

Universität zu Lübeck
Sektion Medizin
Vorsitzender der Promotionskommission: Prof. Dr. med. Karl Klotz

**In-vitro-Untersuchung
zu Thrombosierungsmustern an biologischen
ballonexpandierenden Transkatheter-
Aortenklappenprothesen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -



vorgelegt von

Sherazade Luise Haban-Rackebrandt
aus Bremen

Lübeck
2022

1. Berichterstatter/-in:

Prof. Dr. med. Doreen Richardt

2. Berichterstatter/-in:

Prof. Dr. med. Kyoung-Ryul Julian Chun

Tag der mündlichen Prüfung:

17.11.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

17.11.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Allgemeine Vorbemerkungen	7
1.2. Anatomie der Aortenklappe und des Ausflußtraktes	10
1.3. Aortenklappenstenose	11
1.4. Therapie der Aortenklappenstenose	13
1.4.1. Mechanische Klappenprothesen	16
1.4.2. Biologische Klappenprothesen	18
1.4.3. Kathetergestützte Aortenklappenimplantation: TAVI	19
1.5. Thrombogenität der Transkatheterklappenprothesen	24
1.6. Zielsetzung und Aufgabenstellung	27
2. Material und Methoden	28
2.1. Versuchsaufbau	28
2.2. Untersuchte Herzklappen	31
2.2.1. Edwards SAPIEN XT™	32
2.2.2. Edwards SAPIEN 3™	32
2.3. Biotechnologische und biochemische Grundlagen	33
2.3.1. Blut	33
2.3.2. Milch	34
2.3.3. Milchgerinnungsenzym	36
2.3.4. Gerinnungsreaktion	37
2.3.4.1. Blutgerinnung	37
2.3.4.2. Milchgerinnung	39
2.3.4.3. Vergleichbarkeit der Blut- und Milchgerinnung	41
2.4. Versuchsdurchführung	42
2.5. Auswertung	43
2.5.1. Ergebnisdokumentation	44
2.5.2. Statistik	45
3. Ergebnisse	46
3.1. Edwards SAPIEN XT™ 23	47
3.2. Edwards SAPIEN XT™ 26	47
3.3. Edwards SAPIEN 3™ 23	48

3.4. Edwards SAPIEN 3™ 26	48
3.5. Vergleich der Transkatheterklappenprothesen	49
4. Diskussion	54
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	64
7. Publikation	75
8. Anhang	76
8.1. Abbildungsverzeichnis	76
8.2. Tabellenverzeichnis	78
8.3. Ergebnisdaten	79
8.4. Bildanhang	84
8.4.1. Edwards SAPIEN XT™ 23	84
8.4.2. Edwards SAPIEN XT™ 26	85
8.4.3. Edwards SAPIEN 3™ 23	86
8.4.4. Edwards SAPIEN 3™ 26	87
9. Danksagungen	89

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosin-Diphosphat
AKE	Aortenklappenersatz
ASS	Acetylsalicylsäure
CE	Conformité Européene
CT	Computertomographie
DAPT	Doppelte plättchenhemmende Therapie (Dual Antiplatelet Therapy)
EACTS	Europäische Vereinigung für Herz- und Thoraxchirurgie
ESC	Europäischen Gesellschaft für Kardiologie
Faktor I	Fibrinogen
Faktor II	Prothrombin
Faktor III	Gewebethromboplasmin
Faktor IV	Kalzium
Faktor V	Proaccelerin
Faktor VII	Prokonvertin
Faktor VIII	antihämophiles Globulin A
Faktor IX	antihämophiles Globulin B, Christmas Faktor
Faktor X	Thrombokinase, Stuart Power Faktor
Faktor XI	Plasmathromboplasmin, Rosenthal Faktor
Faktor XII	Hageman Faktor
Faktor XIII	Fibrinstabilisierender Faktor
HALT	Thrombusbedingte Segelverdickung (Hypo-Attenuated Leaflet Thickening)
HR	Hazard Ratio
IMCU	International Milk-Clotting Unit
KI	Konfidenzintervall
KL	Kommissur links
KÖF	Klappenöffnungsfläche
KR	Kommissur rechts
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAK	Neue Orale Antikoagulantien
OAK	Orale Antikoagulation
PET	Polyethylenterephthalat
PROM	Mortalitätsrisiko (Predicted Risk of Mortality)
PVL	Paravalvuläre Leckagen
S	Sinus
SAPT	Einfache plättchenhemmende Therapie (Single Antiplatelet Therapy)
SAVR	Konventioneller offen chirurgischer Aortenklappenersatz (Surgical Aortic Valve Replacement)

SLT	Subklinische Klappenthrombose (Subclinical Leaflet Thrombosis)
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation)
TIA	Transitorisch ischämische Attake
TKT	Transkatheter-Klappenthrombose
THV	Transkatheterklappenprothese (Transcatheter Heart Valve)
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
vWF	Von-Willebrand-Faktor
vWR	Von-Willebrand-Rezeptoren
W	Wand

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Vorbemerkungen

Die häufigste Todesursache der letzten Jahre in Deutschland ist, laut dem statistischen Bundesamt, auf Herz-/Kreislaferkrankungen zurückzuführen (1). Hierzu gehören auch die Herzklappenvitien, wie beispielsweise die Aortenklappenstenose. Sie stellt die häufigste primäre Herzklappenerkrankung dar. Diese physiologische senile Kalzifizierung der Klappentaschen und des Klappenrings an der Aortenklappe führen zu einem, vor allem für die stetig älter werdende Bevölkerung, charakteristischen Krankheitsbild mit steigender Inzidenz (2, 3).

Als Therapie wird ein offen chirurgischer Aortenklappenersatz (Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR) oder eine weniger invasive Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) empfohlen. Bei der TAVI wird die zu implantierende, zusammengefaltete Aortenklappenprothese mittels Katheter-technik, zum Beispiel über die Arteria femoralis oder die Herzspitze, eingebracht und an der Aortenwurzel, auf der Klappenebene entfaltet. Die TAVI hat sich in den letzten zehn Jahren zur dominierenden Therapieform, vor allem für ältere Patient:innen mit schwerer Aortenklappenstenose und einem hohen operativen Risiko etabliert (4). Diese Therapieform wird in jüngster Zeit zunehmend auch bei Patient:innen mit mittlerem und geringerem operativem Risiko eingesetzt (5).

Insgesamt wurden in Deutschland im Jahr 2020 92.809 Operationen am Herzen durchgeführt. Der isolierte Aortenklappenersatz (AKE) bzw. die isolierte TAVI stellen mit einer Fallzahl von 23.750 einen Großteil der Interventionen am Herzen dar. Hiervon wurden 8.049 offen chirurgische und 15.701 Transkatheter-Aortenklappenimplantationen durchgeführt (2). Seitdem im Jahr 2002 das weltweit erste TAVI-Verfahren angewandt wurde, übersteigen die Fallzahlen in Deutschland, wie in Abbildung 1 zu sehen, seit 2017 die Zahl der konventionellen Aortenklappenersatzoperationen (2, 6).

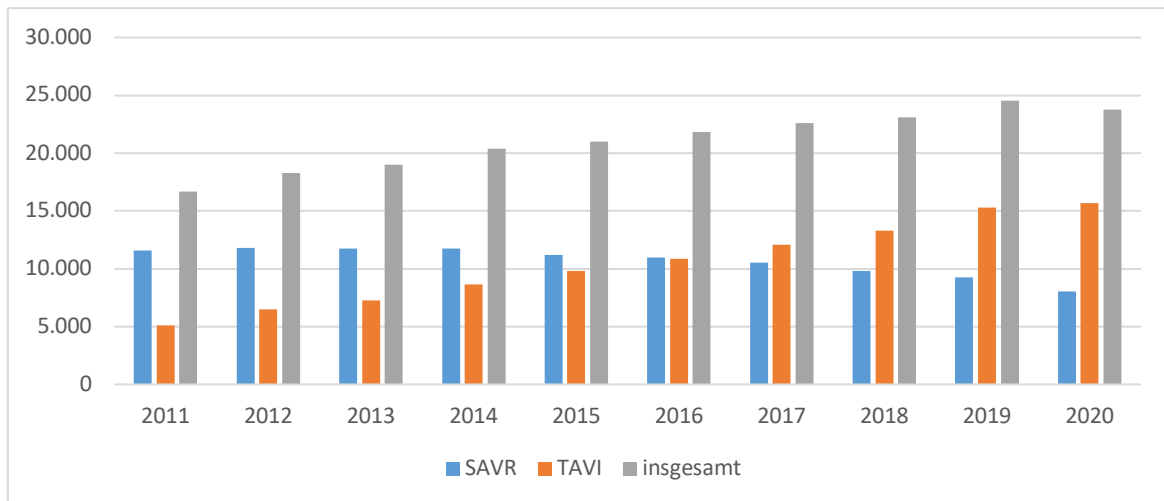


Abbildung 1: Konventioneller offen chirurgischer Aortenklappenersatz (Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR) und minimalinvasive Transkatheter-Aortenklappenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) in Deutschland für die Jahre 2011 bis 2020. Eigene Darstellung auf Basis der German Heart Surgery Reports. Grafik: S. Haban-Rackebrandt

Mehrere randomisierte Studien wie zum Beispiel die NOTION, PARTNER 2A und SURTAVI belegen, dass die TAVI, bemessen anhand der Mortalität und Schlaganfallrate nach 24 Monaten, eine nicht unterlegene Alternative zu dem SAVR bei Patient:innen mit symptomatischer schwerer Aortenklappenstenose und hohem bis mittlerem Operationsrisiko darstellen kann (5, 7–9). Unterschiede zwischen den beiden Verfahren zeigen sich jedoch in Bezug auf die intra- und perioperativen unerwünschten Ereignisse. Der SAVR war beispielsweise mit einer höheren Rate akuter Nierenschädigung, Vorhofflimmern und Transfusionsanforderungen vergesellschaftet, wobei die TAVI hingegen ein höheres Aufkommen transitorisch ischämischer Attacken (TIA), Schlaganfällen, Schrittmacherpflichtigkeit sowie Aorteninsuffizienzen bedingte (5).

In der industriegeförderten PARTNER-3-Studie wird untersucht, ob bei Patient:innen ohne Indikation für orale Antikoagulation mit schwerer Aortenklappenstenose und einem niedrigeren operativen Risiko, eine transfemorale durchgeführte TAVI verglichen mit dem SAVR eine mindestens nicht unterlegene oder sogar überlegene Therapiealternative darstellen könnte (10). Die ersten Ergebnisse nach zwei Jahren, bemessen anhand der Kombination aus Mortalität, Schlaganfallrate oder Rehospitalisierung nach einem Jahr, zeigen im Vergleich zu einer SAVR, eine niedrigere Rate an neu diagnostiziertem Vorhofflimmern, Mortalität und Schlaganfall-Rate der TAVI-Patient:innen für den Kurzzeitverlauf.

Allerdings wurden Klappenthrombosen bei TAVI-Patient:innen signifikant häufiger beobachtet als bei Patient:innen mit konventionellen SAVR. Die endgültigen Ergebnisse der Studie sind mit einer geplanten Follow-Up-Dauer von 10 Jahren allerdings noch ausstehend (11).

Die subklinische Transkatheter-Klappenthrombose (SLT: Subclinical Leaflet Thrombosis) und die thrombusbedingte Segelverdickung (HALT: Hypo-Attenuated Leaflet Thickening), sind noch unzureichend erforschte Komplikation der TAVI und somit insbesondere zu erwähnen. Während bei der SLT eine obstruktive Thrombenbildung entstehen kann, was zu einer Zunahme des transvalvulären Gradienten und schließlich zu Symptomen der Herzinsuffizienz führt, ist die HALT durch eine dünne Thrombusschicht charakterisiert, welche die Beweglichkeit beeinflusst; wobei der transvalvuläre Druckgradient bei dieser Entität meist im Normalbereich bleibt (12–15).

Trotz der insgesamt guten Ergebnisse einer TAVI könnte die Prävention und Behandlung der Thrombogenität der Transkatheterklappenprothesen (THV, Transcatheter Heart Valve) eine potenzielle Chance für eine weitere Verbesserung der klinischen Ergebnisse bieten.

Gemäß der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Vereinigung für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) aus dem Jahr 2021 sollte bei Patient:innen, die eine bestehende Indikation für eine orale Antikoagulation (OAK) haben, wie beispielsweise Vorhofflimmern, diese nach einer TAVI fortgeführt werden. Bei Patient:innen hingegen, die keine Indikation für ein OAK haben, wird eine duale Plättchenhemmung (DAPT, Dual Antiplatelet Therapy) für 3-6 Monate mit anschließender lebenslanger einfacher Plättchenhemmung (SAPT, Single Antiplatelet Therapy) empfohlen. Bei Patient:innen mit hohem Blutungsrisiko besteht die Empfehlung für eine lebenslange SAPT. Eine routinemäßige Einnahme von OAK bei Patient:innen ohne vorbestehende Indikation nach einer TAVI wird nicht empfohlen (4).

1.2. Anatomie der Aortenklappe und des Ausflußtraktes

Die Aortenklappe übernimmt eine Ventilfunktion zwischen dem Herzen und dem systemischen Blutkreislauf und sorgt somit für einen gerichteten Blutfluss im menschlichen Körper. Das Gerüst der Aortenklappe wird aus dem Aortenklappenanulus gebildet. An diesem sind drei bewegliche, fest-elastische halbmondförmige Taschenklappen verankert, die Valvula semilunaris dextra, sinistra und posterior. Diese bestehen aus dünnem Bindegewebe, welches mit Endokard überzogen ist. Sie legen sich in der Diastole mit ihren freien Rändern an der so genannten Koaptationsfläche eng aneinander und verhindern den Rückfluss des Blutes zum Herzen (16).

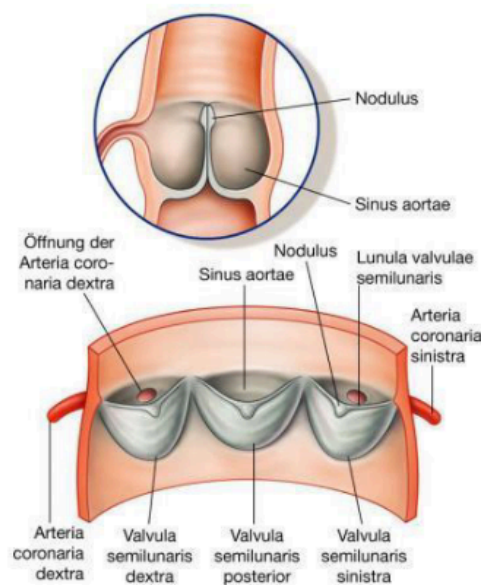


Abbildung 2: Sagittalschnitt einer Aortenwurzel (oben) und aufgeklappte Ansicht zur verbesserten Übersicht (unten). (Quelle: Drake et al. Gray's Anatomie für Studenten)

Proximal der Kommissuren befinden sich die drei Sinus aortae valsalvae, welche von der Aortenwand gebildet werden. Aus zwei von ihnen entspringen die beiden Koronararterien; Arteria coronaria dextra und Arteria coronaria sinistra. Der dritte Sinus ist acoronar. Die Sinus bilden eine sichtbare Ausbuchtung, den Bulbus aortae, welcher distal in die Aorta ascendens übergeht (17,18).

Die Sinus aortae gewährleisten u.a. einen optimalen Blutabfluss in die Koronararterien, wobei Wirbel entstehen, welche zum Ende der Systole die Schließung der Taschenklappen segel einleiten und Thrombosen in diesem Bereich

verhindern. Diese naturgegebene Geometrie ist fein aufeinander abgestimmt. Eine Veränderung dessen, zum Beispiel infolge eines AKE, kann zu einem veränderten Strömungsmuster führen (18).

1.3. Aortenklappenstenose

Das Aortenklappenitium ist der Oberbegriff für eine angeborene oder erworbene Dysfunktion der Aortenklappe, welche sich in einen stenosierenden, insuffizienten oder kombinierten Ursprung unterteilen lässt. Als Folge der Funktionsstörung kommt es, je nach Schweregrad des Herzklappenfehlers, zu einer Hypertrophie des linken Herzmuskels und schließlich zu einer therapiebefürchtigen Herzinsuffizienz. Aufgrund der Leitlinienempfehlung zur Indikation der TAVI und des thematischen Fokus der vorliegenden Arbeit, wird im Folgenden ausschließlich auf die Aortenklappenstenose eingegangen.

In Deutschland stellt die Aortenklappenstenose die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung dar und ist damit das am häufigsten operierte Herzklappenitium beim älteren Menschen. Die Inzidenz korreliert an erster Stelle mit dem steigenden Alter und ist meist durch eine degenerativ-kalzifizierende Äthiologie gekennzeichnet (19, 20). Es kommt unter Beteiligung von Entzündungsprozessen durch die Ablagerung

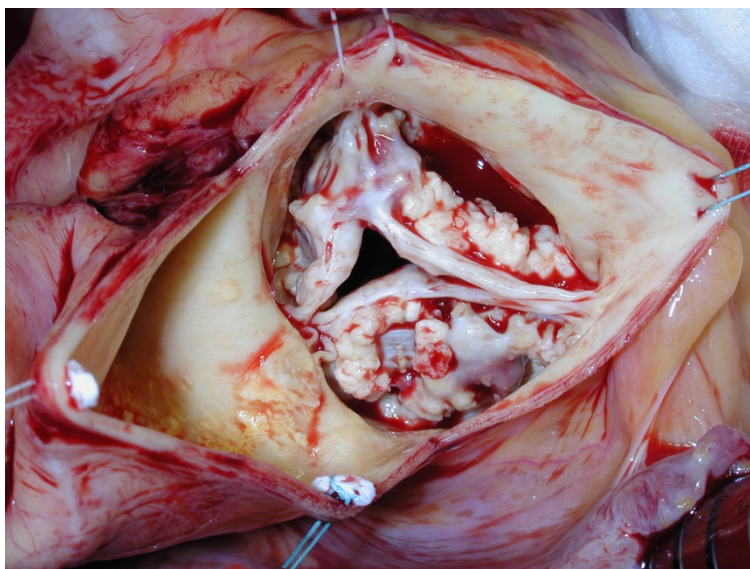


Abbildung 3: Fotodokumentation einer Aortenklappenstenose

(Foto: Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt, mit freundlicher Genehmigung der Patientin)

von Kalzium und Lipoproteinen sowie der Bildung von Schaumzellen und festen Plaques zu einer Verdickung der Aortenklappentaschen und des umliegenden Gewebes (21). In Abhängigkeit des Gewebetyps und der mechanischen Belastung entwickeln sich unterschiedliche Verkalkungsgrade, die in einer verminderten Beweglichkeit der Taschenklappen münden. Als Folge ist eine verringerte Klappenöffnungsfläche zu beobachten, welche wiederum zu einem erhöhten Widerstand und einer erhöhten Druckbelastung des linken Ventrikels führt. Um die Versorgung des Körpers mit ausreichend Blut aufrechtzuerhalten, muss der linke Ventrikel eine größere Kraft aufbringen, was in einer konzentrischen Hypertrophie und einem gesteigerten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels resultiert. Durch die Waddickenzunahme des Myokards kommt es in der Diastole zu einer verminderten Sauerstoffversorgung und einer Schädigung des Gewebes. Erst wenn die Kompensationsmechanismen erschöpft sind, entsteht eine symptomatische Dilatation des linken Ventrikels, die zu einer stark verminderten Auswurfleistung des Herzens führt. Die daraus hervorgehenden führenden Symptome sind Dyspnoe, Angina pectoris und/oder Synkopen (22–24).

Weitere Ursachen stellen neben der erworbenen Form der Aortenklappenstenose z.B. infolge des rheumatischen Fiebers, die unikuspidale bzw. bikuspidale Aortenklappe dar. Sie sind makroskopisch durch eine bzw. zwei, statt der drei physiologischen Klappentaschen gekennzeichnet (25). Diese kongenitalen Anomalien führen, im Vergleich zur physiologischen trikuspidalen Aortenklappe, zu einem veränderten Strömungsprofil mit erhöhter mechanischer Belastung des Gewebes und daraus resultierender frühzeitiger Degeneration (26).

Die durchschnittliche Überlebensrate bei Patient:innen mit symptomatischer Aortenklappenstenose ohne operativen bzw. transkatheter Aortenklappenersatz, liegt nach 2 Jahren bei 50% und nach 5 Jahren bei 20% (27).

Zur Diagnosesicherung und Bestimmung des Schweregrades der Aortenklappenstenose dient die transthorakale oder transösophageale Doppler-Echokardiografie als Goldstandard.

Die Einteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose erfolgt anhand der echokardiografisch ermittelten primären hämodynamischen Parameter, insbesondere der Klappenöffnungsfläche, der maximalen Flussgeschwindigkeit und des mittleren systolischen Druckgradienten (28). Anhand dieser Parameter kann die weitere Behandlung der jeweiligen Patient:innen geplant werden. Eine Übersicht

der Schweregrade der Aortenklappenstenose bezogen auf die hämodynamischen Parameter ist in Tabelle 1 dargestellt.

Grad	Klappen- öffnungsfläche	Maximale Flussgeschwindigkeit	Mittlerer systolischer Druckgradient	Symptome
normal	3,0 - 4,0 cm ²	< 2,6 m/s	2 - 4 mmHg	asymptomatisch
leicht	1,5 - 2,0 cm ²	2,6 - 2,9 m/s	< 25 mmHg	asymptomatisch
mittelgradig	1,0 - 1,5 cm ²	3,0 - 4,0 m/s	25 - 40 mmHg	meist asymptomatisch
schwer	< 1,0 cm ²	> 4,0 m/s	> 40 mmHg	symptomatisch, eventuell asymptomatisch
kritisch	< 0,6 cm ²	> 4,0 m/s	> 70 mmHg	symptomatisch

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose anhand der hämodynamischen Parameter. Modifiziert nach (29) Tabelle: S. Haban-Rackebrandt

Nicht selten handelt es sich bei der Erstdiagnose um einen Zufallsbefund, der im Rahmen einer Routineuntersuchung gestellt wird. Bei einem geringeren Schweregrad wird eine turnusmäßige Untersuchung empfohlen, wobei spätestens mit Symptombeginn eine kausale Therapie in die Wege geleitet werden sollte.

1.4. Therapie der Aortenklappenstenose

Die Therapie der Aortenklappenstenose orientiert sich am Schweregrad und der klinischen Symptomatik der Patient:innen. Charakterisierende Symptome sind Leistungsminderung, Dyspnoe, Angina pectoris und/oder Synkopen. Als diagnostisches Kriterium dient neben dem typischen spindelförmigen Systolikum die Doppler-Echokardiografie zur Quantifizierung der Aortenklappenstenose. Zusätzlich fließen neben laborchemischen Parametern die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), als Marker des Schweregrades der Herzinsuffizienz, und die Belastungssymptomatik in die Therapieentscheidung ein.

So wird, nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Vereinigung für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) aus dem Jahr 2021, asymptomatischen Patient:innen mit schwerer Aortenklappenstenose ohne Belastungssymptome und einer LVEF über 50% keine kausale Therapie der

Aortenklappenstenose empfohlen. Hier steht die medikamentöse Behandlung der Begleiterkrankungen sowie eine konsquente Verlaufsdagnostik im Fokus (4).

Bei asymptomatischen Patient:innen mit schwerer Aortenklappenstenose und einer deutlich eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion von unter 50% oder einer Hypertrophie des linken Ventrikels (ohne kausalen Zusammenhang zu anderen auslösenden Faktoren) besteht eine Indikation zur chirurgischen bzw. interventionellen Therapie. Die Behandlung der asymptomatischen Aortenklappenstenose erfordert eine sorgfältige Abwägung des Nutzens und der Risiken bei den einzelnen Patient:innen (4).

Eine klare Indikation zu einem chirurgischen bzw. kathetergestützten Eingriff wird bei symptomatischen Patient:innen mit schwerer, hochgradiger Aortenstenose mit einem mittleren systolischen Druckgradienten >40 mmHg, einer maximalen Flussgeschwindigkeit $>4,0$ m/s und einer Klappenöffnungsfläche $<1,0$ cm² empfohlen. Auch bei Patient:innen mit einem niedrigen mittleren systolischen Druckgradienten <35 mL/m², einer niedrigen maximalen Flussgeschwindigkeit $<4,0$ m/s und gleichzeitig bestehender niedriger LVEF besteht die Indikation zur Intervention. Bei einem niedrigen mittleren systolischen Druckgradienten von unter 40 mmHg und einer normalen LVEF sollte die Indikationsstellung erwogen werden, wenn eine schwere Aortenklappenstenose besteht und die Patient:innen Symptome aufweisen (4).

Bei Patient:innen mit schweren Begleiterkrankungen wird ein Eingriff nicht empfohlen, wenn dieser wahrscheinlich weder die Lebensqualität verbessert noch das Überleben um mehr als 1 Jahr verlängert (4).

Zur Therapieoption zählen der offen chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR) mittels biologischer oder mechanischer Herzklappenprothese, einige wenige rekonstruktive Verfahren sowie der Implantation einer kathetergestützten biologischen Klappenprothese (TAVI).

Bei der konventionellen offen chirurgischen Methode wird über eine (partielle) Sternotomie der Zugang zum Herzen geschaffen, das Perikard eröffnet und am stillstehenden Herzen unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine operiert. So kann über eine Aortotomie die Darstellung der Aortenklappe erfolgen. Diese wird im nächsten Schritt entfernt um, nach der Entkalkung des Anulus, die neue mechanische oder biologische Klappenprothese einzunähen (30).

Bei der kathetergestützten Methode wird die zuvor zusammengefaltete Herzklappe entweder transvaskulär (z.B. transfemoral, transaortal) oder transapikal über die Herzspitze vorgeschoben und auf der Ebene der nativen Aortenklappe mittels Ballondilatation platziert (Abbildung 8, Seite 22).

Die Invasivität sowie die Vor- und Nachteile der beiden Therapieoptionen sind sehr unterschiedlich. Die Entscheidung zwischen einem offen chirurgischen und einem Transkathetereingriff muss auf einer sorgfältigen Bewertung der klinischen, anatomischen und verfahrenstechnischen Faktoren durch ein Herzteam beruhen, wobei die Risiken und Vorteile jedes Therapieansatzes für den einzelnen Patienten abzuwägen sind. Zur Risikostratifizierung stehen, neben der klinischen Erfahrung der Ärzt:innen und Planungstools, bestimmte Scoringsysteme (engl. Scores) zur Verfügung. Sie dienen als Instrument zur Vorhersage der Mortalität bei Patient:innen, die sich einem operativen kardialen Eingriff unterziehen möchten. Diese Scoringsysteme sind allerdings nicht für die TAVI-Prozedur entwickelt worden und weisen Schwächen in der Diskriminierungsfähigkeit auf. Sie können daher nur als kritisch zu betrachtendes Hilfsmittel zur Vorhersage der Mortalität bei Patient:innen, die sich einer TAVI unterziehen möchten, angesehen werden. Verwendet werden der EuroSCORE II (EuroSCORE = The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) und der STS-PROM-Score (STS = The Society of Thoracic Surgeons, PROM = Predicted Risk of Mortality, Mortalitätsrisiko) (31). Der EuroSCORE II berücksichtigt zur Vorhersage der perioperativen Mortalität patientenbezogene Aspekte wie Alter, Geschlecht, Stoffwechselerkrankungen, pulmonale und neurologische Vorerkrankungen, kardiale Komorbiditäten wie instabile Angina pectoris, Endokarditis, linksventrikuläre Dysfunktion, frischer Myokardinfarkt, extrakardiale Angiopathie, sowie operationsbezogene Faktoren wie eine Notfallindikation, (kardiale) Voroperationen und mögliche Kombinationseingriffe am Herzen. Der STS-PROM-Score berücksichtigt zusätzlich ethnische, sozioökonomische und familiäre Hintergründe sowie Herzrhythmusstörungen und die Einnahme bestimmter Medikamente (31).

Um eine TAVI-bezogene Risikostratifizierung zu gewährleisten, sollten Aspekte wie beispielsweise das Vorhandensein einer Porzellanaorta, ungeeignete anatomische Verhältnisse wie ein Anulusdiameter von unter 18 mm, ein geringer Abstand zwischen Koronarostien und dem Anulus, eine bikuspidale Aortenklappe, ein linksventrikulärer Thrombus sowie stattgehabte Strahlenschäden eingeschlossen

werden. Dies wird in den oben genannten Scores jedoch nicht berücksichtigt. Gemäß der aktuellen Leitlinien für die Behandlung von Herzklappenerkrankungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Vereinigung für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) aus dem Jahr 2021 wird die TAVI bei älteren Patient:innen (>75 Jahre) oder bei Patient:innen mit einem hohen operativen Risiko (STS-PROM/EuroSCORE II >8%) empfohlen (4).

Der offen chirurgische Aortenklappenersatz wird bei jüngeren Patient:innen mit niedrigem Operationsrisiko (<75 Jahre und STS- PROM/EuroSCORE II <4%) weiterhin als Goldstandard empfohlen.

Als weitere Qualitätssicherung bei Aortenklappeneingriffen ist zu nennen, dass die Durchführung ausschließlich in Herzzentren erfolgt. Ein Herzzentrum ist verpflichtet ihre Ergebnisdaten anzugeben, sollte über aktive interdisziplinäre kardiologische und herzchirurgische Programme vor Ort verfügen und einen strukturierten, kooperativen Ansatz eines Herzteams verfolgen.

1.4.1. Mechanische Klappenprothesen

Das Gehäuse mechanischer Herzklappenprothesen besteht, nach heutigem Entwicklungsstand, zumeist aus einem mit pyrolytischen Karbon beschichteten Graphitkern und hat am äußeren Rand einen Nahtring aus Doppelveilourpolyester, welcher der Befestigung der Klappe am Anulus dient (32, 33). Im Laufe der Jahre wurden Kippscheibenprothesen, Kugelprothesen, Hubscheibenprothesen und Zweiflügelprothesen entwickelt. Es existieren unterschiedliche Prothesenarten verschiedener Hersteller auf dem Markt. Als meist implantierte mechanische Klappenprothese gilt die Zweiflügelprothese. Ihre Flügel sind durch ein Scharniergelenkmechanismus am Gehäuse befestigt. Sie bietet sie den größten Öffnungswinkel und weist somit den geringsten transvalvulären Druckgradienten und einen turbulenzärmeren Blutfluss im Vergleich zu anderen mechanischen Klappentypen auf (34).



Abbildung 4: Mechanische Herzklappe Open Pivot™ der Firma Medtronic. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung Medtronic GmbH Medtronic GmbH, Minnesota, USA.

Es gibt sowohl Vor- als auch Nachteile einer mechanischen Klappenprothese. Der nach aktuellem Kenntnisstand größte Vorteil ist die lebenslange Haltbarkeit im Vergleich zu einer biologischen Klappenprothese. Aus diesem Grund wird die mechanische Herzklappe häufig für Patient:innen jüngerer Alters verwendet. Der Nachteil ist die Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten in einem gewissenhaft eingestellten Zielbereich, um ein Thrombosieren der Flügelklappen zu verhindern. Insbesondere die scharnierartige Verbindung der Flügelklappen mit dem äußeren Ring stellt hämodynamisch eine Prädispositionsstelle der Thrombenbildung dar. Durch die lebenslange Antikoagulation werden diese Patient:innen gleichzeitig einem relevanten Blutungsrisiko ausgesetzt. Dies ist vor allem für junge Frauen mit bestehendem Kinderwunsch, auch aufgrund embryo- und fetotoxischer Gesichtspunkte, und für Patient:innen mit erhöhtem Blutungsrisiko ein Ausschlusskriterium (35).

Ein weiterer Nachteil ist der metallische Prothesenklick, welcher von vielen Patient:innen beschrieben wurde und die Lebensqualität der Patient:innen enorm beeinträchtigen kann. In einer norwegischen Studie mit 245 Probanden der Haukeland Universität in Bergen wurde beispielsweise untersucht, welche Auswirkungen das Geräusch auf die Patient:innen in Bezug auf Schlafstörungen hat. Hier zeigte sich, dass 87% der befragten Männer und 75% der Frauen das Geräusch hören können und zu 50% auch von ihren Mitmenschen wahrnehmbar sei. Eine subklinische Insomnie hatten 31% der Teilnehmer und bei 17% sei es zu einer moderaten bis schweren Form der Schlaflosigkeit gekommen (36).

1.4.2. Biologische Klappenprothesen

Eine therapeutische Alternative stellt die biologische Klappenprothese dar. Sie ist im Vergleich zu den mechanischen Klappen nicht mit einer lebenslangen Antikoagulation vergesellschaftet.

Die Unterteilung erfolgt anhand des Gewebes in xenolog (Perikard vom Schwein, Rind oder Pferd, welches für die Herstellung von Herzklappenprothesen verwendet wird), homolog (humane Spenderklappen) und autolog (patienteneigene Herzklappen). Es gibt gerüstfreie (stentless) und gerüsttragende (gestentete) Prothesen, wobei das Gerüst der gestenteten Prothesen mit einem Bezug aus Dacron® - oder Teflon®- Gewebe versehen sind (37).



Abbildung 5: Biologische Aortenklappenprothese: Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna-Ease™. Quelle: mit freundlicher Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA)

Die Haltbarkeit der biologischen Aortenklappenprothesen variiert aufgrund degenerativer Alterungsprozesse und ist vom Alter der Patient:innen bei der Implantation abhängig. Dabei altert die Klappenprothese um so schneller je jünger der Patient bei der Implantation ist. Dies ist wahrscheinlich bedingt durch ein aktiveres Immunsystem sowie eine stärkere Beanspruchung des Herzens im jungen Alter und einer damit einhergehenden größeren Belastung der Herzklappe. Im Mittel ist die Haltbarkeit mit ungefähr 10-20 Jahren deutlich geringer als bei den mechanischen Aortenklappenprothesen (38–40).

Als Alternative des biologischen Aortenklappenersatzes ist für ein hochselektives Patientengut die im Jahre 1962 erstmals durchgeführte Ross-Operation mit exzellenten Langzeitergebnissen zu nennen. Bei der nach ihrem Erfinder Donald Ross benannten Methode, wird die körpereigene Pulmonalklappe als Autograft an Stelle der Aortenklappe implantiert und diese wiederum durch ein Homograft ersetzt

(41). In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2018 zu Langzeitergebnissen nach einer Ross-Operation, mit einer Nachbeobachtungszeit über 20 Jahren, zeigte sich, dass diese Methode weiterhin eine nicht unterlegene Alternative für den Aortenklappenersatz für junge Patient:innen bietet. So zeigte sich, dass auch nach einem Zeitraum von bis zu 20 Jahren, 79% der Patient:innen über eine sehr gute bis gute Klappenhamodynamik verfügen (42).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Wahl der geeigneten Klappenprothese in der klinischen Realität patientenindividuell unter Einbeziehung der Leitlinien getroffen wird.

1.4.3. Kathetergestützte Aortenklappenimplantation: TAVI

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation stellt ein minimalinvasives und interventionelles Verfahren als Alternative zur offen chirurgischen Behandlung der Aortenklappenstenose dar. Es wird vor allem bei älteren Patient:innen mit einem hohen operativen Risiko empfohlen und in jüngster Zeit zunehmend auch bei Patient:innen mit mittlerem und geringerem operativem Risiko eingesetzt (4).

Bei den Transkatheterklappenprothesen (THV, Transcatheter Heart Valve) handelt es sich um biologische Prothesen, die aus bovinem und/ oder porcinem Perikard gefertigt sind. Der Rahmen der THV besteht zumeist aus einem flexiblen rautenförmigen Gerüst aus einer Metalllegierung wie zum Beispiel Kobolt-Chrom oder Nickel-Titan (Nitinol). An diesem sind im Inneren die Klappentaschen aus Rinder- oder Schweineperikard befestigt und aufgespannt. Es zeigt sich ein Unterschied in der Haltbarkeit der verschiedenen Gewebe; so gilt beispielsweise Rinderperikard als besonders robust, kann aber aufgrund der dickeren Stärke eine größere Schleuse für den Gefäßzugang bei der Implantation bedingen (43). Zudem wird in Bezug auf die Konstruktion des Rahmens und des Gewebetyps ein guter Kompromiss aus Festigkeit und kleinstmöglichem Querschnittsprofil zur komplikationsarmen Implantation über die Arterien oder die Herzspitze angestrebt. Unterschieden wird zwischen ballonexpandierenden- und selbstexpandierenden Transkatheterklappenprothesen. Erstere werden nach der korrekten Positionierung in der stenosierten Aortenklappe mittels eines Ballons expandiert, die selbstexpandierenden Modelle besitzen ein Nitinolgerüst mit Formgedächtnis (Memoryfunktion) und entfalten sich selbstständig, sobald sie aus dem

Implantationsbesteck freigesetzt werden. Bei beiden Techniken verbleibt die native stenosierte Aortenklappe im Körper und dient mit ihrem Kalk als Verankerung für die TAVI (44, 45).

Zu den ballonexpandierenden THV gehören die sogenannten SAPIEN™-Modelle der Marke Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA). Sie unterliegen einer stetigen Weiterentwicklung und wurden in der folgenden Reihenfolge eingeführt: SAPIEN™; SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™. Sie besitzen bovine Taschenklappensegel, die an einem Kobolt-Chrom-Gerüst befestigt sind und lassen sich sowohl über den transvaskulären als auch über den transapikalen Zugang implantieren. Die THV SAPIEN 3™ steht in den Größen 20, 23, 26, und 29 zur Verfügung.

Die THV SAPIEN™ sind, neben den im Folgenden erwähnten THV CoreValve™, die weltweit am häufigsten implantierten Transkatheterklappenprothesen.

Die selbstexpandierenden Modelle der Firma Medtronic (Minneapolis, Minnesota, USA) heißen CoreValve™, CoreValve Evolut R™ und CoreValve Evolut Pro, wobei die Transkatheterklappenprothese CoreValve Evolut Pro™ das derzeit aktuellste Modell auf dem Markt ist (Abbildung 6). Ein Nitinolgerüst (Nickel-Titan) dient als Stentgerüst für drei Klappensegel aus Schweinepericard und lässt sich mit den verfügbaren Größen 23, 26, 29, 31 und 34 über einen transfemorale Zugang einbringen. Ein transapikaler Zugang ist bei diesen Modellen nicht vorgesehen (43, 46).

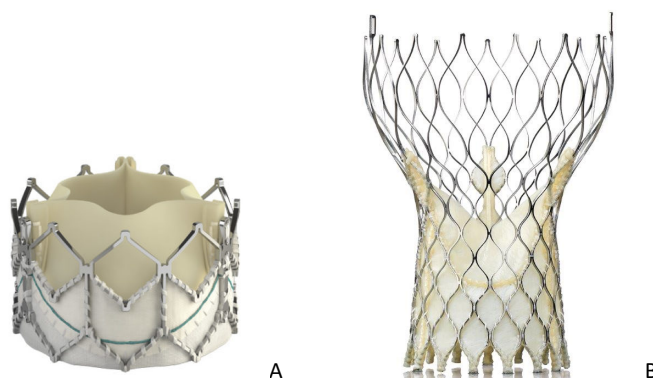


Abbildung 6: Transkatheterklappenprothesen (A) Ballonexpandierbare THV SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, Kalifornien, USA) und (B) selbstexpandierbare THV CoreValve™ (Medtronic, Minnesota, USA) Quelle: Mit freundlicher Genehmigung (A) Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA), (B) Medtronic (Minnesota, USA).

Zur Implantation werden die Transkatheterklappenprothesen vorab mit einer speziellen Kompressionsvorrichtung (Crimper) auf ein Minimum zusammengefaltet bzw. gecrimpt. In der Abbildung 7 ist beispielsweise ein Crimper der Marke Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA) dargestellt. Die THV wird zum „crimping“ mittig in der Kompressionsvorrichtung platziert und durch die Betätigung des Hebels gleichmäßig komprimiert. In dem zusammengefalteten Zustand kann die THV, mittels eines kathetergestützten Implantationsbesteckes, über einen perkutanen Zugang durch das Lumen des arteriellen Gefäßsystems bis zur stenosierten Aortenklappe vorgeschoben werden.



Abbildung 7: Valve Stent Crimper der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA) Links: geöffnet. Rechts: geschlossen. Foto: Arbeitsgruppe PD Dr. Richardt

Der Zugangsweg kann in Abhängigkeit der anatomischen Verhältnisse und der bestehenden Arteriopathie, retrograd-transfemoral (über die A. femoralis), antegrad-transapikal (über den Apex cordis mit lateraler Mini-Thorakotomie), retrograd-transaortal (über eine partielle Sternotomie), retrograd-subclavial (über die A. subclavia), retrograd-transaxillär (über die A. axillaris) sowie über die A. carotis communis gewählt werden (47, 48). Die Arteria femoralis stellt hierbei den am häufigsten genutzten Zugangsweg dar. Aufgrund der geringen Invasivität kann dieser Zugangsweg auch in Analgosedierung ohne Intubation gewählt werden. Er wird gemäß der aktuellen Leitlinien der ESC aus dem Jahr 2021 als Primärzugang empfohlen (4).

Bei den transvaskulären Zugängen muss im Vorfeld ein Ausschluss stark arteriosklerotisch veränderter Gefäße erfolgen (49). In Seldinger-Technik und über eine Gefäßschleuse wird (50) mithilfe des Implantationsbesteckes die gecrimpte

Transkatherklappenprothese in Richtung Aortenklappe vorgeschoben. Die Entfaltung innerhalb der stenotischen nativen Aortenklappe erfolgt bei den ballonexpandierbaren Transkatherklappenprothesen durch einen Ballonkatheter, die selbstexpandierenden Transkatherklappenprothesen entfalten sich in der gewählten Position selbstständig, sobald sie aus dem Implantationsbesteck freigesetzt werden.

Bei dem transapikalen Zugang wird die Herzspitze mittels transthorakaler Echokardiografie ausfindig gemacht und eine kleine linksthorakale Thorakotomie durchgeführt. Durch das Perikard gelangt man schließlich zum Apex des Herzens, wo über Tabaksbeutelnähte im Myocard ein Zugang geschaffen wird (51). Auch bei dieser Methode wird über einen Führungsdraht und eine Schleuse der Vorschub zur Aortenklappe ermöglicht und schließlich die Klappe platziert (Abbildung 8). Dieser Zugangsweg ist mit weniger vaskulären Komplikationen vergesellschaftet, jedoch bedingt er eine erhöhte Gesamtmortalität und einen prolongierten Krankenhausaufenthalt der Patient:innen im Vergleich zur transvaskulären Methode (52).

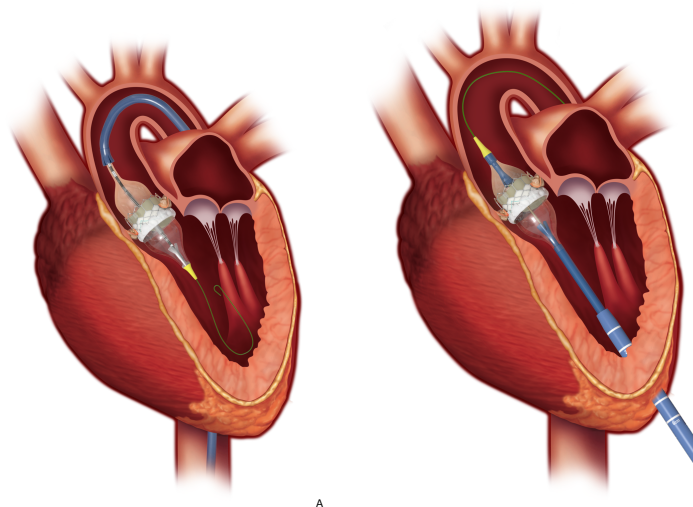


Abbildung 8: Zugangswege TAVI: Retrograd transvaskulärer Zugang (A) und antegrad linksventrikulärer transapikaler Zugang (B) mittels anterolaterale Mini-Thorakotomie. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA)

Die Platzierung erfolgt, unabhängig von dem Zugangsweg, unter Röntgenkontrolle und Kontrastmittelgabe in die, ggf. zuvor mittels Ballondilatation vordilatierte, Aortenklappe. Dieser Vorgang findet unter Antikoagulation (in der Regel mittels Heparin) und einer kurzen schnellen ventrikulären Stimulation (Rapid Pacing) auf

ca 160-220 Schläge pro Minute statt. Die Stimulation erfolgt meist rechtsventrikulär über eine parallel venös zugeführte passagere Schrittmachersonde (49, 50). Hierdurch kann eine genauere Positionierung der Klappe unter Minimierung möglicher Komplikationen wie einer Migration der Transkatherklappenprothese durch den ventrikulären Auswurf oder einer Fehlpositionierung mit möglicher Ventrikelruptur, Dissektion der Aorta oder den Verschluss der Koronararterien erfolgen. Nach abgeschlossener Verankerung der Transkatherklappenprothese erfolgt die Kontrolle einer korrekten Positionierung, die Evaluation der Druckgradienten und einer möglichen (paravalvulären) Leckage mittels Fluoroskopie und/oder transösophagealer Echokardiografie. Schlussendlich erfolgt der Rückzug der Drähte und Katheter und der Verschluss des Zuganges.

Die erste Implantation erfolgte im Jahr 2002 bei einem 57-jährigen Mann, der an einer hochgradigen AS litt und zugleich durch Komorbiditäten hämodynamisch zu instabil für ein offen chirurgisches Vorgehen war (54). In den nachfolgenden Jahren wurde das Verfahren mehr und mehr etabliert und die Fallzahlen stiegen in Deutschland und weltweit stetig an. So erhielten im Jahre 2006 78 Patient:innen eine TAVI, wohingegen die aktuelle Fallzahl aus 2020 auf 15.701 Patient:innen gestiegen ist. Damit übersteigt die TAVI seit dem Jahr 2013, gemäß den Auswertungen des Bundesamtes für Statistik, kontinuierlich die Fallzahl des offen chirurgischen Verfahrens pro Jahr (2).

Trotz der insgesamt guten Ergebnisse der TAVI können einige intra- und periprozedurale Komplikationen auftreten. Als häufige Begleiterscheinung ist die atrioventrikuläre-Blockierung mit konsekutiver Herzschrittmacherimplantation zu nennen. Aber auch die paravalvuläre Insuffizienz tritt regelhaft auf und kann insbesondere durch starke unregelmäßige Verkalkungen der nativen Aortenklappe bedingt sein. Auch eine falsche Positionierung im Anulus oder eine nicht optimal gewählte Größe der THV kann eine Leckage provozieren. Weitere mögliche Komplikationen der TAVI sind intra- und postprozedurale Gefäßkomplikationen wie Rupturen, Perforationen, Dissektionen oder Verschlüsse. Hierzu gehört auch der Verschluss der koronaren Ostien, die Ruptur des aortalen Anulus und die postprozedurale Blutung aus dem arteriellen Zugangsbereich. Als weitere wichtige Komplikationen sind neurologische Ereignisse wie TIA und Schlaganfälle zu nennen.

1.5. Thrombogenität der Transkatheterklappenprothesen

Trotz der insgesamt guten klinischen Ergebnisse der TAVI-Eingriffe existieren Ungewissheiten, insbesondere in Bezug auf verzögerte postoperative thrombembolische Ereignisse. Studien zeigen, dass es zu einem vermehrten Auftreten klinisch stummer thrombembolischer Ereignisse (66-68%) nach der Implantation einer Transkatheterklappenprothesen kommt, welche mittels Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt werden konnten (55, 56). Ferner wurde ein erhöhtes Aufkommen transitorisch ischämischer Attacken (TIA) und Schlaganfälle beschrieben (57).

Insbesondere ist in diesem Zusammenhang die subklinische Transkatheter-Klappenthrombose (SLT: Subclinical Leaflet Thrombosis) zu nennen. Sie ist bedingt durch eine thrombusbedingte Segelverdickung (HALT: Hypo-Attenuated Leaflet Thickening), welche eine noch unzureichend erforschte Komplikation der TAVI darstellt. Während bei der SLT eine obstruktive Thrombenbildung entsteht, was zu einer Zunahme des transvalvulären Gradienten und schließlich zu Symptomen der Herzinsuffizienz führen kann, ist das HALT durch eine dünne Thrombusschicht charakterisiert, welche die Beweglichkeit beeinflusst; wobei der transvalvuläre Druckgradient bei dieser Entität meist im Normalbereich bleibt (12–14, 58).

Makkar et al. konnten nachweisen, dass das HALT und die SLT der Transkatheterklappenprothesen nach 30 Tagen unter doppelter plättchenhemmender Therapie (DAPT) im Vergleich zu den konventionell-chirurgischen biologischen Aortenklappenprothesen signifikant erhöht ist (13,4 % vs. 3,6 %, $p = 0,03$) (11, 57). Auch eine Analyse von Chakravarty et al. der beiden Register RESOLVE und SAVORY mit insgesamt 890 einbezogenen Patient:innen konnte mittels Computerthomografie (CT) nachweisen, dass die SLT bzw. HALT der Transkatheterklappenprothesen im Vergleich zu den konventionell-chirurgischen biologischen Aortenklappenprothesen signifikant erhöht ist (13% vs. 4%, $p = 0,001$). Es zeigte sich, dass HALT bzw. SLT mit einer erhöhten Rate an TIA und Schlaganfällen assoziiert ist. Die Zeit vom Aortenklappenersatz bzw. TAVI bis zum CT, betrug für die gesamte Kohorte im Mittel 83 Tage. Bei Patient:innen, die eine orale Antikoagulation erhielten, traten HALT und SLT seltener auf (4 % vs. 15 %; $p = 0,0001$). Hierbei zeigte sich, dass neue orale Antikoagulantien (NOAK) genauso wirksam für die Behandlung einer HALT bzw SLT waren, wie Vitamin-K-

Antagonisten (3% vs. 4%, $p = 0,72$). Bei Patient:innen, die eine DAPT erhielten, zeigte sich eine solche Wirkung nicht (59).

In einer gemeinsamen Konsenserklärung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, der Europäischen Gesellschaft für perkutane kardiovaskuläre Interventionen und der Europäischen Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie wurde eine Definition zur bioprothetischen Klappendysfunktion durch Thrombosierung veröffentlicht (60). Sie ist definiert als Spektrum zwischen einer leichten nichtadhäsiven thrombusbedingten Segelverdickung bis hin zu einer deutlichen obstruktiven thrombembolischen Formation auf den Klappensegeln (61, 62).

Die diagnostischen Kriterien ergeben sich aus einer Beeinflussung der Hämodynamik (maximale Flussgeschwindigkeit und mittlerer systolischer Druckgradient), einer sichtbaren Verdickung der Taschenklappenregel bzw. der verminderten Taschenklappenregelbewegung in der Echokardiografie und ex juvantibus in einer Verbesserung der Klinik und Verringerung der thrombotischen Klappenbesiedlung durch die Therapie mittels oraler Antikoagulation (60).

Es existieren einige randomisierte Studien (z.B. ARTE, ATLANTIS, ENVISAGE-TAVI, AUREA, AVATAR, POPULAR TAVI), die sich mit dem postoperativen Management von oraler Antikoagulation und Plättcheninhibitoren beschäftigen (63–68). Zusammenfassend werden die Studien mit den zugehörigen Schemata der Blutverdünnung in Tabelle 2 (Seite 26) dargestellt.

Als initial erfolgsversprechende Studie ist die GALILEO zu nennen (69). Hier wurden Patient:innen im Anschluss einer TAVI, ohne weitere Indikation einer Blutverdünnung, therapiert und beobachtet, ob thromboembolische Ereignisse unter der Medikation längerfristig gesenkt werden können. Die Hälfte der untersuchten Patient:innen erhielten in den ersten 3 Monaten eine Therapie mit Rivaroxaban und Acetylsalicylsäure (ASS) gefolgt von einer Monotherapie mit Rivaroxaban. Die andere Hälfte wurde für die ersten 3 Monate mit einer doppelten plättchenhemmenden Therapie (DAPT) mittels ASS und Clopidogrel behandelt und erhielt im Anschluss eine alleinige Therapie mit ASS (SAPT). In den ersten Analysen zeigte sich, dass es in der mit Rivaroxaban therapierten Gruppe zu vermehrten Blutungen und thrombembolischen Ergebnissen kam, sodass die Studie abgebrochen wurde.

Studie (Laufzeit)	Patienten ohne Indikation für OAK	Patienten mit Indikation für OAK
ARTE (2015 – 2018)	ASS vs. DAPT	-
AUREA (2013 - 2019)	DAPT vs. VKA	-
GALILEO (2015 - 2018 abgebrochen)	Rivaroxaban+ASS vs. DAPT	-
ATLANTIS (2016 - 2020)	Apixaban vs. SAPT/DAPT	Apixaban vs. VKA
POPularTAVI (2014 - 2020)	ASS vs. DAPT	Clopidogrel+VKA vs. VKA
ENVISAGE TAVI (2017 - 2021)	-	Edoxaban vs. VKA
AVATAR (2017 – 2023)		ASS+VKA/DOAK vs. VKA/DOAK

Tabelle 2: Überblick Studien zur blutverdünnenden Therapie nach TAVI (64–71). Tabelle S. Haban-Rackebrandt

Als weiteres Beispiel, wird bei der ATLANTIS-Studie der Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban für eine mögliche Senkung der thrombembolischen Ereignisse im Anschluss einer TAVI in Betracht gezogen. Hier wurden einerseits Patient:innen mit einer bestehenden Indikation für eine Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten und mit Patient:innen ohne Indikation für eine Antikoagulation mit einer plättchenhemmenden Strategie mit Apixaban verglichen (71). Die Ergebnisse konnten nachweisen, dass die Inzidenz von Thrombosen an den implantierten THV mit 1,1% versus 4,7% unter Apixaban signifikant niedriger als unter einer antithrombotischen Standardtherapie war (Hazard Ratio (HR): 0,23; 95% Konfidenzintervall (KI): 0,11-0,50). Allerdings kam es in der Subgruppe ohne Indikation für eine OAK zu einer höheren Rate an nicht kardiovaskulär verursachten Todesfällen (z.B. Sepsis, terminale Niereninsuffizienz) (2,66% versus 0,96%; HR: 2,99; 95% KI: 1,07-8,35).

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die antithrombotische Therapie zur Minimierung der thrombembolischen Ereignisse nach der Transkatheter-

Aortenklappenimplantation noch nicht ausreichend untersucht ist. Eine größere Evidenz in Bezug auf die Thrombembolien durch die laufenden Studien bleibt abzuwarten.

1.6. Zielsetzung und Aufgabenstellung

Die TAVI hat sich in den letzten Jahren zur dominierenden Therapie vor allem für ältere Patient:innen mit schwerer Aortenklappenstenose und einem hohen operativen Risiko entwickelt. Sie wird in jüngster Zeit zunehmend auch bei Patient:innen mit mittlerem und geringerem operativem Risiko eingesetzt (4).

Allerdings hat sich gezeigt, dass die TAVI, im Vergleich zu einer SAVR, ein höheres Aufkommen an transitorisch ischämischer Attacken (TIA) und Schlaganfällen bedingt (5). Trotz der insgesamt guten Ergebnisse der TAVI könnte die Prävention und Behandlung der subklinischen Segelthrombosen und thrombusbedingten Segelverdickung eine potenzielle Chance für eine weitere Verbesserung der klinischen Ergebnisse bieten. Dabei stellt die Auswirkung der Thrombogenität der verschiedenen Transkatheterklappenprothesen einen möglichen Ansatz bei der Entstehung der subklinischen Klappenthrombose dar.

Der Zweck dieser Studie besteht darin, die Thrombogenität von implantierten, ballonexpandierenden Transkatheterklappenprothesen als mögliche Ursache für thrombembolische Ereignisse zu evaluieren. Das Ziel dieser Arbeit liegt insbesondere darin, die initiale Bildung der Thrombenformation und dessen Entstehungsorte an den ballonexpandierbaren Transkatheterklappenprothesen SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™ der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA) zu identifizieren. Hierzu werden die Prothesen in einem von der herzchirurgischen Arbeitsgruppe der Universität zu Lübeck modifizierten Milchgerinnungsmodell, welches die Druck- und Volumenverhältnisse der linken Herzkammer nachstellt, untersucht und auf ihre Thrombogenität evaluiert.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau basiert auf einem in Vorarbeiten entwickelten und publizierten Modell, welches durch die Arbeitsgruppe des herzchirurgischen Forschungslabors der Universität zu Lübeck stetig weiterentwickelt wurde. Es dient der physiologischen Nachbildung des linksventrikulären Ausflusstracktes des Herzens (72). Das System besteht aus den in der Abbildung 9 dargestellten Komponenten.

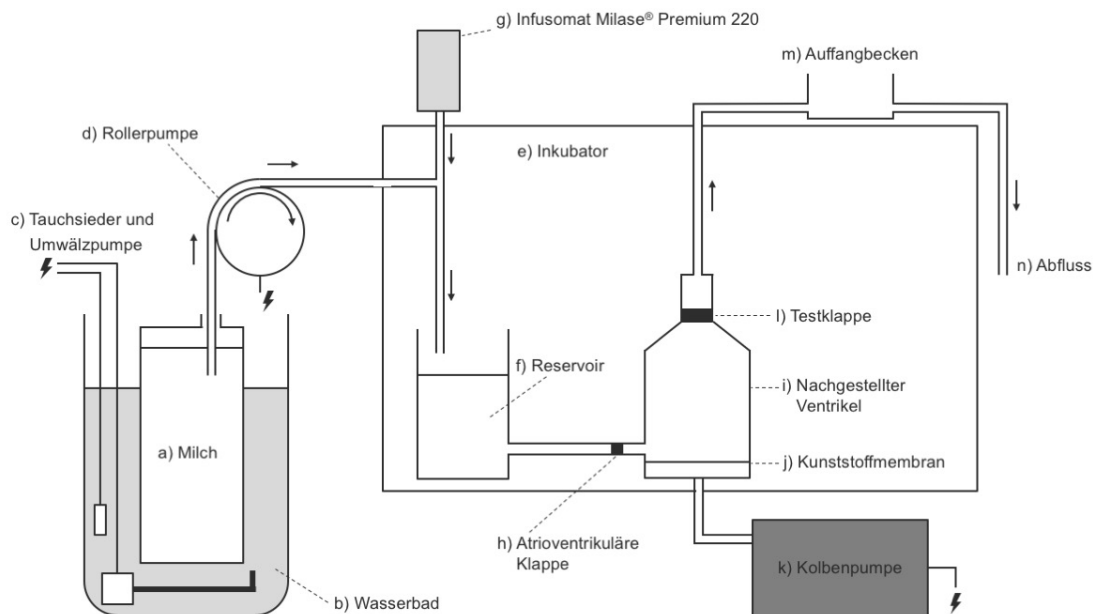


Abbildung 9: Skizzierter Lübecker Versuchsaufbau. Modifiziert nach (73). (Grafik: S. Haban-Rackebrandt)

Die tagesfrische Rohmilch einer definierten Herde wurde morgens vor dem Versuchsbeginn von einem regionalen Bio-Bauernhof abgeholt. Somit konnten Schwankungen in der Biochemie der Milch minimiert werden. Die Milch (a, Abbildung 9) wurde zunächst in einem Wasserbad (b, Abbildung 9) kontrolliert auf 37°C erwärmt. Durch eine integrierte Umwälzpumpe konnte eine gleichmäßige Temperaturverteilung im gesamten Wasserbad erreicht werden. Die äquidistant kontrolliert erreichte Zieltemperatur markierte den Startpunkt der Experimente. Die Förderung der erwärmten Milch aus dem Reservoir in den eigentlichen Versuchsaufbau mit einer Rate von 2 l/min erfolgte durch eine Rollerpumpe (Fa. Stöckert, München, Deutschland) (d, Abbildung 9). Ein in den Förderweg

eingebrachter Durchlauferhitzer gewährleistete die Konstanz der Temperatur von 37 °C beim Eintritt der Milch in den eigentlichen Versuchsaufbau. Zur Temperaturstabilisierung befand sich dieser Versuchsaufbau in einem Inkubator (Fa. Heinen und Löwenstein, Bad Ems, Deutschland) (e, Abbildung 9), der ebenfalls auf eine Temperatur von 37°C eingestellt war. Der erste Teil des Kammersystems besteht aus einem mit Zuleitungen versehenen circa 1.000 ml fassendem Reservoir (f, Abbildung 9). Mithilfe dieser Zuleitungen erfolgte die Zugabe des mikrobiellen Gerinnungsenzyms (Milase® Premium 220 BF, Fa. Bunte Kuh Käsereibedarf, Hosenfeld, Deutschland) über einen Infusomaten (g, Abbildung 9) mit einer Förderrate von 20 ml/min. Durch die Verdünnung des Enzyms mit demineralisiertem Wasser im Verhältnis von 2:1 konnte eine Gerinnungszeit von 90 s eingestellt werden, welches in Vorversuchen evaluiert wurde (72, 74). Die enzymversetzte Milch floss passiv über eine in Mitralposition eingebrachte Klappe in den zylinderförmigen Ventrikel mit einem Fassungsvermögen von 250 ml (i, Abbildung 9). Dieser bildete die Ausstrombahn der linken Herzkammer nach. Die Auswurfeigenschaften des linken Ventrikels wurden über eine, den Boden der Messkammer bildende, Kunststoffmembran simuliert, die mit der Antriebsscheibe einer pneumatischen Kolbenpumpe (k, Abbildung 9) gesteuert wurde. Die Form der Antriebsscheibe war so konstruiert, dass die Volumenkurve des linken Ventrikels nachgestellt werden konnte. Bei einer Frequenz der Kolbenpumpe von 70 Schlägen/min und einer Auswurfmenge von ca. 28,6 ml/Schlag, entsprach das Herzminutenvolumen etwa 2 l/min. Der Auswurf der enzymbehandelten Milch erfolgte durch die in Aortenposition justierte, zu untersuchende Testklappe (l, Abbildung 9).

Die Transkatheter-Versuchsklappe wurde zuvor per „Valve-in-Valve“ Technik in einer konventionellen, biologischen Aortenklappenprothese der Größe 23 bzw. 25 (Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Ease™; Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, Kalifornien, USA) mittels Ballondilatation befestigt. Laut Herstellerangaben hat die Größe 23 bzw. 25 einen Innendurchmesser von 21 mm bzw. 23 mm bei einem Stentdurchmesser von 22 mm bzw. 24 mm (75). Die biologische Aortenklappenprothese wurde vorher per Naht mit einem in Silikon getränkten Fliess verbunden (Abbildung 10, Seite 30). Dieses ca. 2 cm breite ringförmige Fliess diente der mechanischen Fixierung der Klappe im Versuchsaufbau. Zusätzlich konnte durch die Materialkombination aus Fliess und

Silikon sowie der mechanischen Pressverbindung die Testkammer (i, Abbildung 9) vollständig abgedichtet werden. Dieses Vorgehen sicherte den kontrollierten Auswurf der gesamten Versuchsflüssigkeit (enzymbehandelte Milch) durch die zu testende Klappe unter physiologischen Flussbedingungen.

Für die Platzierung der Transkatheterklappen (Edwards SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™) in der chirurgischen biologischen Aortenklappenprothese wurde der Ballonkatheter Ascendra (Modell 9100BAVC) verwendet. Ein Zusammenfallen der Transkatheterklappe erfolgte mit Hilfe der Crimp-Vorrichtung (Modell 9350CR) (Abbildung 7, S 21).

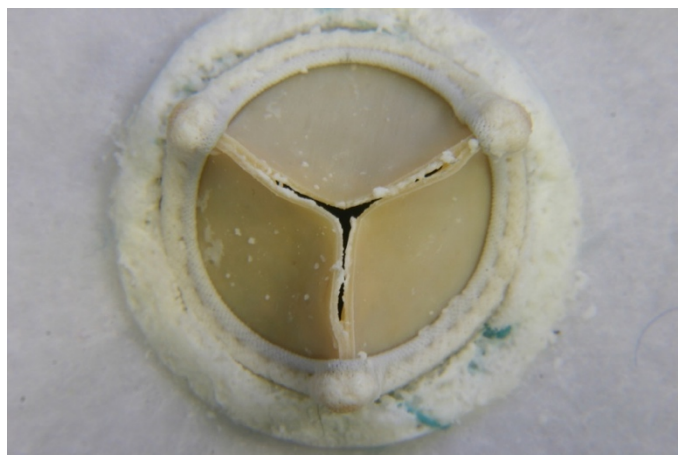


Abbildung 10: Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna-Ease™ Bioprothese der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA) mit einem in Silikon getränkten Fliess verbunden. Das Foto stellt die Bioprothese nach einem Versuchsdurchlauf dar und weist wenige kleine Milchthromben auf. Foto: S. Haban-Rackebrandt

Im weiteren Verlauf des Versuches floss die Milch aus dem Inkubator in einen Auffangbehälter (m, Abbildung 9), aus welchem die Milch später entsorgt wurde. Im Anschluss an die Versuchsdurchführung wurde die Zufuhr von Milch sowie Gerinnungsenzymen unterbrochen und der gesamte Versuchsaufbau unter identischen Flussbedingungen mehrere Minuten mit demineralisiertem Wasser gespült. Nachdem auf diese Weise die restliche enzymbehandelte Milch aus dem System gespült werden konnte, erfolgte der Ausbau der Versuchsbestandteile und deren Reinigung mit Trypsin. Die Transkatheterklappenprothesen wurden in einem standardisierten Auswertungsprozess beurteilt und ebenfalls vorsichtig mit einer weichen Bürste gereinigt.

2.2. Untersuchte Herzklappen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die ballonexpandierbaren Transkatheterklappenprothesen SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™ der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA) vergleichend untersucht.

Sie bestehen aus bovinen Taschenklappensegeln, die an einem Kobolt-Chrom-Gerüst befestigt sind. Die THV SAPIEN 3™ stellt dabei das Folgemodell der SAPIEN XT™ dar. Sie zeichnet sich durch eine veränderte Konstruktion mit einem geringeren Risiko für paravalvuläre Leckagen (PVL) und eine veränderte Positionierungsmöglichkeit durch eine höhere Rahmenhöhe aus. Zusätzlich besitzt sie, durch eine bessere Komprimierbarkeit, ein schmaleres Profil während der Implantation und bedingt dadurch eine Reduktion der vaskulären Komplikationen (76–78).

Die THV der Firma Edwards Lifesciences Corporation gehören zu den weltweit am häufigsten implantierten Transkatheterklappenprothesen und lassen sich sowohl über den transvaskulären als auch über den transapikalen Zugang implantieren.

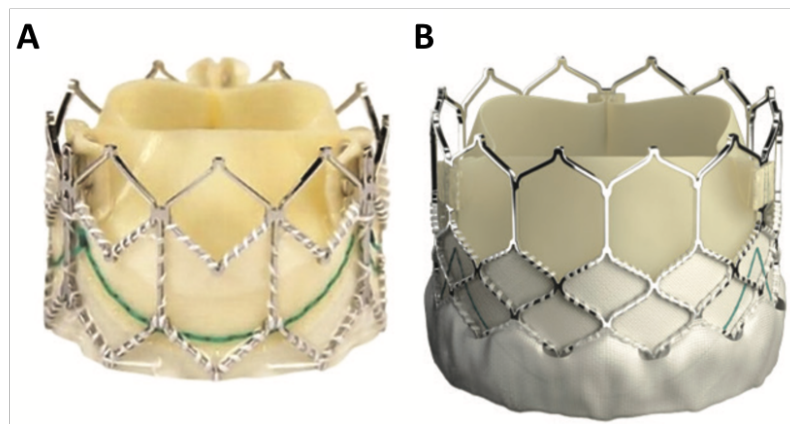


Abbildung 11: Transkatheterklappenprothesen SAPIEN XT™ (A) und SAPIEN 3™ (B) der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA) Quelle: mit freundlicher Genehmigung der Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA)

Beide Klappentypen sind, wie in Abbildung 11 dargestellt, ähnlich aufgebaut. Die Gegenüberstellung der bestehenden Unterschiede beider Prothesentypen erfolgt in nachfolgender Tabelle 3.

SAPIEN XT™				
Verfügbare Größen	20	23	26	29
Annulusdurchmesser (mm)	17-19	18-22	21-25	24-27
Expanierte Länge (mm)	14	14	17	19
Annulusfläche (mm ²)	< 314	332-495	425-596	528-660
SAPIEN 3™				
Verfügbare Größen	20	23	26	29
Annulusdurchmesser (mm)	16-19	18-22	21-25	24-28
Expanierte Länge (mm)	15,5	18	20	22,5
Annulusfläche (mm ²)	273-345	338-430	430-546	540-680

Tabelle 3: Vergleichende Darstellung der Transkatheterklappenprothesen SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™ (76) Tabelle: S. Haban-Rackebrandt

2.2.1. Edwards SAPIEN XT™

Die Transkatheterklappenprothese SAPIEN XT™ wurde 2009 in Europa und 2014 in Amerika zugelassen. Sie besteht aus einem per Ballondilatation expandierbarem Rahmen aus Kobalt-Chrom, welcher eine hohe radiale Festigkeit und Bruchstabilität bietet und wurde mit einer niedrigen Gerüsthöhe konzipiert, um die Risiken der Störung des Reizleitungssystems zu minimieren. Die trikuspid entworfene Klappe besteht aus bovinem Perikard, welches ebenfalls bei den chirurgischen Klappen der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA) verarbeitet wird. Auf der ventrikulären Seite ist zusätzlich ein künstliches Gewebe eingearbeitet, welches mit einer speziellen ThermoFix-Gewebeprozessierung verarbeitet wurde, um ein Kalzifizierungsrisiko zu minimieren. Das Design sowie die Materialien ermöglichen die Behandlung von Patient:innen mit einem Durchmesser des Aortenannulus im Bereich von 17-27 mm (76). Im Rahmen dieser Studie wurden Transkatheterklappenprothesen der Größe 23 und 26, und damit die am häufigsten in vivo implantierten Transkatheterklappenprothesen, verwendet.

2.2.2. Edwards SAPIEN 3™

Die Transkatheterklappenprothese SAPIEN 3™ Klappe ist das Folgemodell der SAPIEN XT™ in der SAPIEN-Familie. Sie wurde mit dem Ziel hergestellt, den Durchmesser des Implantationssystems weiter zu reduzieren, um

Gefäßkomplikationen zu reduzieren. Das Design des Kobalt-Chrom-Rahmens wurde modifiziert und zeichnet sich durch eine höhere Rahmenhöhe mit einer offeneren Zellgeometrie als bei der Transkatheterklappenprothese SAPIEN XT™ aus. Dies soll bei höherer radialer Festigkeit eine verbesserte Positionierungsmöglichkeit gewährleisten (76). Auch dieses Model besitzt Taschenklappensegel aus bovinem Pericard und hat auf der ventrikulären Seite, zusätzlich zu dem Überzug aus künstlichem speziell verarbeitetem Gewebe, einen Manschettenring aus Polyethylenterephthalat (PET). Der Manschettenring wird auch als Skirt („Röckchen“) bezeichnet und soll dazu dienen, paravalvulären Leckagen zu minimieren. Im Rahmen dieser Studie wurden Transkatheterklappen der Größe 23 und 26, und damit die am häufigsten in vivo implantierten Klappen, verwendet.

2.3. Biotechnologische und biochemische Grundlagen

2.3.1. Blut

Das Blut ist ein initialer Bestandteil zur Aufrechterhaltung des Organismus. Es versorgt den Körper mit Nährstoffen und Sauerstoff, dient als Mediator des Hormonhaushalts sowie dem Abtransport von Stoffwechselprodukten. Zusätzlich übernimmt es eine wichtige Funktion als Speichermedium für Flüssigkeit. Das Blut ist aus flüssigem Blutplasma sowie den zellulären Bestandteilen, zu denen die Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten gehören, zusammengesetzt. Mit einem Anteil von über 95 Vol% der zellulären Fraktion des Blutes dienen die Erythrozyten als Träger des Hämoglobins vor allem dem Atemgastransport. Zudem bilden sie die Grundlage der Pufferfunktion des Blutes und nehmen somit Einfluss auf die Wasserstoffkonzentration im Extrazellarraum. Die Leukozyten, die sich in Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten und natürliche Killerzellen unterteilen, dienen der Immunabwehr des Körpers. Als weitere korpuskuläre Fraktion sind die Thrombozyten zu nennen. Sie stehen, mithilfe verschiedener Mediatoren aus granulären Organellen, im Dienst der Blutstillung und -gerinnung.

Den flüssigen Anteil des Blutes bildet das Blutplasma. Es besteht zu 90% aus Wasser, die weiteren 10% setzen sich aus Proteinen, Kohlenhydraten, Lipiden, Aminosäuren, Hormonen, Elektrolyten und Vitaminen zusammen. Zu den Plasmaproteinen, welche sich durch Serumelektrophorese nach ihrer Größe

einteilen lassen, zählen neben dem Albumin die Globuline (α 1- (6 %), α 2- (11 %), β 1- (6 %), β 2- (5 %) und γ - (12 %)). Das Albumin stellt mit ca. 60 % den größten Anteil der Plasmaproteine dar. Es dient aufgrund seiner molekularen Eigenschaften der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes und dem Transport von Abbauprodukten, Enzymen sowie hydrophober Substanzen. Die Globuline unterscheiden sich neben ihrer Größe in ihrer Funktion. Die α 1-Globuline umfassen beispielsweise das Prothrombin, ein Protein, welches die Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin ermöglicht und damit der Vernetzung eines Thrombus verhilft. Ein Vertreter der α 2-Globuline ist beispielsweise das Plasminogen, welches als Schlüsselenzym der Fibrinolyse dient. Ebenfalls dieser Untergruppe angehörig ist das Antithrombin, welches als Thrombin-Inhibitor fungiert und somit im Dienst der Hemmung der Blutgerinnung steht. Zu den β -Globulinen gehörig ist z.B. das Fibrinogen, ein wichtiges Protein für die Quervernetzung im Zuge der Blutgerinnung. Die γ -Globuline, als größte Fraktion der Plasmaproteine, umfassen die Immunglobuline, die eine Funktion in der Infektabwehr übernehmen (79).

2.3.2. Milch

Die Milch gilt als wichtige Nährstoffquelle und wird von weiblichen domestizierten Nutztieren produziert. Die Zusammensetzung der Kuhmilch unterliegt einer großen Varianz. Sie besteht mit einem Anteil von 87-88 % größtenteils aus Wasser. Die prozentuale Verteilung von Proteinen, Fetten, Kohlenhydraten und Mineralstoffen, die die weiteren Bestandteile der Kuhmilch darstellen, sind in Abbildung 12 aufgeführt. Als Mineralstoffe sind Kalzium, Natrium, Kalium, Chlorid und Phosphat vertreten. Die Fette werden zu 96% von den Triglyceriden repräsentiert, zudem bilden Sterine, Hydroxysäureglyceride, Diacylglycerine, Phosphorlipide, Monoacylglycerine, Ketosäureglyceride, freie Fettsäuren und Sphingolipide die restlichen Milchfette. Die Lactose, ein Zweifachzucker aus den Einfachzuckern Glukose und Galaktose, ist den Kohlehydraten zugehörig.

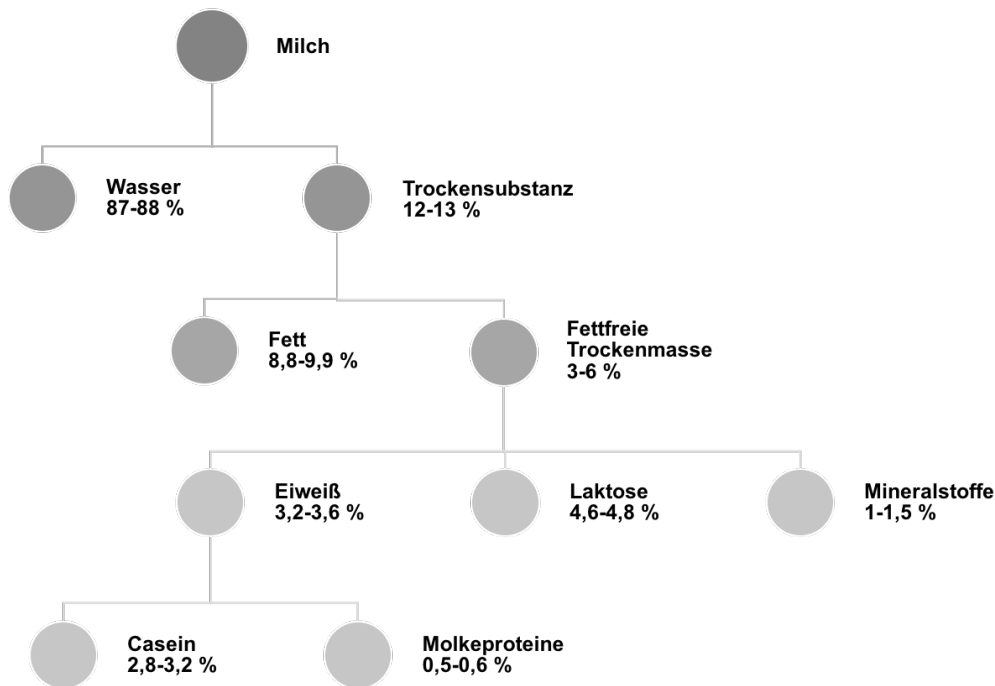


Abbildung 12: Zusammensetzung der Kuhmilch in %. Modifiziert nach (80). Grafik: S. Haban-Rackebrandt

Die Proteine, als bedeutender Bestandteil dieser Studie, bestehen zu einem Großteil aus Caseinen. Die Milchgerinnung wird durch die Spaltung an Caseinen initiiert und zeigt Ähnlichkeiten zur Blutgerinnung. Caseine liegen in phosphorylierter Form vor und können in die Fraktionen α_{s1} -, α_{s2} -, β -, γ - und κ -Casein unterteilt werden (80). Mittels Kalzium-Phosphat-Brückenbindungen und hydrophober Wechselwirkungen, liegen diese Untereinheiten zu 95% in Form einer temperaturbeständigen Micelle vor, wobei das kalziumunempfindliche κ -Casein eine Hydrathülle an der Oberfläche der Micelle bildet, um die innenliegenden kalziumempfindlichen Caseine vor dem Ausfallen zu schützen (Abbildung 14, Seite 39). Somit können die Micellen als kompaktes stabilisiertes Gleichgewichtssystem verstanden werden. Die molekularen Eigenschaften der Caseine sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Die verbleibenden Milchproteine bestehen aus β -Lactoglobulin, α -Lactalbumin, Serumalbumin, Lactoferrin, Proteose-Pepton, Peptidhormonen, Enzymen und Immunglobulinen, welche auch als Molkeproteine zusammengefasst werden können (81).

Casein	α_{s1} -	α_{s2} -	β -	γ -	κ -
Anteil in %	38 %	10 %	36 %	5 %	11 %
Anzahl der Aminosäuren	199	207	209		169
Molekulargewicht in Dalton	23.619	25.230	23.983		19.007
Besondere Eigenschaften	Hohe Kalzium-Bindungsaktivität	Dimer, bildet Disulfidbrücken aus	Hohe Wasserlöslichkeit	Entstehen bei der Spaltung von β -Casein	Amphiphil; hydrophober N-Terminus, hydrophiler C-Terminus

Tabelle 4: Molekulare Eigenschaften der Caseine, Modifiziert nach (81) Tabelle: S. Haban-Rackebrandt

2.3.3. Milchgerinnungsenzym

Die traditionelle Herstellung von Käse erfolgt mit Naturlab. Es wird aus dem Magen junger Kälber gewonnen und besteht aus den Enzymen Chymosin und Pepsin. Lab dient der Milchgerinnung, indem es die Bindung zwischen Phenylalanin 105 und Methionin 106 in der hydrophilen Region des κ -Casein spaltet und damit die Gerinnungsreaktion einleitet (82).

Die für diesen Versuch verwendete labähnliche Protease wird auf mikrobiellem Weg in Fermentern produziert (83). Das auf der Basis des Schimmelpilzes „Rhizomucor miehei“ hergestellte Milchgerinnungsenzym Mucorpepsin wurde 1972 auf den Markt gebracht. Es besitzt im Vergleich zu tierischen Gerinnungsenzymen (z.B. Chymosin) eine höhere proteolytische Aktivität und wirkt gleichzeitig unspezifisch an der Caseinfraction der Milch. Neben der Spaltung von Phenylalanin 105 und Methionin 106 greift die verwendete Protease zusätzlich andere Bindungsstellen des α -, β -, sowie κ -Casein an (84).

Durch die Zugabe von Natriumchlorid bis zu einer maximalen Konzentration von 1% kann die Koagulationsaktivität der Protease gesteigert werden. Eine weitere Steigerung der Konzentration bedingt die Bildung von Natriumcaseinaten und wirkt sich somit hemmend auf die Gerinnungsreaktion aus. Das mit Kohlenhydraten gekoppelte N-terminale Ende der Enzyme bedingt eine hohe Thermostabilität mit einer Inaktivierungstemperatur von 73 °C (85). Für die im Rahmen der Arbeit durchgeführten Experimente wurde das Enzym Milase® Premium 220 BF (Fa. Bunte

Kuh Käseeribedarf, Hosenfeld, Deutschland) verwendet. Es besitzt ein Molekulargewicht von ca. 40.000 Dalton und eine Aktivität von >220 IMCU/ml (International Milk Clotting Unit).

2.3.4. Gerinnungsreaktion

2.3.4.1. Blutgerinnung

Die Blutgerinnung ist ein Reparaturmechanismus des Körpers, der bei einer Verletzung der Gefäße und Kapillaren ausgelöst wird. Die Koagulation des Blutes stellt einen mehrschichtigen Prozess dar, welcher in zwei aufeinanderfolgenden Phasen abläuft; der primären und der sekundären Hämostase.

Die primäre Hämostase dient der Defektdeckung des Endothels, die mittels der Bildung eines dreidimensionalen Netzwerkes aus Thrombozyten erfolgt. Organisiert wird dieser Schritt über den an das geschädigte Endothel anhaftenden „von-Willebrand-Faktor“ (vWF) aus dem Blut. Dieser geht mit den auf den Thrombozyten befindlichen endothelständigen „Von-Willebrand-Rezeptoren“ (vWR) eine Verbindung ein und initiiert dadurch die Thrombozytenadhäsion. Die wandadhärenten Thrombozyten sezernieren Adenosin-Diphosphat (ADP), Thromboxan A₂ und den plättchenaktivierenden Faktor. Hierbei kommt es durch Ausbildung von Pseudopodien zur Aggregation und Aktivierung der Thrombozyten. Diese Aktivierung bewirkt eine Konformationsänderung der thrombozytenmembranständigen Fibrinogen-Rezeptoren, wodurch Fibrinogen aus dem Blutplasma binden kann. Es entsteht ein Konglomerat aus Thrombozyten, welches durch Fibrinogen-Brücken miteinander verbunden ist; dem sogenannten Abscheidungsthrombus (79, 86).

Die darauffolgende sekundäre Hämostase dient der Stärkung des Thrombus. Sie stellt eine Kaskade verschiedener sich selbst aktivierender Gerinnungsfaktoren dar. Diese Kaskade kann durch zwei verschiedene Mechanismen initiiert werden, die beide in derselben Endphase münden und der Bildung des Thrombins dienen. Zum einen handelt es sich hierbei um das intrinsische, zum anderen um das extrinsische System (Abbildung 13, Seite 38).

Das extrinsische System wird durch das aus dem verletzten Endothel freigesetzte Gewebethromboplasmin (Faktor III) aktiviert, indem es den im Blut befindlichen Faktor VII (Prokonvertin) zu der aktiven Form Faktor VIIa umwandelt. Der

kommt es zu einer Spaltung der bestehenden Peptidbindungen zwischen Arginin 274 und Threonin 275 sowie zwischen Arginin 323 und Isoleucin 324 (88).

Durch das entstandene Thrombin erfolgt eine proteolytische Spaltung an der Arginin-Glycin-Bindungsstelle des Fibrinogens zu Fibrin-Monomeren. Einzelne Fibrin-Monomere lagern sich über hydrophobe Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen zusammen. Dieser Prozess kann durch Ca^{2+} -Ionen beschleunigt werden (79, 82). Die noch instabilen Wasserstoffbrückenbindungen und hydrophoben Wechselwirkungen zwischen den Fibrin-Monomeren werden durch einen fibrinstabilisierenden Faktor (Faktor XIII) durch Peptidbindungen zwischen den Lysin- und Glutaminresten gefestigt; es entsteht ein unlöslicher Fibrinthrombus (79, 86, 88, 89).

2.3.4.2. Milchgerinnung

Der Proteinanteil der Milch liegt zu einem Großteil in Form von Caseinen vor, welche wiederum in Submicellen zusammengelagert sind. Die Submicelle ist ungefähr 10-15 nm groß und besteht aus 15-20 Caseinmolekülen, den α_{s1} -, α_{s2} -, β -, γ - und κ -Caseinen (80). Es gibt zwei verschiedenen Arten von Submicellen; einer mit κ -Casein und einer ohne κ -Casein. Sie bilden zusammen 40-300 nm große Micellen, die durch Kalziumphosphat-Brücken miteinander verbunden sind (Abbildung 14). Sie konfigurieren sich so, dass die Submicellen mit κ -Casein an der Oberfläche liegen, da ihr hydrophiles C-terminales Ende gut mit der wässrigen Umgebung interagiert und so eine Aggregation verhindert wird. Der hydrophobe Teil der Mizelle wird aus den übrigen Caseinen gebildet (82, 84).

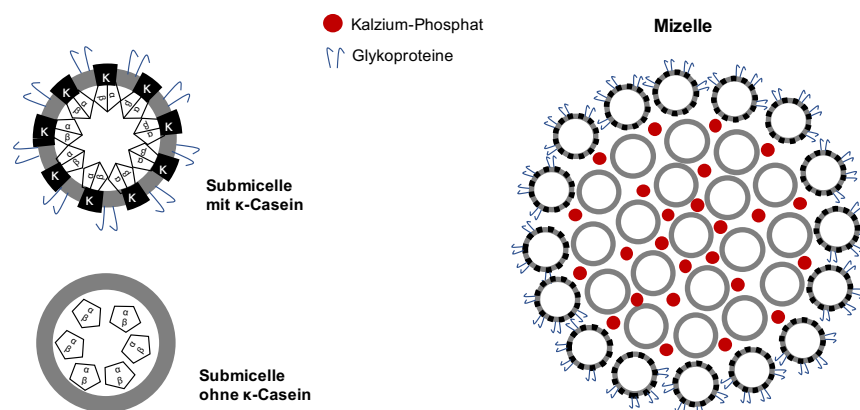
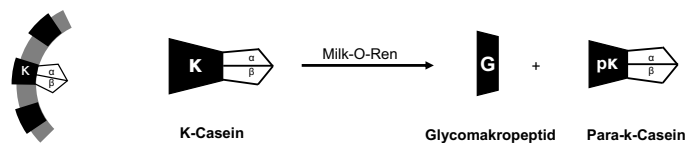


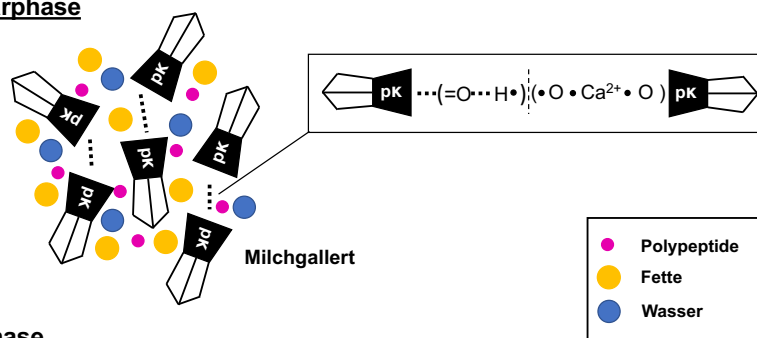
Abbildung 14: Skizzierter Aufbau der Casein-Mizelle. Modifiziert nach (73) (Grafik: S. Haban-Rackebrandt)

Die Milchgerinnung kann man in drei verschiedene Phasen aufteilen (Abbildung 15). In der Primärphase wird das aussenliegende κ -Casein der Micelle von dem verwendeten Gerinnungsenzym Milase[®] Premium 220 zwischen den Aminosäuren Phenylalanin und Methionin gespalten. Es durchdringt nach und nach die einzelnen Schichten der Mizellen und legt die entstehenden para- κ -Caseine und Glykomakropeptide frei (90). Hierdurch wird die Hydrathülle um die Mizelle zerstört und die Sekundärphase der Milcherinnungsreaktion initiiert. Die freiliegenden Enden der Micellen werden nun untereinander über elektrostatische Kräfte verbunden und schließen in ihren entstehenden Hohlräumen Fett und Wasser ein (90, 91). Durch die Kontraktion des Caseingerüsts kommt es im letzten Schritt, der Tertiärphase, zu einem spontanen Abgang der Molke. Diese Reaktionen werden durch Kalzium bis zu einer Konzentration von 8 mM gefördert (91).

Primärphase



Sekundärphase



Tertiärphase

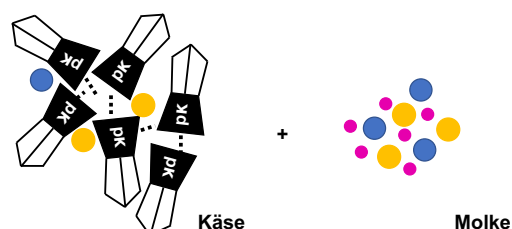


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Milchgerinnung. Modifiziert nach (73) (Grafik: S. Haban-Rackebrandt)

2.3.4.3. Vergleichbarkeit der Blut- und Milchgerinnung

Eine Vergleichbarkeit zwischen der Blut- und der Milchgerinnung konnte im Jahre 1975 durch Pierre Jollès aufgezeigt werden (82, 92). Dieser beschreibt, dass in der späten Phase der Thrombusformation des Blutes ein vergleichbarer Prozess wie bei der Milchgerinnung stattfindet (93). Die Verwendung von gelabter Milch als blutanaloge Flüssigkeit zur Testung von Herzklappen wurde erstmals 1983 von Lewis und MacLeod vorgeschlagen und ist seit vielen Jahren als eine international anerkannte wissenschaftliche Methode etabliert (94).

In der späten Phase der Blutgerinnung wird, initiiert durch das Enzym Thrombin, das lösliche Fibrinogen in das unlösliche Fibrin umgewandelt. Vergleichend hierzu findet bei der Milchgerinnung eine Abspaltung des unlöslichen para- κ -Casein vom löslichen κ -Casein statt. Die für diese Gerinnungsreaktion verantwortlichen Enzyme sind die mikrobiellen Proteinasen Chymosin und Renin (91, 92).

Der Katalysator beider Gerinnungsreaktionen ist Kalzium, welches damit einen beschleunigenden und geschwindigkeitsbestimmenden Faktor darstellt. Zudem nützt es beiden Thrombusformationen zur Stabilisierung (82, 91).

Auch bei der Formation der Blut- und Milchthromben konnten Parallelen festgestellt werden. Es besteht sowohl eine makroskopische als auch mikroskopische Ähnlichkeit der Strukturen. Diese ist sowohl bei den N-serologischen Kohlenhydratanteilen der Erythrozyten und dem κ -Casein-Glykomakropeptid der Milch als auch bei der β - und γ -Kette des Fibrinogen und dem κ -Casein der Milch wiederzuerkennen (82, 94). Beide Prozesse führen zur Bildung einer adhären, unlöslichen Thrombusformation.

Die Unterschiede zwischen der Blut- und der Milchgerinnung bestehen darin, dass bei der Milchgerinnung das Lab von aussen zugeführt werden muss, während das gerinnungsaktivierende Enzym Thrombin im Blut bereits vorhanden ist. Zudem ist zu erwähnen, dass im Blut eine komplexe Gerinnungskaskade ausgelöst werden muss, um einen Thrombus zu generieren, wohingegen die Milchgerinnung direkt nach der Zugabe des Labs einsetzt.

2.4. Versuchsdurchführung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die ballonexpandierbaren Transkatheterklappenprothesen SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™ der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA) in jeweils den Größen 23 und 26 vergleichend untersucht. Der Umfang umfasse insgesamt vier Versuchsreihen. Es erfolgte jeweils eine Versuchsreihe mit der Transkatheterklappenprothese (THV) SAPIEN XT™ in den Größen 23 und 26 sowie mit den THV SAPIEN 3™ in den Größen 23 und 26. Jede Klappenprothese durchlief jeweils mindestens fünf experimentelle Durchläufe, um eine statistisch verwertbare Auswertung zu gewährleisten. Jeder Durchlauf mit einer Transkatheterklappenprothese ist aufgrund der drei Segel pro Klappe als drei Versuche definiert.

Die THV SAPIEN XT™ der Größe 23 wurde in 15 Versuchen untersucht und ausgewertet. Die THV SAPIEN XT™ der Größe 26 wurde insgesamt 18 Versuchen unterzogen, wobei 14 Versuche verwertbar waren. Die THV SAPIEN 3™ der Größe 23 durchlief 15 Versuche, wovon 11 der Auswertung zugeführt werden konnten. Die THV SAPIEN 3™ der Größe 26 wurde in 18 Versuchen untersucht, wovon 12 Versuche ausgewertet wurden.

Der Ausschluss eines Versuches erfolgte, wenn eine eindeutige Zuweisung des Thrombus in die definierten Bereiche nicht möglich war oder bei überschießender bzw. den gesamten Bereich flächig überziehender Thrombenbildung. Auch eine mangelhafte Qualität der fotografischen Datenerhebung führte zum Ausschluss eines Versuches.

Die Länge eines Durchlaufs zur optimalen Bildung und Darstellung der Milchthromben wurde in initialen Testdurchläufen eruiert und umfasste jeweils 20 Minuten.

2.5. Auswertung

Die durchgeführte Studie umfasste die Betrachtung der im Vorherigen beschriebenen Transkatheterklappenprothesen SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™, jeweils in den Größen 23 sowie 26. Alle durchgeführten Versuche wurden dokumentiert und in die standardisierte Auswertung überführt. Im Rahmen der Auswertung erfolgte die Unterteilung der Klappe nach einem international anerkannten und etablierten Auswertungsschema in ihre drei Segel sowie deren separate Betrachtung. Dies umfasste, wie in Abbildung 16 dargestellt, für jedes Segel vier Bereiche: Wand (W), Sinus (S), Kommissur rechts (KR) sowie Kommissur links (KL). Daraus ergaben sich pro Klappe 3 getrennt auswertbare Sektionen mit jeweils 4 getrennt auswertbaren Bereichen und somit pro Klappe insgesamt 12 auswertbare Bereiche. Das Studiendesign sowie die resultierende Datenbasis werden in der Tabelle 5 (Kurzübersicht Studiendesign) sowie in Tabellen 14-18 (siehe Anhang 8.3) dargestellt.

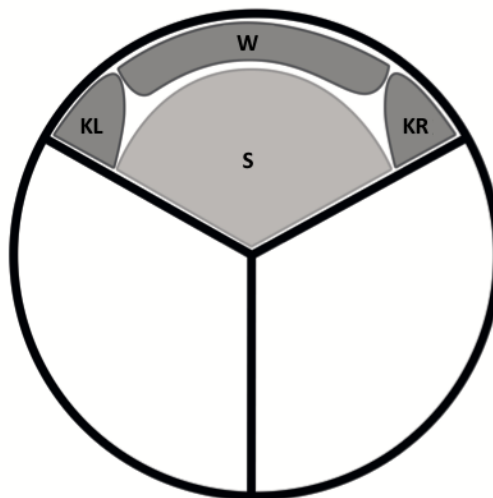


Abbildung 16: Bereichsdefinition der Lokalisation der Thromben in der Transkatheterklappenprothese: Sinus (S), Wand (W), Kommissur rechts (KR), Kommissur links (KL). Schema und Grafik: S. Haban-Rackebrandt

Klappentyp	Bereiche für die Auswertung			
	Durchlauf/Klappe	Segel	Bereiche	Gesamt
SAPIEN XT™ 26	6	je 3	je 4	72
SAPIEN 3™ 26	6	je 3	je 4	72
SAPIEN XT™ 23	5	je 3	je 4	60
SAPIEN 3™ 23	5	je 3	je 4	60

Tabelle 5: Kurzübersicht Studiendesign. Tabelle: S. Haban-Rackebrandt

Für die Betrachtung der Resultate wurden die folgenden Definitionen für auswertbare Thromben festgelegt:

1. Ein Thrombus weist eine Mindestgröße von 1 mm³ (1 x 1 x 1 mm) auf.
2. Zwei oder mehr Thromben, die nicht klar voneinander abzugrenzen sind, werden als ein Thrombus gezählt.
3. Ein Versuch bzw. eine Tasche wird im Gesamten ausgeschlossen, wenn der Ursprung der Thrombenbildung nicht identifizierbar ist oder weil der gesamte Bereich flächig überzogen ist.
4. Die Auswertung erfolgt durch zwei Untersucher:innen unabhängig voneinander, um einen systematischen Fehler zu minimieren.

2.5.1. Ergebnisdokumentation

Nach dem Ausbau der Herzklappen wurden die Thrombusformationen für jede der drei Taschenklappensegel-Regionen fotografisch dokumentiert. Dies erfolgte für die Gesamtansicht mit einer Canon AE1 Spiegelreflexkamera (Canon, Amstelveen, Niederlande) und für die Detailansicht mittels Stereomikroskop mit 8-facher Vergrößerung (Carl Zeiss GmbH, Göttingen, Deutschland).

Die Einteilung der Thromben basierte auf dem Mapping der in Abbildung 16 dargestellten Schablone:

- linke Kommissur (KL)
- rechte Kommissur (KR)
- Wand (W)
- Sinus (S)

Die Schablone wurde digital auf die dokumentierten Bilder der jeweiligen Testklappe passgenau übertragen und anhand dessen die Zuordnung der Thromben festgelegt und ausgezählt.

Abschließend erfolgte zur Verifizierung der Ergebnisse der Vergleich der Anzahl der identifizierten Thromben zwischen der Mikroskopie und der digitalen Auswertung. Bei einer Abweichung wurde die Auswertung entsprechend durch Wiederholung überprüft. Um systematische Fehlinterpretationen auszuschließen, erfolgte eine unabhängige Auswertung von zwei Untersucher:innen.

2.5.2. Statistik

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten statistischen Untersuchungen dienten einerseits der Analyse der Thrombusverteilungshomogenität und andererseits der Bewertung der Signifikanz zwischen der Verteilung des Auftretens und der Klappenspezifikationen (Größe/Hersteller/Modell). Die Durchführung der Berechnungen erfolgte mit den eingesetzten Softwareverfahren SPSS Version 22 (IBM, Armonk, NY, USA) und Excel 2016 (Microsoft).

Zur Bewertung der Verteilungshomogenität wurden zunächst die Mittelwerte der Thrombenanzahl für die vier Bereiche der Klappen (Wand, Kommissur rechts, Kommissur links, Sinus) und die vier Transkatheterklappenprothesen-Modelle (Edwards SAPIEN XT™ 26, Edwards SAPIEN 3™ 26, Edwards SAPIEN XT™ 23, Edwards SAPIEN 3™ 23) berechnet (95). Zur Auswertung stand die in Tabelle 14 (siehe Anhang 8.3) abgebildete Datenbasis zur Verfügung.

Zur weiterführenden Analyse der Daten erfolgte zunächst die Überprüfung der gebildeten Gruppen im Hinblick auf das Vorliegen einer Normalverteilung mithilfe des Anderson-Darling-Tests. Darauf aufbauend wurden zur Bewertung signifikanter Zusammenhänge zwischen den Bereichen, im Hinblick auf die Neigung zur Thrombenbildung, der Kruskal-Wallis-Test sowie der Mann-Whitney-U-Test zur weiteren Spezifizierung angewendet. p-Werte $<0,05$ wurden als signifikant, p-Werte $<0,001$ als hochsignifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit konnte durch die praktischen Versuche umfassend beantwortet werden. Die Thrombenbildung, der in den Experimenten untersuchten Transkatheterklappenprothesen (THV) SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™ ähnelte den in vivo Beobachtungen, welche bei Revisions-Eingriffen nach einer TAVI gemacht wurden (Abbildung 17).

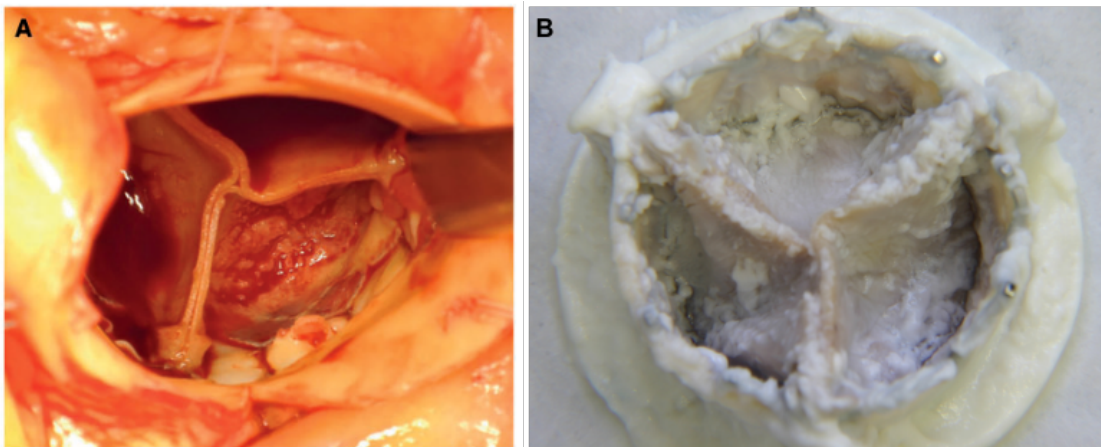


Abbildung 17: Vergleich einer explantierten Transkatheterklappenprothese SAPIEN XT™ in vivo (A) und in vitro (B). Fotos: Arbeitsgruppe PD Dr. D. Richardt. (A) Mit freundlicher Genehmigung der Patientin.

Bei den Bioprothesen PERIMOUNT Magna-Ease™ in den Größen 23 und 25, konnte im Vorfeld unter gleichen Testbedingungen eine initiale Bildung von Thrombusformationen ausgeschlossen werden. Damit konnte sichergestellt werden, dass jegliche Trombusbildung auf die Transkatheterklappenprothese zurückzuführen war.

Bei den Transkatheterklappenprothesen konnte an jeder der definierten Bereiche eine deutliche Thrombusbildung beobachtet werden. Im Nachfolgenden werden die erzielten Ergebnisse dargestellt.

3.1. Edwards SAPIEN XT™ 23

Die Transkatheterklappenprothese SAPIEN XT™ der Größe 23 wurde in 5 Durchläufen untersucht. Somit wurden insgesamt 15 Versuche in den Bereichen Sinus, Kommissuren und Wand ausgewertet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 6 dargestellt.

SAPIEN XT™ 23	Absolute Thrombenzahl
Sinus	58
Kommissur rechts	13
Kommissur links	11
Wand	19
Gesamt	101

Tabelle 6: Absolute Thrombenzahl Edwards SAPIEN XT™ Größe 23 in den definierten Untersuchungsbereichen

3.2. Edwards SAPIEN XT™ 26

Die Transkatheterklappenprothese SAPIEN XT™ der Größe 26 wurde insgesamt in sechs Durchläufen untersucht. Es konnten von den 18 Versuchen 14 in die Auswertung einbezogen werden. Bei den nicht ausgewerteten Versuchen konnte keine eindeutige Zuteilung der betreffenden Thromben zu den definierten Bereichen sichergestellt werden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 7 dargestellt.

SAPIEN XT™ 26	Absolute Thrombenzahl
Sinus	69
Kommissur rechts	18
Kommissur links	12
Wand	31
Gesamt	130

Tabelle 7: Absolute Thrombenzahl Edwards SAPIEN XT™ Größe 26 in den definierten Untersuchungsbereichen

3.3. Edwards SAPIEN 3™ 23

Die Transkatheterklappenprothese SAPIEN 3™ der Größe 23 wurde in 5 Durchläufen untersucht. Dies ergibt insgesamt 15 Versuche, wovon nur 11 der Auswertung zugeführt werden konnten. Es zeigte sich in 3 der nicht einbezogenen Versuche eine gleichmäßige filmartige Thrombusschicht, sodass keine eindeutige Zuteilung in die definierten Bereiche gemacht werden konnte. Bei einem anderen Versuch kam es zu einer überschießenden Thrombusformation, welche zum Ausschluss führte. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 8 dargestellt.

SAPIEN S3™ 23	Absolute Thrombenzahl
Sinus	45
Kommissur rechts	5
Kommissur links	10
Wand	29
Gesamt	89

Tabelle 8: Absolute Thrombenzahl Edwards SAPIEN S3™ Größe 23 in den definierten Untersuchungsbereichen

3.4. Edwards SAPIEN 3™ 26

Die Transkatheterklappenprothese Edwards SAPIEN 3™ der Größe 26 wurde in 18 Versuchen untersucht, wovon 12 Versuche ausgewertet werden konnten. Auch hier zeigte sich in 5 der nicht auswertbaren Versuche eine gleichmäßige filmartige Thrombusschicht, sodass die eindeutige Zuteilung in die definierten Bereiche nicht erfolgen konnte. In einem weiteren Versuch führte eine mangelhafte Qualität der fotografischen Datenerhebung zum Ausschluss. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 9 dargestellt.

SAPIEN S3™ 26	Absolute Thrombenzahl
Sinus	84
Kommissur rechts	11
Kommissur links	11
Wand	44
Gesamt	150

Tabelle 9: Absolute Thrombenzahl Edwards SAPIEN S3™ Größe 26 in den definierten Untersuchungsbereichen

3.5. Vergleich der Transkatheterklappenprothesen

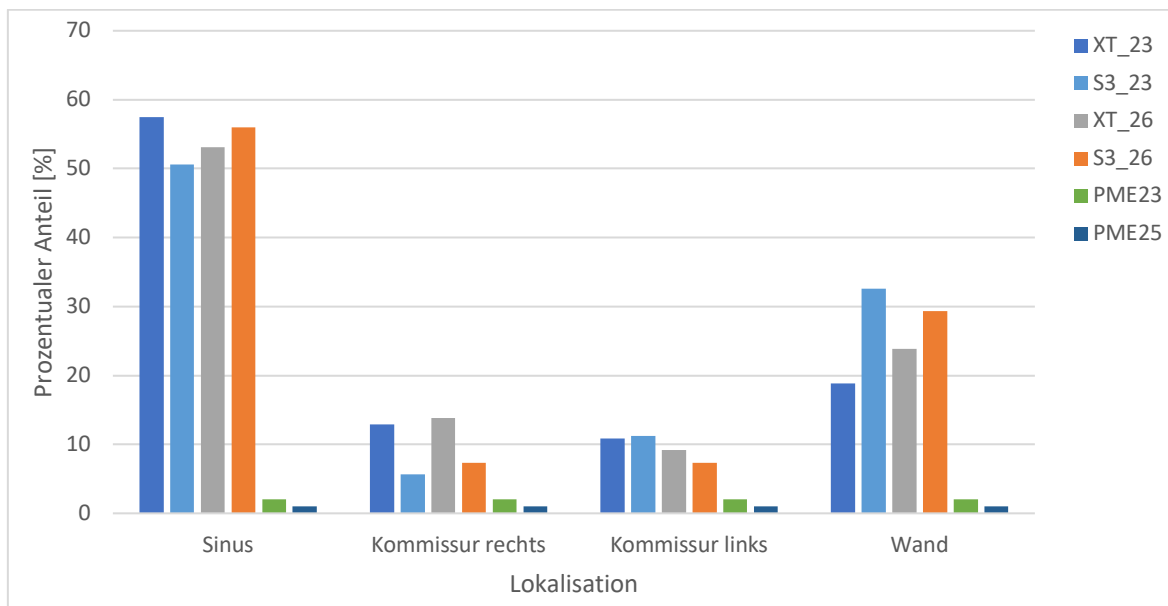


Abbildung 18: Prozentualer Anteil der Thrombenbildung der THV bezogen auf die definierten Bereiche. (PME23: PERIMOUNT Magna-Ease™ Größe 23, PME25: PERIMOUNT Magna-Ease™ Größe 25, XT23: SAPIEN XT™ Größe 23, XT_26: SAPIEN XT™ Größe 26, S3_23: SAPIEN 3™ Größe 23, S3_26: SAPIEN 3™ Größe 26) Grafik: S.Haban-Rackebrandt

Eine Thrombenbildung konnte in allen der untersuchten Transkatheterklappenprothesen (THV) identifiziert werden (Tabelle 6-9). Bei den THV SAPIEN 3™ zeigte sich häufig eine gleichmäßige filmartige Thrombusformation, während sich bei den THV SAPIEN XT™ die Thrombenbildung blumenkohlartig darstellte. Die Tabelle 10 fasst die absolute Thrombenanzahl, bezogen auf die definierten Bereiche, vergleichend zusammen.

Absolute Thrombenzahl	XT 23	XT 26	S3 23	S3 26	Gesamt
Sinus	58	69	45	84	256
Kommissur rechts	13	18	5	11	47
Kommissur links	11	12	10	11	44
Wand	19	31	29	44	123
Gesamt	101	130	89	150	470

Tabelle 10: Absolute Thrombenzahl in den definierten Untersuchungsbereichen der Transkatheterklappenprothesen SAPIEN XT™ 23 (=XT 23), SAPIEN XT™ 26 (=XT 26), SAPIEN S3 23™ (=S3 23) und SAPIEN S3 26™ (=S3 23)

Im Durchschnitt fanden sich bei allen THV, wie in Tabelle 11 zu sehen, 54% der thrombusartigen Formationen im Sinus, 28% im Wandbereich, 13,14% an der rechten Kommissur und 9,67% an der linken Kommissur. Eine grafische Visualisierung der Ergebnisse ist in Abbildung 18, Seite 49 dargestellt.

Prozentualer Anteil	XT 23	XT 26	S3 23	S3 26	Gesamt
Sinus	57,43	53,08	50,56	56,00	54
Kommissur rechts	12,87	13,85	5,62	7,33	13,14
Kommissur links	10,89	9,23	11,24	7,33	9,67
Wand	18,81	23,85	32,58	29,33	28

Tabelle 11: Anteil der Thromben in den definierten Untersuchungsbereichen in % der Transkatheterklappenprothesen SAPIEN XT™ 23 (=XT 23), SAPIEN XT™ 26 (=XT 26), SAPIEN S3 23™ (=S3 23) und SAPIEN S3 26™ (=S3 23)

Im Sinus der Taschenklappensegel beider Modelle und Größen fanden sich im Durchschnitt über die Hälfte (54%) der thrombusartigen Formationen (Tabelle 11). Es konnte allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Modellen SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™ festgestellt werden ($P=0,106$) (Tabelle 12).

Die zweithäufigste Besiedlung zeigte sich im Wandbereich (durchschnittlich 28%) (Tabelle 11). Hier konnten signifikante Unterschiede zwischen den Modellen SAPIEN XT™ und den SAPIEN 3™ festgestellt werden. So wiesen die THV SAPIEN 3™ in beiden Größen im Wandbereich hochsignifikant mehr thrombusartige Bildungen auf als die THV SAPIEN XT™ ($p = 0,002$) (Tabelle 12).

Definierte Bereiche	Signifikanz (Kruskal-Wallis-Test) P-Werte <0,05 wurden als signifikant angesehen
Sinus	0,106
Kommissur rechts	0,151
Kommissur links	0,964
Wand	0,002

Tabelle 12: Darstellung der Signifikanzen beider Klappentypen in der vergleichenden Betrachtung für beide Größen (SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™)

Die Signifikanzen für den definierten Bereich „Wand“ im paarweisen Vergleich der einzelnen Modelle und Größen gegeneinander wurden mithilfe des Mann-Whitney-U Tests weiter spezifiziert und sind in Tabelle 13 dargestellt.

Klappenprothese	SAPIEN XT™ 23	SAPIEN XT™ 26	SAPIEN 3™ 23	SAPIEN 3™ 26	p-Wert
Absolute Thrombenanzahl (Bereich Wand)	19	31	29	44	
Paarweise Signifikanzanalyse (Mann-Whitney-U Test)	signifikant		signifikant		0,007
	signifikant			signifikant	0,001
	signifikant	signifikant			0,037
			nicht signifikant	nicht signifikant	0,104
		nicht signifikant	nicht signifikant		0,636
		signifikant		signifikant	0,099

Tabelle 13: Signifikanzen im paarweisen Vergleich der einzelnen Modelle und Größen im definierten Bereich „Wand“. Grafik: S. Haban-Rackebrandt

Die beiden Kommissuren waren mit 13,14 % und 9,67 % am wenigsten mit Thromben besiedelt (Tabelle 11). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Modellen und Größen (Tabelle 12).

In den Abbildungen 19 und 20 ist der prozentuale Anteil der Thromben bezogen auf die definierten Bereiche (Sinus, Wand und Kommissuren) für die einzelnen Modelle in jeweils beiden Größen gegenüberstellend visualisiert.

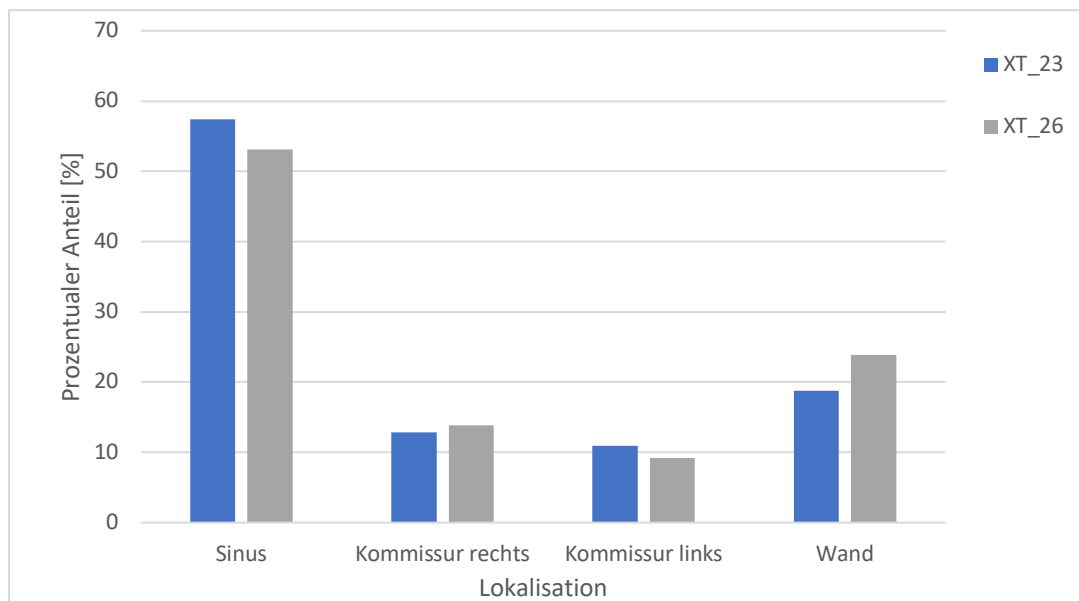


Abbildung 19: Verteilung der Thromben der THV SAPIEN XT™ bezogen auf die definierten Bereiche. SAPIEN XT™ 23 (=XT_23), SAPIEN XT™ 26 (=XT_26). Grafik S. Haban-Rackebrandt

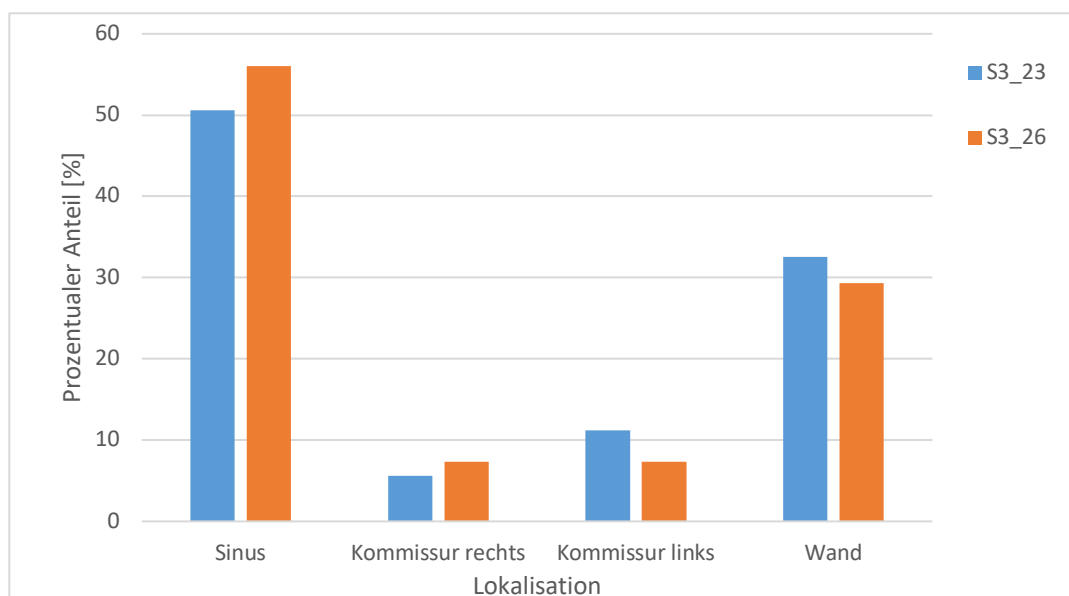


Abbildung 20: Verteilung der Thromben der THV SAPIEN 3™ bezogen auf die definierten Bereiche. SAPIEN 3™ 23 (=S3_23), SAPIEN 3™ 26 (=S3_26). Grafik S. Haban-Rackebrandt

Die Auswertung der Anzahl der Milchthromben in allen vier Transkatheterklappenprothesen ergab einen signifikanten Unterschied im untersuchten Areal des Sinus gegenüber den anderen definierten Bereichen. Lediglich die Transkatheterklappenprothese SAPIEN 3™ der Größe 23 zeigte keine Signifikanz im Vergleich des Sinus und der Wand. Hier ließen sich dabei zwar mehr Thromben

im kategorisierten Bereich des Sinus als an der Wand identifizieren, jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Ausserdem konnte für die Transkatheterklappenprothese SAPIEN 3™ in beiden Größen, eine Signifikanz zwischen dem definierten Bereich Wand gegenüber den Kommissuren herausgestellt werden. Dies wurde bei den Transkatheterklappenprothesen SAPIEN XT™ nur in Bezug auf die linke Kommissur beobachtet. Die Kommissuren untereinander zeigen in allen Prothesen keinen signifikanten Unterschied.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass im Vergleich zur biologischen Aortenklappenprothese PERIMOUNT Magna-Ease™, die keine thrombusähnlichen Bildungen aufwies, die Transkatheterklappenprothesen eine hohe thrombogene Tendenz aufweisen. Die häufigste Anzahl an Thrombusformationen beider Modelle und Größen wies mit (54%) der definierte Bereich Sinus auf. Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Modellen SAPIEN XT™ und den SAPIEN 3™ im definierten Bereich Wand, so wiesen die THV SAPIEN 3™ in beiden Größen hochsignifikant mehr thrombusartige Bildungen auf als die THV SAPIEN XT™ ($p = 0,002$). Während sich bei den THV SAPIEN 3™ die Thrombusformation häufig als eine gleichmäßige filmartige Schicht darstellte, wiesen die THV SAPIEN XT™ eine blumenkohlartige Thrombenbildung auf. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 15-18 dargestellt (siehe Anhang 8.3).

4. Diskussion

Die TAVI hat sich im Laufe der letzten 15 Jahre zu einem Routineeingriff entwickelt und wird weltweit erfolgreich durchgeführt. Trotz der insgesamt guten Ergebnisse einer TAVI, könnte die Prävention und Behandlung der subklinischen Transkatheter-Klappenthrombose (SLT: Subclinical Leaflet Thrombosis) und die thrombusbedingte Segelverdickung (HALT: Hypo-Attenuated Leaflet Thickening) eine potenzielle Chance für eine weitere Verbesserung der klinischen Ergebnisse bieten. Dabei stellen die thrombogenen Eigenschaften der Transkatheterklappenprothesen (THV: Transcatheter Heart Valve) einen Ansatz bei der Entstehung der klinischen und subklinischen Klappenthrombose dar. Nach aktueller Studienlage und den neuen, im August 2021 publizierten, Leitlinien der ESC und der EACTS, gibt es Empfehlungen für eine postoperative orale Antikoagulation bzw. Plättchenhemmung für bestimmte Konstellationen nach der Implantation einer TAVI-Prothese (4). Dennoch ist die Studienlage aufgrund fehlender Langzeitbeobachtung noch nicht zufriedenstellend.

Verzögerte postoperative thrombembolische Ereignisse stellen eine bekannte Komplikation im Rahmen einer TAVI dar. Studien zeigen, dass es zu einem vermehrten Auftreten klinisch stummer thrombembolischer Ereignisse (66-68%) nach der Implantation einer TAVI-Prothese kam, welche mittels MRT dargestellt werden konnten (55, 56). Ferner wurde ein erhöhtes Aufkommen transitorisch ischämischer Attacken (TIA) und Schlaganfälle beschrieben (57). Makkar et al. sowie Chakravarty et al. konnten nachweisen, dass die HALT der Transkatheterklappenprothesen nach 30 Tagen im Vergleich zu den konventionell-chirurgischen biologischen Aortenklappenprothesen signifikant erhöht ist ((13,4 % vs. 3,6 %, $p = 0,03$) bzw. (13% vs. 4%, $p = 0,001$)) (11, 57, 59).

Die vorliegende experimentelle Studie hatte das Ziel, strömungsinduzierte Thromben in Transkatheterklappenprothesen mithilfe eines international etablierten Gerinnungsmodells mit erwärmter und enzymaktivierter Rohmilch in vitro nachzuweisen. Dies gelang durch einen Versuchsaufbau, welcher die physiologische Funktion des linksventrikulären Ausflusstraktes des Herzens simuliert.

Es wurden die Modelle SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™ der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA) jeweils in den Größen 23 und 26

untersucht. Die SAPIEN™-Modelle gehören in Europa und weltweit zu den am häufigsten implantierten ballonexpandierbaren Transkatheterklappenprothesen.

Das verwendete Versuchsmodell mit enzymaktivierter Milch, hat die Analyse der Initiierung von thrombusähnlichen Formationen an ballonexpandierbaren Transkatheterklappenprothesen (SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™) und potenziell thrombotischen Stellen in Transkatheterklappenprothesen ermöglicht.

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Anhäufung thrombenartiger Formationen sowohl in der THV SAPIEN XT™ als auch in der THV SAPIEN 3™. Diese scheinen aufgrund ihrer Fließeigenschaften eine thrombotische Tendenz zu haben. Vor allem im Sinus, dem tiefsten Punkt der Taschenklappen, beider Modelle fanden sich im Durchschnitt über die Hälfte (54%) der Thrombusformationen. Somit kommt es in dem Bereich Sinus zu einer signifikant vermehrten Ablagerung von Milchthromben im Vergleich zu den übrigen Bereichen Wand und Kommissuren. Lediglich die THV SAPIEN 3™ der Größe 23 zeigte keine Signifikanz im Vergleich des Sinus und der Wand. Hier ließen sich dabei zwar mehr Thromben im kategorisierten Bereich des Sinus als an der Wand identifizieren, jedoch ohne ein Signifikanzniveau zu erreichen. Dieses Phänomen ist durch eine starke Ansiedlung von Thrombusformationen im Bereich der Wand der THV SAPIEN 3™ erklärbar. Es konnte zudem kein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen den beiden Modellen SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™ dargestellt werden. Der Sinus stellt in beiden Modellen, unabhängig von der Größe, den tiefsten Punkt der THV dar und ist somit wahrscheinlich durch einen verminderten Ausschwemmungseffekt betroffen. Hier könnte es zu einer strömungsbedingten Bildung und Auflagerung von Thromben kommen.

Leetmaa et al. konnte 3 Monate nach Implantation einer Edwards SAPIEN XT™-Prothese mittels Computertomografie eine SLT (4%) nachweisen (14). Gemäß Ducci et al. ist eine physiologische Flussbewegung und Auswaschung der Sinus wie bei einer nativen Aortenklappe nach einer TAVI nahezu nicht mehr möglich (96, 97). Er beschreibt eine TAVI- bedingte Stase des Blutes in den Sinus valsalvae. Diese begünstigt sowohl die Thrombozytenaggregation als auch eine strömungsbedingte Aggregation der Erythrozyten, wodurch sich die Viskosität des Blutes erhöht. Eine Thrombenbildung sowie eine lokale verminderte Sauerstoffversorgung kann in dem betroffenen Versorgungsgebiet die Folge sein. Somit lässt sich vermuten, dass die erhöhte Inzidenz ischämischer und cerebrovaskulärer Ereignisse, die nach der

Implantation einer Transkatheterherzklappe beschrieben wurden, mit einem strömungsbedingen verlangsamten Blutfluss verbunden sein könnte. Diese Beobachtungen spiegeln sich in den Ergebnissen der durchgeführten Versuche der vorliegenden Studie wider.

Die Muster der thrombusähnlichen Formationen, welche sich bei der vorliegenden Arbeit zeigen, sind zudem vergleichbar mit denen, die bei Revisions-Operationen oder Obduktionen in explantierten Prothesen von Patient:innen nachgewiesen werden konnten: Bei den Transkatheterklappenprothesen SAPIEN 3™ zog sich die thrombusähnliche Formation wie ein Film über das gesamte Gewebe, während sich bei den Transkatheterklappenprothesen SAPIEN XT™ blumenkohlartige Thrombusformationen darstellten (98). Diese Beobachtung könnte durch mögliche Mikrotraumata beim Crimpingprozess erklärbar sein. Die THV SAPIEN 3™ wurde so konzipiert, dass sie ein schmaleres Profil als das Vorgängermodell SAPIEN XT™ aufweist, um vaskulären Komplikationen bei der Implantation entgegenzuwirken. Dadurch wird das Perikard bei der Komprimierung größeren Scherkräften ausgesetzt, was zu einer vermehrten Schädigung und letztendlich zu einer dadurch bedingten erhöhten Auflagerung von Thromben führen könnte.

Die zweithäufigste Besiedlung zeigte sich im Wandbereich. Hier konnten signifikante Unterschiede zwischