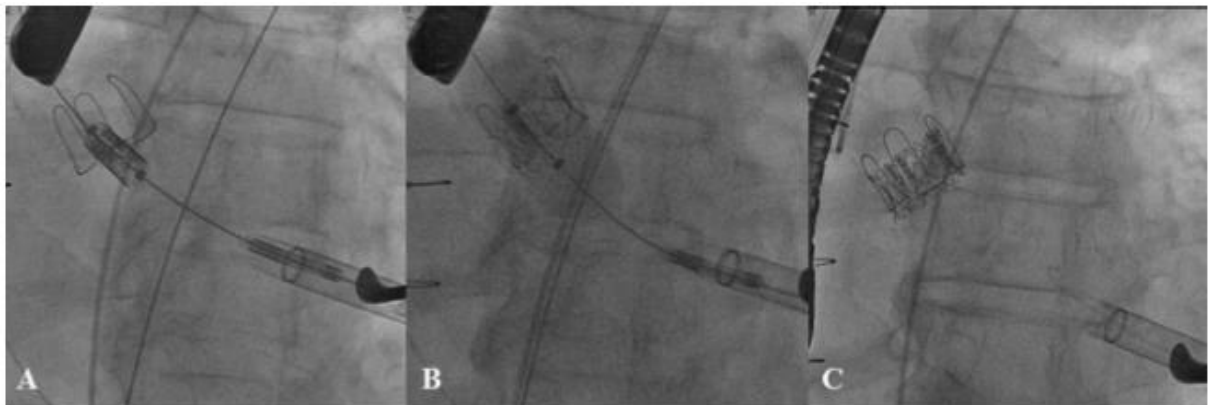


Abbildung 9: Implantation einer 23mm Edwards Sapien in eine degenerierte 23mm St. Jude Biocor Prothese. A: Positionierung, B: Eröffnen der Prothese, C: Reimplantierte Prothese in endgültiger Position [36].

Bei allen Patienten verlief die Implantation in Aortenklappenposition erfolgreich mit einer durchschnittlichen Operationsdauer von 96 ± 30 Minuten. Die Fluoreszenzzeit lag im Schnitt bei 11 ± 10 Minuten mit einer Kontrastmittelgabe von durchschnittlich $96\text{ml} \pm 38\text{ml}$ (siehe Tabelle 2). Bei einem Patienten erfolgte die Implantation ohne die Verwendung von Kontrastmittel durch Orientierung an den röntgendichten Markern der innenliegenden Prothese. Bei drei Patienten (18,7%) erfolgt eine Ballonvalvuloplastie vor Implantation.

4.2.2. Mitralklappenposition:

Im Falle der Mitralkappenreoperation erfolgte bei allen sieben Patienten die Implantation über den transapikalen Zugang. In zwei Fällen (28%) wurde die Edwards Sapien Prothese und in fünf Fällen (72%) die Edwards Sapien XT Prothese implantiert. Dafür verwendete man bei drei Patienten (42,8%) eine 23mm und bei vier Patienten (57,2%) eine 26mm Prothese (siehe Tabelle 2 b und c sowie Abbildung 10).

Die Implantationen der Mitralkappenprothese verliefen bei allen Patienten erfolgreich und dauerten im Schnitt 97,3 Minuten (mit zwei zusätzlichen Aortenklappenimplantationen in zwei Patientenfällen). Die durchschnittliche Durchleuchtungszeit lag bei 9,3 Minuten mit einer Kontrastmittelgabe von 90,3ml (siehe Tabelle 2 b und c). Bei einem Patienten, der ebenfalls mit einer Aortenklappenprothese versorgt wurde, traten Blutungen am Apex auf, die einer chirurgischen Übernähung bedurften. Bei zwei weiteren Patienten (28,5%) musste zur Passage der stenosierte Mitralkappenprothese eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt werden. In einem Patientenfall erfolgte präprozedural eine PTCA und Stentimplantation bei hochgradiger Stenose der rechten Koronararterie.

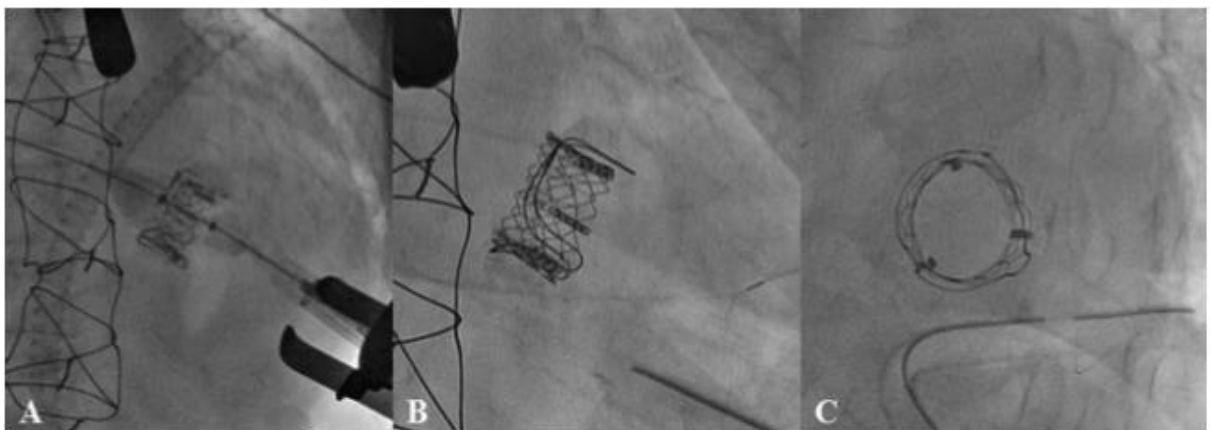


Abbildung 10: Implantation einer 23-mm Edwards Sapien Prothese in eine 27-mm Carpentier Edwards Prothese in Mitralklappenposition. A: Einbringen der Prothese, B&C: Position nach V-in-V Implantation [36].

4.3. Echokardiographische Daten und Laborwerte:

4.3.1. Aortenklappenposition:

Zum Zeitpunkt der Entlassung lag die AKÖF im Schnitt bei $1,3\text{cm}^2$ und verbesserte sich damit im Vergleich zu dem präinterventionellen Durchschnitt um $0,3\text{cm}^2$ ($p=0,12$) (siehe Abbildung 11). Der Druckgradient verbesserte sich signifikant von $59/33\text{mmHg}$ ($n=15$) auf $39/19\text{mmHg}$ ($n=14$) (maximaler Druckgradient $p=0,001$, mittlerer Druckgradient $p=0,013$) (siehe Abbildung 12). Eine leichtgradige AI wurde in fünf Patientenfällen ($33,3\%$) beobachtet (siehe Abbildung 13). Insgesamt lag bei fünf Patienten ($33,3\%$) zum Entlasszeitpunkt ein PPM vor ($\text{PPM}=\text{KÖF} \leq 0,65 \text{cm}^2/\text{m}^2$). Die Werte dieser Patienten lagen zwischen $0,51\text{cm}^2/\text{m}^2$ und $0,65\text{cm}^2/\text{m}^2$. Eine deutliche Verbesserung der NYHA-Werte konnte ebenfalls festgestellt werden (siehe Abbildung 14).

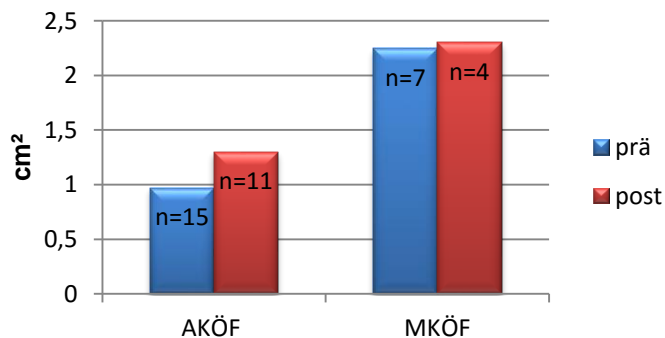


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Klappenöffnungsflächen im prä- und postinterventionellen Vergleich (bei Entlassung) (AKÖF $p=0,12$, MKÖF $p=0,75$).

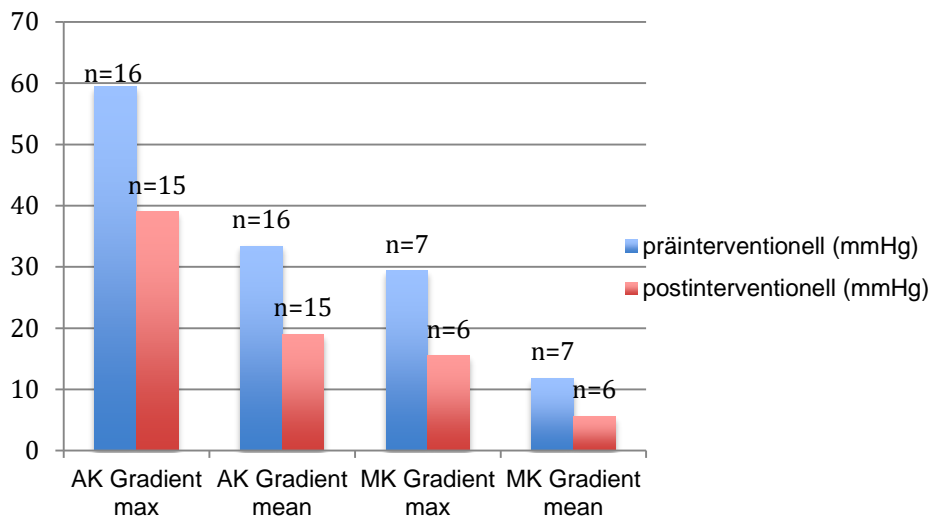


Abbildung 12: Graphische Darstellung der Druckgradienten der Aortenklappen- und Mitralklappen im prä- und postinterventionellen Vergleich. (AK Gradient max p= 0,0017, AK Gradient mean p= 0,005, MK Gradient max p= 0,013, MK Gradient mean p= 0,013)

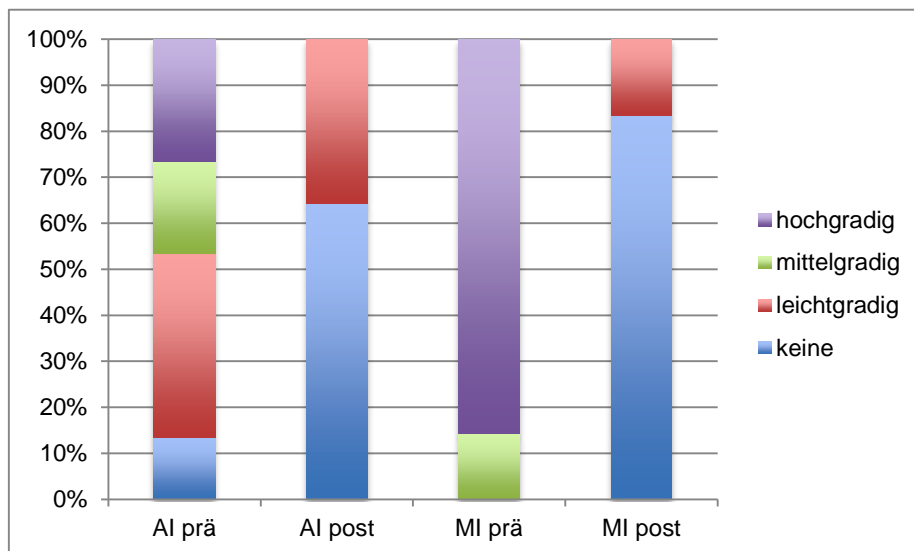


Abbildung 13: Graphische Darstellung der prä- und postinterventionellen Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienzen (Grad 0= keine I, Grad 0,5-1,5= leichtgradige I, Grad 2-2,5= mittelgradige I, Grad 3-4= hochgradige I).

4.3.2. Mitralklappenposition:

Zum Zeitpunkt der Entlassung verbesserte sich die Mitralklappenöffnungsfläche im Schnitt von 2,25cm² auf 2,3cm² (siehe Abbildung 11). Der durchschnittliche Druckgradient sank von 29,4mmHg /

11,8mmHg auf 15,5mmHg / 5,6mmHg (siehe Abbildung 12). Eine leichtgradige MI lag bei einem Patienten vor (25%) (siehe Abbildung 13). Eine PPM (MKÖF $\leq 1,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)[54] konnte bei der Mitralklappenimplantation nicht festgestellt werden. Das NYHA-Stadium verbesserte sich signifikant postoperativ (siehe Abbildung 14). Echokardiographisch zeigte sich ein stabiler Verlauf der Prothesenfunktion im ersten Monat nach der valve-in-valve Implantation.

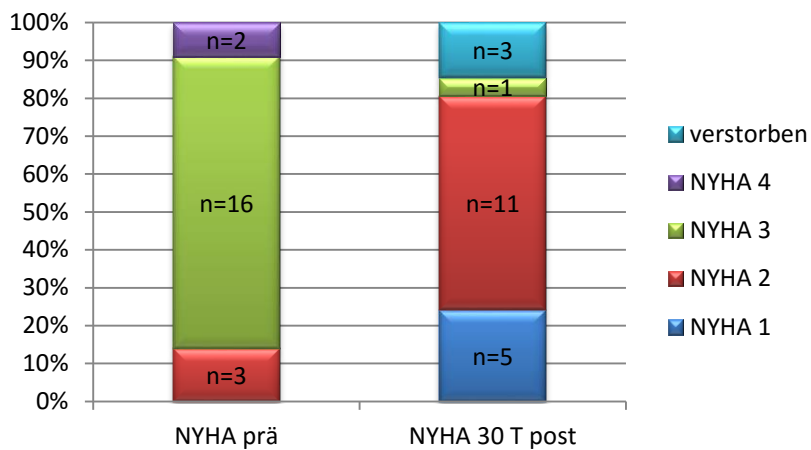


Abbildung 14: Graphische Darstellung der NYHA-Werte präinterventionell und 30 Tage postoperativ im Vergleich

4.4. Klinischer Verlauf und Komplikationen nach VARC:

Insgesamt traten bei 11 Patienten (50%) intraprozedural oder postoperativ Komplikationen auf. Die Beschreibung der Komplikationen entspricht in ihrer Definition den Endpunkten des Valve Academic Research Consortiums (VARC) (siehe Tabelle 3) [52].

4.4.1. Mortalität:

Die 30-Tage-Mortalität lag bei diesem Patientenkollektiv mit drei Patienten bei 13,6%. In allen drei Fällen lag eine kardiovaskuläre Todesursache zugrunde. Ein Patient verstarb an einer bradykarden Herzrhythmusstörungen sechs Tage postoperativ. Der Patient erhielt einen Mitralklappenersatz und war zum Zeitpunkt des Eingriffs 88 Jahre alt (logistischer EuroSCORE von 48,2%). Ein 83-jähriger Patient verstarb acht Tage nach valve-in-valve Implantation in Aortenklappenposition im Rahmen eines kardiogenen Schocks bei einer vorbestehenden Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter Kontraktilität (logistischer EuroSCORE 88,9%). 24 Tage nach einer Mitralklappenimplantation verstarb ein Patient an einer Perikardtamponade nach Ventrikelruptur. Bei allen drei Patienten verlief die Implantation zunächst komplikationslos mit gutem Ergebnis in der TEE-Kontrolle. Die 1-Jahres-Mortalität lag bei 27,7% (siehe Abbildung 15).

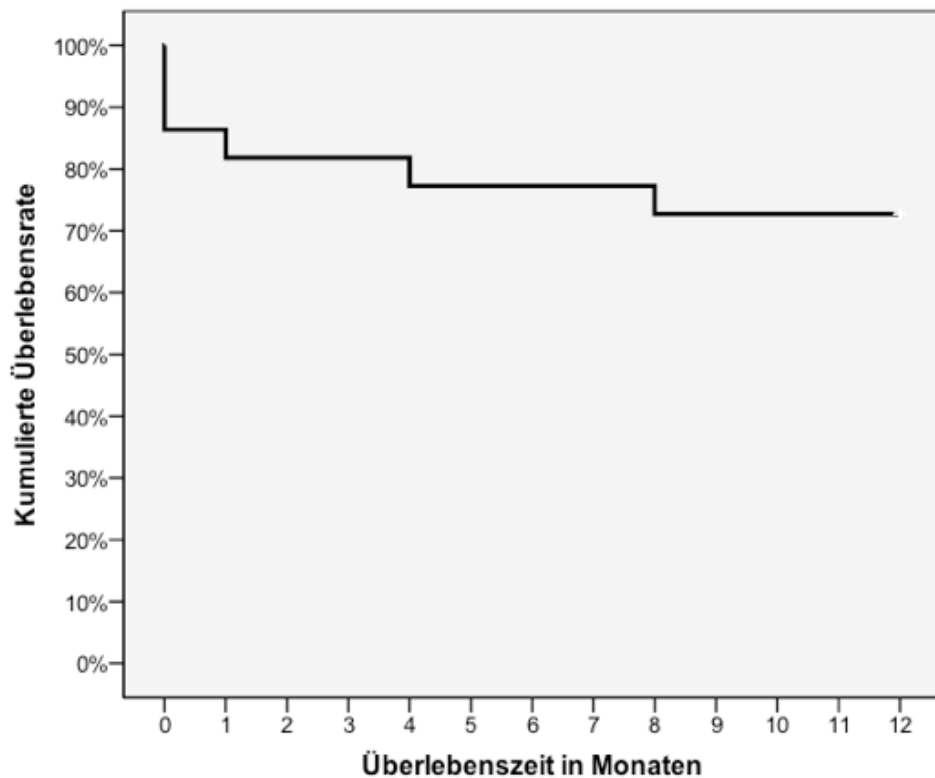


Abbildung 15: Kaplan-Meier Überlebenskurve bis 12 Monate.

4.4.2. Nierenversagen:

Bei insgesamt sechs Patienten (27,2%) trat ein akutes Nierenversagen auf und stellte damit eine der häufigsten Komplikationen im vorliegenden Patientenkollektiv dar. Die Einteilung des Nierenversagens erfolgt nach der Risk-Injury-Failure-Loss-End Stage Renal Disease Klassifikation (RIFLE Klassifikation) [55]. Nach den RIFLE-Kriterien handelte es sich in vier Fällen um eine Niereninsuffizienz Grad 1 („risk“), davon hatten zwei Patienten einen Aortenklappenersatz, ein Patient einen Mitralklappenersatz und ein weiterer einen kombinierten Herzklappenersatz erhalten. In 2 Fällen lag ein Nierenversagen Grad 2 („injury“) vor (siehe Abbildung 16). Beide Patienten erhielten einen Mitralklappenersatz. Der Kreatinin-Wert lag zum Zeitpunkt der Entlassung jedoch wieder unverändert bei 1,4mg/ml (siehe Abbildung 17). Die durchschnittliche Fluoreszenzzeit lag bei den Patienten mit einer Niereninsuffizienz bei 11,3 Minuten mit einer durchschnittlichen Kontrastmittelgabe von 62,2ml. Im Vergleich dazu lag die Fluoreszenzzeit des gesamten Patientenkollektivs bei 11 Minuten und einer Kontrastmittelgabe von 94ml.

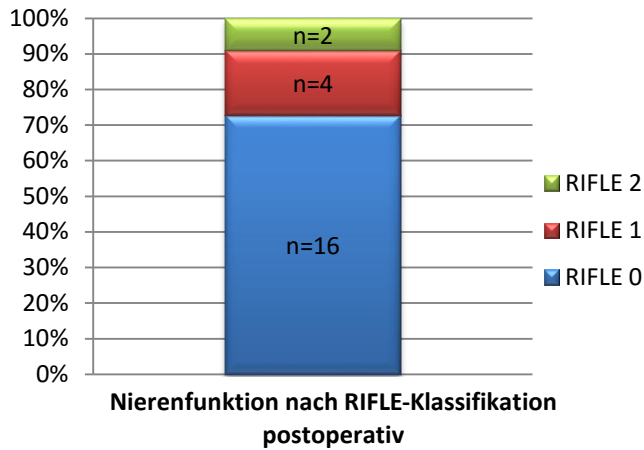


Abbildung 16: Graphische Darstellung der postoperativen Nierenfunktion nach der RIFLE-Klassifikation von Aortenklappen- und Mitralklappenpatienten.

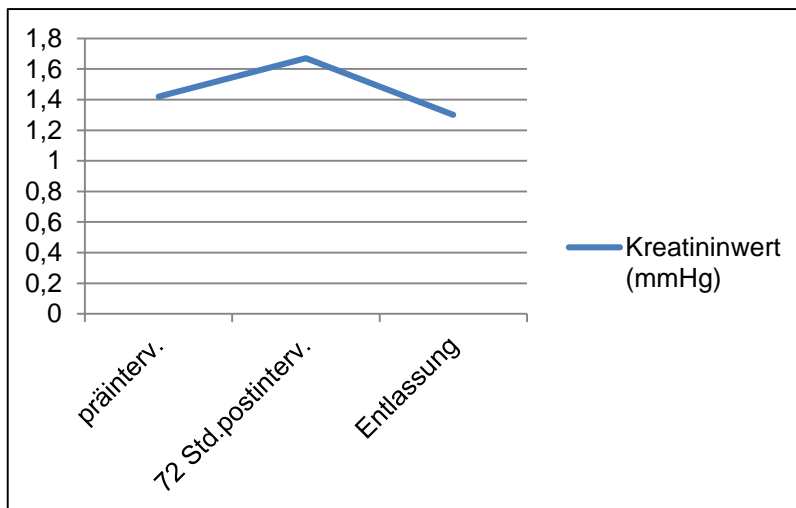


Abbildung 17: Graphische Darstellung des Kreatinin-Wertes aller Patienten im Vergleich. Präinterventionell im Vergleich zum Entlassungszeitpunkt ($p=0,94$).

4.4.3. Zugangskomplikationen:

Insgesamt wurde bei fünf Patienten (22,7%) eine Zugangskomplikation beobachtet. In allen Fällen lag eine major Zugangskomplikation vor. Ventrikuläre Blutungen durch den Zugangsweg traten bei vier Patienten auf. In zwei Fällen musste eine Rethorakotomie wegen eines Hämatothoraxes durchgeführt werden.

4.4.4. Blutung:

Blutungen traten bei sechs (27,2%) Patienten auf. Nach der VARC Einteilung handelte es sich in allen Fällen um lebensbedrohliche Blutungen. Bei vier Patienten trat die Blutung innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ auf, in zwei Fällen nach mehr als 24 Stunden. Ein Patient verstarb an einer Perikardtamponade. Von den betroffenen Patienten erhielten drei einen Aortenklappenersatz, zwei einen Mitralklappenersatz und einer den Ersatz beider Herzklappen, in allen Fällen über den transapikalen Zugang.

4.4.5. Herzschrittmacher-Implantation :

Die Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers wurde bei vier Patienten (18%) gestellt. Bei einem der Patienten erfolgte eine Mitralklappenimplantation und bei drei Patienten eine Aortenklappenimplantation (Medtronic CoreValve n=2, Edwards Sapien XT n=1, Edwards Sapien n=1). Die Indikation umfasste einen kompletten AV-Block (n=1, AK-Position), eine Bradyarrhythmia absoluta (n=1, MK-Position) sowie einen progredienten Linksschenkelblock (n=2, AK-Position).

4.4.6. Neurologische Ereignisse:

Neurologische Ereignisse gab es in dieser Patientengruppe nicht.

4.4.7. Myokardinfarkt:

Myokardinfarkte traten ebenfalls nicht auf.

4.4.8. Sicherheitsendpunkt:

Der kombinierte 30-Tage Sicherheitsendpunkt, der neben allen schwerwiegenden Komplikationen auch die Gesamtmortalität berücksichtigt, wurde in insgesamt sieben Patientenfällen (31,8%) erreicht.

Tabelle 3: Ergebnisse nach den VARC Endpunkten [52].

	AK n=15	MK n=5	Kombinierte Vitien n=2
Mortalität(30 Tage)			
insgesamt	1	2	0
kardiovaskulär	1	2	0
Myokardinfarkt			
spontan	0	0	0
Periprozedural	0	0	0
Neurologische Ereignisse			
	0	0	0
Blutungen			
minor	0	0	0
major	0	0	0
lebensbedrohlich	3	2	1
Akutes Nierenversagen			
Grad 1	2	1	1
Grad 2	0	2	0
Grad 3	0	0	0
Zugangskomplikationen			
minor	0	0	0
major	2	2	1
Permanente SM Implantation			
	3	1	0
30-Tage-Sicherheitsendpunkt			
	4	2	1

4.4.9. Krankenhausaufenthalt:

Der Krankenhausaufenthalt der Patienten dieser Studie betrug durchschnittlich 9,3 Tage (6 bis 19 Tagen), wovon die Patienten durchschnittlich zwei Tage (1 bis 8 Tage) auf der Intensivstation verbrachten. Vier Patienten dieses Kollektivs hatten mit 13-19 Tagen einen überdurchschnittlich langen Krankenhausaufenthalt. Davon wurde ein Patient zwei zusätzlichen PCIs unterzogen, ein weiterer Patient musste wegen einer intraprozedural aufgetretenden Ösophagusperforation behandelt werden.

5. Diskussion:

Auch heute noch stellt die konventionelle operative Therapie den Goldstandard für einen Herzklappenersatz dar. Hierfür liegen bereits gute Langzeitergebnisse vor, die aber auch von erhöhten Komplikations- und Mortalitätsraten bei älteren Patienten berichten. Die Mortalität für eine chirurgische Reoperation liegt in vielen Studien zwischen 2-8%, kann aber durch Risikofaktoren wie vorliegende Komorbiditäten bis auf 30% ansteigen [27]. Aufgrund der positiven mittelfristigen Ergebnisse der TAVI sowie v-in-v Implantationen könnte das v-in-v Verfahren besonders für Patienten mit einem speziellen Risiko-Profil eine Alternative zu einem chirurgischen Herzklappenersatz darstellen, da es eine weniger invasive Therapie mit einer schnelleren Rekonvaleszenzzeit sein kann [45], wie gegenwärtig erfolgversprechende Studien von Greif et al., Eggebrecht et al. und auch Ihlberg et al. zeigen [27, 45, 56, 57].

5.1. Basisparameter:

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie weist mit einem mittleren Alter von $78 \pm 8,8$ Jahren, einem EuroSCORE von $31,3\% \pm 19,9\%$ und einem STS-PROM von $12,2\% \pm 8,3\%$ ein deutliches Hochrisikoprofil auf. Die Indikation für eine Reoperation war in der vorgestellten Untersuchung für die Aortenklappenposition in 10 Fällen eine führende Stenose, in 4 Fällen eine führende Insuffizienz und in 3 Fällen ein kombiniertes Vitium. In Mitralklappenposition lag bei allen Patienten eine primäre Insuffizienz vor. Die Durchführung des v-in-v Verfahrens kann wie bei einer TAVI über den transfemorale, transapikale, transaortale oder axiläre Zugang erfolgen. In 20 von 22 Fällen wurde in dieser Studie der transapikale Zugang gewählt, da dieser einen kurzen Weg mit direktem Zugang darstellt und den gleichzeitigen Ersatz von Aorten- und Mitralklappenprothese ermöglicht.

5.2. Prothesenauswahl:

Die richtige Prothesenauswahl bei der v-in-v Implantation ist ein entscheidender Faktor um eine residuale Stenose zu vermeiden, die bei diesem Verfahren eine mögliche Komplikation darstellt und unzureichende hämodynamische Ergebnisse hervorrufen kann.

5.2.1. Prothesenbauart:

Bei der Auswahl der TAVI Prothesen sind Angaben zu dem Stentdurchmesser der biologischen Herzklappenprothesen von dem inneren Durchmesser zu unterscheiden. Da die Durchmesserangaben nicht einheitlich definiert sind, beschreiben nicht alle Größenangaben der Hersteller den gleichen Durchmesser der Prothese. Die Klappengrößenangaben des Herstellers beziehen sich häufig auf den externen Stentdurchmesser (siehe Abbildung 18) [27]. Der innere Durchmesser beschreibt den Abstand der Oberflächen der Stentinnenseiten und ist damit die Größenangabe der maximal möglichen KÖF nach der Implantation. Der äußere Durchmesser beschreibt die Größe des Stentdurchmessers, berücksichtigt aber nicht die Dicke der Manschette, was durch den externen Durchmesser beschrieben wird [58]. Da der innere Durchmesser der degenerierten Herzklappenprothese zusätzlich aufgrund von z.B. Pannusbildung nicht immer mit den Angaben der Hersteller übereinstimmt, ist eine genaue echokardiographische oder computertomographische Evaluation essentiell (siehe Tabelle 2) [58, 59]. So unterschieden sich die TEE-Messungen z.T. um mehrere Millimeter von den Herstellerangaben. Ebenfalls wichtig für die Prothesenauswahl ist die Art des biologischen Herzklappenersatzes (mit oder ohne Stentgerüst).

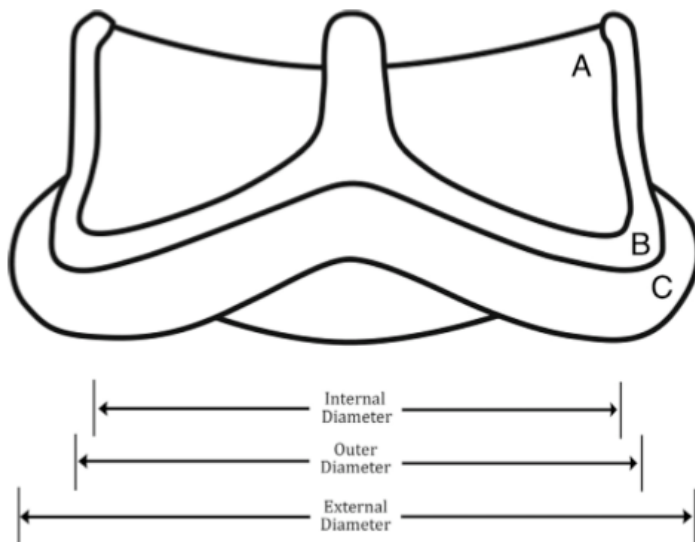


Abbildung 18: Unterschied von innerem , äußerem und externen Durchmesser [40].

Bei unserem Patientenkollektiv wurden zu 75% eine 23mm Edwards Sapien Prothese und zu 25% eine 26mm Edwards Sapien oder CoreValve Prothese in Aortenklappenposition verwendet sowie zu 42,8% eine 23mm und zu 57,2% eine 26mm Edwards Sapien Prothese in Mitralklappenposition (siehe Tabelle 2). In den bisher veröffentlichten Studien haben sich für die Reoperationen ebenfalls die 23mm Edwards Sapien Prothese oder die 26mm CoreValve Prothese als Herzklappenersatz durchgesetzt [45, 60, 61].

Durch den starren Stent der bereits inliegenden Herzklappenprothesen ist im Vergleich zu einer nativen Herzklappe eine Überdimensionierung des Implantates bei einer v-in-v Implantation nur schwer möglich. Eine zu starke Einengung der zweiten Prothese bei Implantation in eine zu kleine Herzklappenprothese kann eine Deformation der Klappentaschen und damit zu transvalvulären Leckagen, einem erhöhten Druckgradienten oder auch zu einem Klappenversagen führen [40, 62]. Eine zu klein gewählte Transkatheter-Prothese hingegen liegt mit der Manschette nicht dicht genug in der ersten Prothese und kann damit paravalvuläre Leckagen verursachen. Die Größe der bereits implantierten Prothese spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle, da ein zu geringer Durchmesser der bestehenden Prothese für die v-in-v Implantation eine Kontraindikation darstellen kann. Die Größe der zu ersetzenden biologischen Prothese sollte mindestens 21mm betragen [36]. Valve-in-valve Implantationen in kleinere Prothesen

(z.B. 19mm) führten meist zu inakzeptablen hämodynamischen Ergebnissen [40]. Zusätzlich ist der Zusammenhang zur Körperoberfläche des Patienten entscheidend, da mit größerer Körperoberfläche ebenfalls eine größere effektive Klappenöffnungsfläche erzielt werden muss, um ein Patienten-Prothesen-Mismatch (s.u.) zu vermeiden [63]. Die CoreValve Prothese wird im Gegensatz zur intraanulär verankerten Edwards Sapien Prothese supraanulär implantiert und kann möglicherweise eine größere KÖF durch den höheren Manschettensitz in kleineren Herzklappenprothesen begünstigen [27, 45, 49]. Die Patientenzahl dieser Studie, die mit einer CoreValve Prothese versorgt worden ist, fällt zu klein aus um diese Annahme zu bestätigen.

Dass das Patienten- und Prothesengröße Mismatch (PPM) häufig auftritt, zeigte eine weitere Untersuchung am Universitären Herzzentrum Hamburg, bei der ein Missverhältnis von Patienten- und Prothesengröße (PPM) von 45% festgestellt wurde [64]. Andere Studien geben hier ebenfalls Inzidenzen von 20-70% in Aortenklappenposition an [54]. Definitionsgemäß ist bei einer PPM die Klappenöffnungsfläche im Verhältnis zur Körperoberfläche zu klein. Eine Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese von $\leq 0,85\text{cm}^2/\text{m}^2$ wird als moderat definiert, $0,65\text{cm}^2/\text{m}^2$ und kleiner als kritisch [54]. Für die Mitralklappenposition sollte die Klappenöffnungsfläche nicht $\leq 1,2\text{cm}^2/\text{m}^2$ ausfallen [54]. Das Ergebnis einer Implantation mit einer verbliebenen kritischen KÖF ist nach zahlreichen Hinweisen mit einem negativen Effekt auf das funktionelle Ergebnis verbunden [54, 65, 66]. Eine kritische KÖF wurde in vorliegender Studie zum Zeitpunkt der Entlassung bei fünf (22,7%) Patienten beobachtet, dabei lagen die Werte zwischen $0,51\text{cm}^2/\text{m}^2$ und $0,65\text{cm}^2/\text{m}^2$, davon wurden alle mit einer Aortenklappenprothese versorgt.

5.3. Implantationsergebnisse:

In dem vorliegenden Patientenkollektiv war bei allen Patienten ein gutes Primärergebnis zu verzeichnen. Anders als bei einer TAVI in eine native Herzklappe ist bei dem v-in-v Verfahren eine vorhergehende Ballonvavuloplastie oft nicht notwendig [36], ist möglicherweise sogar mit einem erhöhten thrombembolischen Risiko verbunden. In dieser Studie wurde eine zusätzliche Ballonvavuloplastie in 5 Patientenfällen (22,7%) aufgrund von massiver Sklerose durchgeführt. Risiko und Nutzen sollten hier

allerdings ausführlich abgewogen und generell ein zurückhaltendes Vorgehen hinsichtlich einer Vordehnung empfohlen werden. Außerdem wird die Ballonvalvuloplastie während einer ventrikulären Überstimulation durchgeführt, die eine zusätzliche Belastung für die Patienten darstellt. Daher nutzte man bei dem vorliegenden Patientenkollektiv die Ballonvalvuloplastie nur in ausgewählten Fällen. Eine Nachdehnung der implantierten Transkatheter-Herzklappe zur vollständigen Prothesenentfaltung muss laut Studien häufiger bei der CoreValve Prothese als bei der Edwards Sapien Prothese durchgeführt werden (16,9% vs. 5,1%)[49]. Da in dieser Studie nur in 2 Fällen eine sich selbst expandierende CoreValve Prothese verwendet wurde, wobei in einem Fall eine Ballonvalvuloplastie stattgefunden hat, ist ein direkter Vergleich mit der Edwards Sapien Prothese nicht repräsentabel.

Eine deutliche Verbesserung der KÖF sowie eine signifikante Verringerung des Druckgradienten in Aortenklappenposition konnte nach der valve-in-valve Implantation festgestellt werden. Die verbliebene Klappeninsuffizienz konnte sowohl in Aorten- als auch in Mitralklappenposition signifikant reduziert werden. Bei der Mitralklappenöffnungsfläche zeigte sich keine deutliche Verbesserung dafür aber eine signifikante Verringerung des Druckgradienten. Dies liegt am ehesten daran, dass es sich bei den Mitralklappenvitien primär um insuffiziente Prothesen handelte. Die KÖF verbesserte sich zum Zeitpunkt der Entlassung im Durchschnitt auf 1,14cm² in Aortenklappenposition und 2,3cm² in Mitralklappenposition (siehe Abbildung 11). Nach der Implantation verringerte sich die Klappenöffnungsfläche bei insgesamt sechs Patienten, dennoch verbesserte sich der Druckgradient der Aortenklappen signifikant auf 31,4/17,4mmHg zum Zeitpunkt der Entlassung (p=0,001/p=0,005), sowie auch der der Mitralklappen (15,5/5,8mmHg => p=0,013/p=0,014) (siehe Abbildung 12). In 66% lag der mittlere Druckgradient bei ≤ 20mmHg bei dem Aortenklappenersatz. Eine Verbesserung des mittleren Druckgradienten auf 10mmHg, wie es bei der TAVI in eine native Herzklappe möglich ist, scheint nach dieser Studie zu urteilen mit dem v-in-v Verfahren schwer erreichbar zu sein [1]. Die Wahrscheinlichkeit eines erhöhten Druckgradienten steigen umso kleiner die Größe der ersten Herzklappe ausfällt.

Zum Zeitpunkt der Entlassung wurde bei sechs Patienten (27,2%) eine Insuffizienz festgestellt. Davon hatten fünf Patienten einen Aortenklappenersatz und ein Patient einen Mitralklappenersatz erhalten. Drei der Aortenklappeninsuffizienzen lagen paravalvulär und zeigten sich nach der Implantation der zweiten Prothese leichtgradig. Bei den anderen 3 Patienten hatte sich die Insuffizienz in Aortenklappenposition von 2 auf 1 und in Mitralklappenposition von 3,5 auf 1 verbessert (siehe Abbildung 13). Nach Eggebrecht et al. waren 98% der Patienten nach der Reoperation frei von Regurgitationen oder sie fielen gering aus [56]. Piazza et al. berichtet von 15% geringen bis moderaten Insuffizienzen, Bapat et al. hingegen von 27% [43, 60]. Um das Risiko eines Rückflusses zu minimieren, muss die Prothesengröße exakt ermittelt werden und die vollständige Entfaltung der Prothese sicher gestellt sein.

Hinsichtlich der klinischen Belastbarkeit im Sinne der NYHA-Klassifikation zeigte sich eine signifikante Besserung 30-Tage nach der valve-in-valve Implantation. Ein NYHA-Stadium von 1-2 lag bei 77% der Patienten vor und ein Stadium von 4 trat nicht mehr auf (siehe Abbildung 14).

5.4. Komplikationen:

Komplikationen traten in diesem Patientenkollektiv insgesamt bei 50% auf. Dazu zählen Nierenversagen, Blutungen, Zugangskomplikationen und die Implantation eines Herzschrittmachers. Bei allen Patienten traten die Komplikationen entweder intraprozedural oder innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff auf. Die erhöhte Inzidenz im Vergleich zu anderen Kollektiven [56] ist hierbei möglicherweise durch das hohe Risikoprofil der Patienten sowie die strenge Definition standardisierter Endpunkte nach VARC bedingt.

5.4.1. Niereninsuffizienz:

In sechs Patientenfällen (27,2%) kam es im frühen postoperativen Verlauf zu einer Nierenfunktionsstörung (siehe Abbildung 16). Ein signifikanter Unterschied der Kreatinin-Werte wurde nur vorläufig innerhalb der ersten 72 Stunden festgestellt ($p=0,03$). Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte sich der Kreatinin-Wert wieder unverändert (1,4mg/dl) (siehe Abbildung 17). Bei den

Patienten mit Aortenklappenersatz lag der Wert mit durchschnittlichen 1,3mg/ml sogar um 0,2mg/ml niedriger als vor dem Eingriff. In anderen Studien über TAVI wird die Häufigkeit einer Nierenfunktionsstörung mit 9%, 11,7% und 19,6% beschrieben [56, 67-69], Unterschiede die z.T. in den verschiedenen Definitionen der Niereninsuffizienz bedingt zu sein scheinen. Eine direkte Assoziation zwischen vermehrter Kontrastmittelgabe und Niereninsuffizienz ergibt sich in unserer Untersuchung möglicherweise aber auch dem kleinen Patientenkollektiv geschuldet nicht.

5.4.2. Blutungen und Zugangskomplikationen:

Lebensbedrohliche Blutungen definiert nach den strengen standardisierten Endpunkten des VARC traten bei 27,2% der Patienten auf (n=6), überwiegend durch zugangsassoziierte Komplikationen bedingt (22,7%, n=5). Die überwiegende Nutzung des transapikalen Zugangswegs in der vorliegenden Untersuchung verhindert einen Vergleich zugangsassoziiertes Komplikationen mit dem transfemorale Vorgehen.

Die Inzidenz von Blutungskomplikationen nach TAVI in der Literatur divergiert, eine Meta-Analyse beschreibt nach TAVI 15,5% lebensbedrohliche Blutungen [70], wobei ein direkter Vergleich solcher Ergebnisse durch verschiedene Definitionen der Endpunkte vor der VARC-Definition sowie unterschiedlicher Risikoprofile erschwert wird. Grundsätzlich treten bei der TAVI im Vergleich zum konventionellen Eingriff seltener starke Blutungen auf (9,3% vs. 19,5%) [3, 71], auch die Größe des Kathetersystems scheint eine Rolle bei der Vermeidung dieser Komplikationen zu spielen [72].

5.4.3. Herzschrittmacher Implantation:

Ein permanenter Herzschrittmacher wurde bei insgesamt vier Patienten (18,1%) implantiert. Dabei bestand die klassische Indikation eines kompletten AV-Blocks nur bei einem Patienten nach valve-in-valve Implantation in AK-Position mit einer Edwards Sapien XT Prothese. Zwei weitere Patienten erhielten ein Schrittmacheraggregat bei progredientem Linksschenkelblock nach Implantation einer CoreValve Prothese in AK-Position, eine relative Indikation zur Schrittmacherimplantation. Das

Auftreten einer Bradyarrhythmie nach MK-Prozedur erscheint pathophysiologisch unabhängig von der valve-in-valve Prozedur zu stehen.

Wenn auch Daten zur Herzschrittmacherimplantation nach valve-in-valve Implantation nicht ausreichend vorliegen, zeigen zahlreiche Veröffentlichungen nach TAVI eine höhere Wahrscheinlichkeit für die selbstexpandierbare CoreValve gegenüber der Edwards Sapien Prothese (25,8% vs. 6,5%)[70, 73-75]. Als Grund wird der tiefere Sitz (supraannulär) der CoreValve Prothese vermutet [76]. Trotz des starren Prothesenrings der inliegenden biologischen Prothese gilt diese Hypothese möglicherweise zumindest in Teilen auch für valve-in-valve Prozeduren, wie sich in unserem Kollektiv zeigt. Eggebrecht et al. berichtet in seiner v-in-v Studie von 11%, in der ebenfalls zu 25% die CoreValve-Prothese verwendet wurde [56]. Andere Publikationen, wie die von Kempfert et al. und auch Webb et al. können dies wiederum nicht bestätigen. Hier musste bei keinem Patienten ein Herzschrittmacher implantiert werden [44, 77]. Im Vergleich zu dem chirurgischen Herzklappenersatz ist die Wahrscheinlichkeit eines AV-Blocks mit nachfolgender HSM Implantation nach einer TAVI grundsätzlich höher (7,3% und 14% vs. 3,4% und 7%)[74, 78].

5.4.4. Kombiniertes Sicherheitsendpunkt:

Nach den VARC Endpunkten wurde der kombinierte Sicherheitsendpunkt in sieben Patientenfällen (31,8%) erreicht (siehe Tabelle 4), was vor allem an den lebensbedrohlichen Blutungen bzw. den major Zugangskomplikationen liegt.

5.4.5. Mortalität:

Die 30-Tage Mortalität der vorliegenden Studie lag bei 13,6% (n=3). Das durchschnittliche Patientenalter lag bei diesen Patienten bei 82,5 Jahren und einem mittleren EuroSCORE von 54,5%. (siehe Abbildung 15). Dabei handelt es sich ausschliesslich um kardiovaskuläre Todesursachen. Die 1-Jahres Mortalität lag bei 27,2% (n=6). Bei fünf der Todesfälle lag eine kardiale Komplikation zugrunde, in einem Fall eine Tumorerkrankung. Zerebrale Todesursachen konnten im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen nicht festgestellt werden (siehe Tabelle 3). Diese nennen die kardialen und auch zerebralen Störungen wie Schlaganfall und

Herzinfarkt als häufigste letale Ursache [44]. In Anbetracht der Ergebnisse dieses Patientenkollektivs lässt sich ein erhöhtes Risiko für Komplikationen und kardiale Todesursachen für die ersten 30 Tage postoperativ feststellen. In der Studie von Greif et al. und auch Bapat et al. wurde hingegen von keinem Todesfall in den ersten 30 Tagen postoperativ berichtet [43, 57]. Weitere Studien berichten von 4,2% und 4,4% [44, 45]. Eggebrecht et al. berichten in seiner Studie über 47 v-in-v Patienten von einer Mortalitätsrate von 17% in den ersten 30 Tagen [56], Dvir et al. berichten aus dem v-in-v Register von 8,4% [49]. Der EuroSCORE lag bei den genannten Studien mit 27-35,4% ähnlich hoch wie in der vorliegenden. Das Mortalitätsrisiko einer Herzklappenreoperation mittels chirurgischen Eingriffs ist in Vergleichsstudien etwa so hoch wie für eine Erstimplantation. Jones et al. berichten von 8,6% [79], ähnliches beschreiben auch andere Studien mit Mortalitätsrisiken zwischen 7,3% bis 10,9% [29, 80-82]. Das Mortalitätsrisiko der vorliegenden Studie ist deutlich höher, da es sich um ein Hochrisikokollektiv mit erheblichen Komorbiditäten handelt, die eine entscheidende Rolle bei der Risikoberechnung spielen. Patienten, die für den operativen Eingriff infrage kommen, haben naturgemäß ein deutlich geringeres Risikoprofil, was sich entsprechend im errechneten Mortalitätsrisiko widerspiegelt. Dies zeigt sich auch deutlich im Durchschnittsalter der oben genannten Studienkollektive (zwischen 54-65 Jahren).

5.4.6. Krankenhausaufenthalt:

Der Krankenhausaufenthalt von durchschnittlichen 9,3 Tagen, wozu zwei Tage auf der Intensivstation zählen, fällt durch das hohe vorliegende Risikoprofil des Patientenkollektivs relativ lang für ein katheterbasiertes Vorgehen aus. Von ähnlichen Erfahrungen berichteten auch andere Studien mit 8 bis 16 Tagen Krankenhausaufenthalt für das v-in-v Verfahren [43, 45, 49, 56, 57, 77]. Vier Patienten dieses Kollektivs hatten bedingt durch Komplikationen mit 13-19 Tagen einen überdurchschnittlich langen Krankenhausaufenthalt. Eine spezielle Nachsorge für Hochrisikopatienten, die einen kritischen Verlauf während des Krankenhausaufenthaltes zeigen, erscheint vor dem Hintergrund der Komplikationen essentiell.

6. Schlussfolgerung:

Mittlerweile hat sich das v-in-v Verfahren als eine alternative Therapieoption bei Patienten mit erhöhtem operativem Risiko und Indikation zum reoperativen Herzklappenersatz bei Degeneration einer biologischen Herzklappenprothese etabliert. Unsere Beobachtungen stützen dieses Vorgehen mit guten Ergebnissen aus der frühen Phase dieser Prozedur bei Hochrisiko-Patienten. Das hier beschriebene Patientenkollektiv hätte wegen des ausgeprägten Risikoprofils einer konventionellen Herzklappenreoperation nicht unterzogen werden können und konnte nur aufgrund des minimal-invasiven Verfahrens therapiert werden. Dazu zählten aus dieser Studie auch zwei jüngere Patienten (52 und 62 Jahre alt). Neben den bekannten Komplikationen der TAVI, wie beispielsweise Zugangskomplikationen, Blutungen und Herzrhythmusstörungen, sei als limitierender Faktor vor allem das Patienten-Prothesen-Mismatch bei v-in-v Implantation in Bioprothesen kleiner Größen zu nennen. Hier bedarf es einer akkuraten präoperativen Planung sowie einer adäquaten postoperativen Überwachung und Nachsorge. In Zukunft muss durch den demographischen Wandel und die vermehrte Xenograft-Implantation mit einem Anstieg der notwendigen Reoperationen gerechnet werden. Daher erscheint es sinnvoll im Rahmen der initialen Operation eine möglichst große Prothese chirurgisch zu implantieren, um so ein gutes hämodynamisches Ergebnis nach valve-in-valve Implantation im Langzeit-Verlauf zu ermöglichen. Nach Erhalt von Langzeit-Daten könnte die v-in-v Implantation dann zukünftig auch für jüngere Patienten mit hohem operativem Risiko eine Therapieoption darstellen, die eine schnellere Rekonvaleszenz möglich macht und ästhetisch durch die minimalen Zugangswege ein gutes Ergebnis erzielen kann.

Einschränkend handelt es sich bei den vorliegenden Daten um eine retrospektive Analyse mit den Limitationen einer fehlenden Kontrollgruppe sowie einer geringen Patientenzahl. Studien mit einem größeren Patientenumfang und langfristigen Nachsorgeuntersuchungen müssen die

derzeitigen guten mittelfristigen Ergebnisse nun zunächst bestätigen, bevor weiterführende Empfehlungen ausgesprochen werden können.

7. Abkürzungsverzeichnis:

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
ACB	Aortocoronare Bypassoperation
ACI	Arteria carotis interna
AKÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AI	Aorteninsuffizienz
AS	Aortenstenose
BAA	Bradyarrhythmia absoluta
BMI	Body Mass Index
BMS	bare metal stent
bpm	beats per minute
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein, gehört zu den Akute-Phase-Proteinen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ES XT	Edwards Sapien XT
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
I	Insuffizienz
ICM	ischämische Kardiomyopathie
KHK	Koronare Herzerkrankung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel
LVOT	Linksventrikulärer Auswurftrakt (left ventricular outflow tract)

LVOT VTI	Beschleunigung der Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt (velocity time integral of the left ventricular outflow tract)
MCV	Medtronic CoreValve
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MKÖF	Mitralklappenöffnungsfläche
MW	Mittelwert
NA	Nicht vorhanden
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Polyethylenterephtalat
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
HSM	Herzschrittmacher
PCI	Perkutane koronar Intervention
PPM	Fehlanpassung der Prothesengröße im Verhältnis zur Körperoberfläche (Patient-prosthesis-mismatch)
RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss-End Stage Renal Disease
RVP	Ventrikuläre Überstimulation (rapid ventricular pacing)
STS PROM	Society of Thoracic Surgeons predicted risk of operative mortality
STABW	Standardabweichung
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation)
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

v-in-v Implantation einer Transkatheter-Herzklappenprothese in einer
Herzklappenprothese (valve in valve)

8. Literaturverzeichnis:

1. Leon MB, S.C., Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators., Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
2. Eitz T, F.D., Kleikamp G, Zittermann A, Horstkotte D, Körfer R., Reoperation of the Aortic Valve in Octogenarians. *Ann Thorac Surg.*, 2006. **82**(4): p. 1385-1390.
3. Craig R. Smith, M.D., Martin B. Leon, M.D., Michael J. Mack, M.D., D. Craig Miller, M.D., Jeffrey W. Moses, M.D., Lars G. Svensson, M.D., Ph.D., E. Murat Tuzcu, M.D., John G. Webb, M.D., Gregory P. Fontana, M.D., Raj R. Makkar, M.D., Mathew Williams, M.D., Todd Dewey, M.D., Samir Kapadia, M.D., Vasilis Babaliaros, M.D., Vinod H. Thourani, M.D., Paul Corso, M.D., Augusto D. Pichard, M.D., Joseph E. Bavaria, M.D., Howard C. Herrmann, M.D., Jodi J. Akin, M.S., William N. Anderson, Ph.D., Duolao Wang, Ph.D., and Stuart J. Pocock, Ph.D., Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2011. **364**(23): p. 21198-21198.
4. Martin B. Leon, M.D., Craig R. Smith, M.D., Michael Mack, M.D., D. Craig Miller, M.D., Jeffrey W. Moses, M.D., Lars G. Svensson, M.D., Ph.D., E. Murat Tuzcu, M.D., John G. Webb, M.D., Gregory P. Fontana, M.D., Raj R. Makkar, M.D., David L. Brown, M.D., Peter C. Block, M.D., Robert A. Guyton, M.D., Augusto D. Pichard, M.D., Joseph E. Bavaria, M.D., Howard C. Herrmann, M.D., Pamela S. Douglas, M.D., John L. Petersen, M.D., Jodi J. Akin, M.S., William N. Anderson, Ph.D., Duolao Wang, Ph.D., and Stuart Pocock, Ph.D. , Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
5. Cribier, A., Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. *Arch Cardiovasc Dis.*, 2012. **105**(3): p. 146-152.
6. Funkat A, B.A., Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Schiller W, Gummert JF, Cremer J, Cardiac Surgery in Germany during 2013: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. **62**(5): p. 380-92.
7. Vahanian A, A.O., Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eu J Cardiothorac Surg.*, 2012. **42**(4): p. 1-44.
8. Glasmacher B, D.M., Medizintechnik life science engineering. Vol. VIII. 2008: Springer.

9. Hoffmann, G.L., Georg; Cremer, Jochen, Verbesserte Haltbarkeit von biologischen Herzklappen Durability of Bioprosthetic Cardiac Valves. Dtsch Arztebl 2008. **105**(8): p. 143-8.
10. Die Behandlung der Herzklappenerkrankung, 2013.
11. <http://www.openpr.de/news/523636/Meilenstein-in-der-Herzklappentechnologie-2-Mio-mechanische-Herzklappen-implantiert.html>. 1.6.2013. 2013.
12. Bottio T, R.G., Thiene G, Nesseris G, Casarotto D, Gerosa G, Hemodynamic and clinical outcomes with the Biocor valve in the aortic position: an 8-year experience. . J Thorac Cardiovasc Surg. , 2004. **127**(6): p. 1616-23.
13. Bortolotti U, M.A., Mossuto E, Mazzaro E, Thiene G, Casarotto D, Porcine valve durability: a comparison between Hancock standard and Hancock II bioprosthesis. . Ann Thorac Surg, 1995. **60**(2): p. 216-20.
14. Rizzoli G, B.T., Thiene G, ToscanoG, Casarotto D, Long-term durability of the Hancock II porcine bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(1): p. 66-74.
15. Brown JM, O.B.S., Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS, Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(1): p. 82-90.
16. I., V., The evolution of bioprosthetic heart valve design and its impact on durability. Cardiovasc Pathol, 2003. **12**(5): p. 277-286.
17. Gummert JF, F.A., Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A, Cardiac Surgery in Germany during 2007: A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. . Thorac Cardiovasc Surg 2008. **56**(6): p. 328-36.
18. Ruel M, C.V., Bedard P, Kulik A, Ressler L, Lam BK, Rubens FD, Goldstein W, Hendry PJ, Masters RG, Mesana TG., Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age. . Circulation, 2007. **116**(11): p. 1294-1300.
19. Cohn LH, C.J.J., DiSesa VJ, Couper GS, Peigh PS, Kowalker W, Allred E., Fifteen-year experience with 1678 Hancock porcine bioprosthetic heart valve replacements. Ann Surg., 1989. **210**(4): p. 435-442.
20. Ruel M, K.A., Rubens FD, Bédard P, Masters RG, Pipe AL, Mesana TG., Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. Eur J Cardiothorac Surg., 2004. **25**(3): p. 364-70.
21. Magilligan DJ Jr, L.J.J., Tilley B, Peterson E., The porcine bioprosthetic valve: twelve years later. J Thorac Cardiovasc Surg., 1985. **89**(4): p. 499-507.
22. Bloomfield P, W.D., Prescott RJ, Miller HC., Twelve-Year Comparison of a Bjork–Shiley Mechanical Heart Valve with Porcine Bioprostheses. N Engl J Med, 1991. **324**(9): p. 573-579.
23. Schoen FJ, L.R., Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. Ann Thorac Surg, 2005. **79**(3): p. 1072-80.

24. Jamieson WR, M.A., Miyagishima RT, Allen P, Burr LH, Tyers GF., Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: clinical performance to seventeen years. *Ann Thorac Surg*, 1995. **60**(4): p. 999-1006.
25. Jamieson WR, R.L., Munro AI, Gerein AN, Burr LH, Miyagishima RT, Janusz MT, Tyers GF, Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups. *Ann Thorac Surg*, 1988. **46**(2): p. 155-62.
26. Jamieson WR, M.R., Burr LH, Lichtenstein SV, Fradet GJ, Janusz MT., Carpentier-Edwards porcine bioprostheses: clinical performance assessed by actual analysis. *J Heart Valve Dis.*, 2000. **9**(4): p. 530-5.
27. Piazza N, B.S., Brockmann G, Hendrick R, Deutsch MA, Opitz A, Mazzitelli D, Tassani-Prell P, Schreiber C, Lange R., Transcatheter Aortic Valve Implantation for Failing Surgical Aortic Bioprosthetic Valve From Concept to Clinical Application and Evaluation (Part 1). *JACC Cardiovasc Interv.*, 2011. **4**(7): p. 721-32.
28. Medizintechnik, I.f.a., In vitro Kalzifizierung biologischer Herzklappenprothesen, 2013.
29. Akins CW, B.M., Daggett WM, Hilgenberg AD, Risk of reoperative valve replacement for failed mitral and aortic bioprostheses. *Ann Thorac Surg.*, 1998. **65**(6): p. 1545-51.
30. Kulik A, B.P., Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, Mesana TG, Ruel M., Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. **30**(3): p. 485-491.
31. Gurvitch R, C.A., Ye J, Wood DA, Willson AB, Toggweiler S, Binder R, Webb JG., Transcatheter valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(21): p. 2196-209.
32. Bortolotti U, M.A., Mazzucco A, Valfré C, Talenti E, Guerra F, Thiene G, Gallucci V., Results of reoperation for primary tissue failure of porcine bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1985. **90**(4): p. 564-9.
33. Vogt PR, B.-L.H., Sidler P, Zünd G, Truniger K, Lachat M, Turina J, Turina MI. and Source, Reoperative surgery for degenerated aortic bioprostheses: predictors for emergency surgery and reoperative mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2000. **17**(2): p. 134-9.
34. Jamieson WR, B.L., Miyagishima RT, Janusz MT, Fradet GJ, Ling H, Lichtenstein SV., Re-operation for bioprosthetic aortic structural failure - risk assessment. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2003. **24**(6): p. 873-8.
35. Tang GH, M.M., David TE, Feindel CM, Scully HE, Borger MA., Effect of prior valve type on mortality in reoperative valve surgery. *Ann Thorac Surg.*, 2007. **83**(3): p. 938-45.
36. Seiffert M, F.O., Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Meinertz T, Reichenspurner H, Treede H. Source, Series of Transcatheter Valve-in-valve Implantations in High-Risk Patients With Degenerated Bioprostheses in Aortic and Mitral Position . *Catheter Cardiovasc Interv.* , 2010. **76**(4): p. 608-15.
37. Cribier A, E.H., Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB., Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*, 2002. **106**(24): p. 3006-3008.
38. J., R.-C., Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol.*, 2011. **9**(1): p. 15-29.

39. Sack, S., Die kathetergestützte Implantation einer Aortenklappenprothese. Hertz, 2009. **34**: p. 357-66.
40. Gurvitch R, C.A., Ye J, Wood DA, Willson AB, Toggweiler S, Binder R, Webb JG., Transcatheter valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves. J AM Coll Cardiol., 2011. **15;58**(21): p. 2196-209.
41. Franke, U.W., Thorsten, Patientenadaptierte chirurgische Therapie von Aortenklappenfehlern, in Dtsch Arztebl 2004. p. 1092-1098.
42. Zylka-Menhorn, V., Aortenklappenstenose: Wie man Herzklappen per Gefäßkatheter „ersetzt“. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108(6)**: **A-265/B-211/C-211**.
43. Bapat V, A.R., Redwood S, Hancock J, Wilson K, Young C, Thomas M., Use of transcatheter heart valves for a valve-in-valve implantation in patients with degenerated aortic bioprosthesis: technical considerations and results. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **144**(6): p. 1372-9.
44. Webb JG, W.D., Ye J, Gurvitch R, Masson JB, Rodés-Cabau J, Osten M, Horlick E, Wendler O, Dumont E, Carere RG, Wijesinghe N, Nietlispach F, Johnson M, Thompson CR, Moss R, Leipsic J, Munt B, Lichtenstein SV, Cheung A, Transcatheter Valve-in-Valve Implantation for Failed Bioprosthetic Heart Valves. Circulation, 2010. **121**(16): p. 1848-1857.
45. Ihlberg L, N.H., Nielsen NE, Rück A, Busund R, Klaarborg KE, Soendergaard L, Harnek J, Miettinen H, Eskola M, Wahba A, Laine M., Early clinical outcome of aortic transcatheter valve-in-valve implantation in the Nordic countries. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **146**(5): p. 1047-54.
46. Walther T, F.V., Dewey T, Kempfert J, Emrich F, Pfannmüller B, Bröske P, Borger MA, Schuler G, Mack M, Mohr FW., Valve-in-a-Valve Concept for Transcatheter Minimally Invasive Repeat Xenograft Implantation. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(1): p. 56-60.
47. Wenaweser P, B.L., Gerckens U, Grube E., Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in degenerated bioprosthesis: the first valve in a valve procedure using the Corevalve Revalving system. Catheter Cardiovasc Interv, 2007. **70**(5): p. 760-764.
48. Walther T, K.J., Borger MA, Fassel J, Falk V, Blumenstein J, Dehdashtian M, Schuler G, Mohr FW., Human minimally invasive off-pump valve-in-a-valve implantation. Ann Thorac Surg., 2008. **85**(3): p. 1072-1073.
49. Dvir D, W.J., Brecker S, Bleiziffer S, Hildick-Smith D, Colombo A, Descoutures F, Hengstenberg C, Moat NE, Bekeredjian R, Napodano M, Testa L, Lefevre T, Guetta V, Nissen H, Hernández JM, Roy D, Teles RC, Segev A, Dumonteil N, Fiorina C, Gotzmann M, Tchetché D, Abdel-Wahab M, De Marco F, Baumbach A, Laborde JC, Kornowski R., Transcatheter Aortic Valve Replacement for Degenerative Bioprosthetic Surgical Valves: results from global valve-in-valve registry. Circulation, 2012. **126**(19): p. 2335-2344.
50. <http://www.euroscore.org/index.ht>. 10.7.2012. 2012.
51. <http://riskcalc.sts.org/STSWebRiskCalc273/>, 10.1.2013.
52. Leon MB, P.N., Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel MA, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJ, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW., Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. Eur Heart J, 2011. **32**(2): p. 205-217.

53. Seiffert M, C.L., Baldus S, Schirmer J, Knap M, Blankenberg S, Reichenspurner H, Treede H., Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Implantation in Patients With Degenerated Bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv.*, 2012. **5**(3): p. 341-9.
54. Pibarot P, D.J., Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact and prevention. *Heart*, 2009. **87**: p. 1022-9.
55. Bellomo R, R.C., Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup., Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 2004. **8**(4): p. 204-12.
56. Eggebrecht H, S.U., Treede H, Boekstegers P, Babin-Ebell J, Ferrari M, Möllmann H, Baumgartner H, Carrel T, Kahlert P, Lange P, Walther T, Erbel R, Mehta RH, Thielmann M., Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Implantation for Degenerated Bioprosthetic Heart Valves. *JACC Cardiovasc Interv.*, 2011. **4**(11): p. 1218-27.
57. Greif M, L.P., Mair H, Becker C, Schmitz C, Steinbeck G, Kupatt C., Transcatheter Edwards Sapien XT valve in valve implantation in degenerated aortic bioprostheses via transfemoral access. *Clin Res Cardiol.*, 2012. **101**(12): p. 993-1001.
58. Mylotte D, L.R., Martucci G, Piazza N., Transcatheter heart valve implantation for failing surgical bioprostheses: technical considerations and evidence for valve-in-valve procedures. *Heart*, 2013. **99**(13): p. 960-7.
59. Kempfert J, V.L.A., Lehmkuhl L, Rastan AJ, Holzhey D, Blumenstein J, Mohr FW, Walther T., **Aortic annulus sizing: echocardiographic versus computed tomography derived measurements in comparison with direct surgical sizing.** *Eu J Cardiothorac Surg.*, 2012. **42**(4): p. 627-633.
60. Piazza N, B.S., Brockmann G, Hendrick R, Deutsch MA, Opitz A, Mazzitelli D, Tassani-Prell P, Schreiber C, Lange R., Transcatheter Aortic Valve Implantation for Failing Surgical Aortic Bioprosthetic Valve From Concept to Clinical Application and Evaluation (Part 2) . *JACC Cardiovasc Interv.*, 2011. **4**(7): p. 733-42.
61. Martinez CA, S.V., O'Neill BP, Alfonso CE, Bilsker MS, Martinez Clark P, Williams D, Cohen MG, Heldman AW, O'Neill WW., Management of paravalvular regurgitation after Edwards SAPIEN transcatheter aortic valve replacement: management of paravalvular regurgitation after TAVR. *Cathet Cardiovasc Interv*, 2013. **82**(2): p. 300-11.
62. Zegdi R, A.P., Berrebi A, Fabiani JN, Blanchard D, Lafont A, Cholley B, Zegdi R, Lafont A, Fabiani JN., Valve-in-a-valve implantation: a word of caution. *Ann Thorac Surg.*, 2009. **87**(1): p. 347.
63. Seiffert M, C.L., Baldus S, Knap M, Schirmer J, Franzen O, Koschyk D, Meinertz T, Reichenspurner H, Treede H., Impact of patient–prosthesis mismatch after transcatheter aortic valve-in-valve implantation in degenerated bioprostheses . *T Thorac Cardiovasc Surg.*, 2012. **143**(3): p. 617-624.
64. Seiffert M, C.L., Baldus S, Knap M, Schirmer J, Franzen O, Koschyk D, Meinertz T, Reichenspurner H, Treede H., Impact of patient-prosthesis mismatch after transcatheter aortic valve-in-valve implantation in degenerated bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. **143**(3): p. 617-24.

65. Dumesnil JG, P.P., Prosthesis-patient mismatch: an update. *Curr Cardiol Rep.*, 2011. **13**(3): p. 250-7.
66. Pibarot P, D.J., Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart*, 2006. **92**(8): p. 1022-9.
67. Bagur R, W.J., Nietlispach F, Dumont E, De Larochelière R, Doyle D, Masson JB, Gutiérrez MJ, Clavel MA, Bertrand OF, Pibarot P, Rodés-Cabau J., Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 2010. **31**(7): p. 865-74.
68. Elhmidi Y, B.S., Piazza N, Hutter A, Opitz A, Hettich I, Kornek M, Ruge H, Brockmann G, Mazzitelli D, Lange R. and A. information, Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*, 2011. **161**(4): p. 735-9.
69. Barbash IM, B.-D.I., Dvir D, Maluenda G, Xue Z, Torguson R, Satler LF, Pichard AD, Waksman R., Incidence and predictors of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J*, 2012. **163**(6): p. 1031-6.
70. Généreux P, H.S., Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, Smith C, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB., Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **59**(25): p. 2317-26.
71. Christine, V., Methodenvergleich zur Implantation einer Aortenklappe: Schwere Blutungen beim Ersatz per Katheter seltener, in *Dtsch Arztebl* 2011. p. 22-57.
72. Seiffert M, S.R., Conradi L, Diemert P, Schirmer J, Koschyk D, Linder M, Kersten JF, Grosser A, Wilde S, Blankenberg S, Reichenspurner H, Baldus S, Treede H., Predictors and outcomes after transcatheter aortic valve implantation using different approaches according to the valve academic research consortium definitions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013. **82**(4): p. 640-52.
73. Erkapic D, D.R.S., Kelava A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Hohnloser SH., Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Elektrophysiol*, 2012. **23**(4): p. 391-7.
74. Bates MG, M.I., Fazal IA, Turley AJ., Postoperative permanent pacemaker implantation in patients undergoing trans-catheter aortic valve implantation: what is the incidence and are there any predicting factors? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011. **12**(2): p. 243-53.
75. Jilaihawi H, C.T., Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR., Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic-Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 2012. **80**(1): p. 128-138.
76. Muñoz-García AJ, H.-G.J., Jiménez-Navarro MF, Alonso-Briales JH, Domínguez-Franco AJ, Fernández-Pastor J, Peña Hernández J, Barrera Cordero A, Alzueta Rodríguez J, de Teresa-Galván E., Factors predicting and having an impact on the need for a permanent pacemaker after CoreValve prosthesis implantation using the new Accutrak delivery catheter system. *JACC Cardiovasc Interv.*, 2012. **5**(5): p. 533-9.

77. Kempfert J, V.L.A., Linke A, Borger MA, Rastan A, Mukherjee C, Ender J, Schuler G, Mohr FW, Walther T. and Transapical off-pump valve-in-valve implantation in patients with degenerated aortic xenografts. *Ann Thorac Surg*, 2010. **89**(6): p. 1934-1941.
78. Bagur R, R.-C.J., Gurvitch R, Dumont É, Velianou JL, Manazzoni J, Toggweiler S, Cheung A, Ye J, Natarajan MK, Bainey KR, DeLarochellière R, Doyle D, Pibarot P, Voisine P, Côté M, Philippon F, Webb JG., Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. *JACC Cardiovasc Interv.*, 2012. **5**(5): p. 540-51.
79. Jones JM, O.k.H., Gladstone DJ, Sarsam MA, Campalani G, MacGowan SW, Cleland J, Cran GW., Repeat heart valve surgery: Risk factors for operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* , 2001. **122**(5): p. 913-8.
80. Lytle BW, C.D., Taylor PC, Gill CC, Goormastic M, Golding LR, Stewart RW, Loop FD., Reoperations for valve surgery: perioperative mortality and determinants of risk for 1000 patients, 1958-1984. *Ann Thorac Surg.*, 1986. **42**(6): p. 632-43.
81. Pansini S, O.G., Forsennati PG, Serpieri G, Zattera G, Casabona R, et al., Reoperations on heart valve prostheses: an analysis of operative risks and late results. *Ann Thorac Surg.*, 1990. **50**: p. 590-96.
82. Tyers GF, J.W., Munro AI, Germann E, Burr LH, Miyagishima RT, Ling H., Reoperation in biological and mechanical valve populations: fate of the reoperative patient. *Ann Thorac Surg*, 1995. **60**(2): p. 464-8.

9. Abbildungsverzeichnis:

1. Funkat A, B.A., Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Schiller W, Gummert JF, Cremer J, Cardiac Surgery in Germany during 2013: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. 62(5): p. 380-92.
2. St. Jude Medical (28.3.2011), Meilenstein in der Herzklappentechnologie- 2 Mio. mechanische Herzklappen implantiert, URL: <http://www.openpr.de/news/523636/Meilenstein-in-der-Herzklappentechnologie-2-Mio-mechanische-Herzklappen-implantiert.html> (Stand: 1.6.2013).
3. Piazza N, B.S., Brockmann G, Hendrick R, Deutsch MA, Opitz A, Mazzitelli D, Tassani-Prell P, Schreiber C, Lange R., *Transcatheter Aortic Valve Implantation for Failing Surgical Aortic Bioprosthetic Valve From Concept to Clinical Application and Evaluation (Part 1)*. *JACC Cardiovasc Interv.*, 2011. 4(7): p. 721-32.
4. Applied Medical Engineering, Institut für Angewandte Medizintechnik, in: In vitro Kalzifizierung biologischer Herzklappenprothesen, URL: <http://www.ame.hia.rwth-aachen.de/?id=76> (Stand: 20.5.2013).
5. Funkat A, B.A., Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Schiller W, Gummert JF, Cremer J, Cardiac Surgery in Germany during 2013: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. 62(5): p. 380-92.
6. Gurvitch R, Cheung A, Ye J, Wood DA, Willson AB, Toggweiler S, Binder R, Transcatheter valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves. *J AM Coll Cardiol.*, 2011. 58(21): p. 2196-209.
7. Seiffert M, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Knap M, Blankenberg S, Reichenspurner H, Treede H., Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Implantation in Patients With Degenerated Bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012. 5(3): p. 341-9.

8. Seiffert M, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Knap M, Blankenberg S, Reichenspurner H, Treede H., Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Implantation in Patients With Degenerated Bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012. 5(3): p. 341-9.
9. Seiffert M, Franzen O, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Meinertz T, Reichenspurner H, Treede H., Series of Transcatheter Valve-in-valve Implantations in High-Risk Patients With Degenerated Bioprostheses in Aortic and Mitral Position . *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010. 76(4): p. 608-615.
10. Seiffert M, Franzen O, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Meinertz T, Reichenspurner H, Treede H., Series of Transcatheter Valve-in-valve Implantations in High-Risk Patients With Degenerated Bioprostheses in Aortic and Mitral Position . *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010. 76(4): p. 608-615.
11. Graphische Darstellung der Klappenöffnungsflächen im prä- und postinterventionellen Vergleich (bei Entlassung).
12. Graphische Darstellung der Druckgradienten der Aortenklappen- und Mitralklappen im prä- und postinterventionellen Vergleich.
13. Graphische Darstellung der prä- und postinterventionellen Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienzen.
14. Graphische Darstellung der NYHA-Werte präinterventionell und 30 Tage postoperativ im Vergleich.
15. Kaplan-Meier Überlebenskurve bis 12 Monate.
16. Graphische Darstellung der postoperativen Nierenfunktion nach der RIFLE-Klassifikation von Aortenklappen- und Mitralklappenpatienten.
17. Graphische Darstellung des Kreatininwertes aller Patienten im Vergleich. Präinterventionell im Vergleich zum Entlassungszeitpunkt.
18. Eggebrecht H, Schäfer U, Treede H, Boekstegers P, Babin-Ebell J, Ferrari M, Möllmann H, Baumgartner H, Carrel T, Kahlert P, Lange P, Walther T, Erbel R, Mehta RH, Thielmann M., Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Implantation for Degenerated Bioprosthetic Heart Valves . *JACC: Cardiovasc Interv.* 2011. 4(11): p. 1218-27.

10. Tabellenverzeichnis:

1. Präoperative Basisparameter der Patienten für den Transkatheteraortenklappenersatz (a-c).
2. Parameter zu der Art und Größe der Herzklappenprothese, sowie der Transkatheterherzklappenersatz und den Interventionsparametern für den kombinierten Herzklappenersatz (a-c).
3. Ergebnisse nach den VARC Endpunkte.

11. Danksagung:

Zuerst gilt mein Dank meinen Eltern, die mich auf meinem bisherigen Lebens- und Ausbildungsweg immer unterstützt haben.

Bei Herrn Prof.Dr.Dr.Reichenspurner möchte ich mich für die Überlassung des Themas an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie bedanken.

Bei Herrn Prof.Dr.Treede bedanke ich mich für die freundliche und geduldige Betreuung der Arbeit.

Für die hilfreiche Unterstützung bei der Datenauswertung, sowie wertvollen Anregungen zur Dateninterpretation und stets freundlichen Betreuung möchte ich mich bei Dr. Moritz Seiffert bedanken.

12. Lebenslauf:

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

13. Eidesstattliche Versicherung:

Hiermit versichere ich ausdrücklich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: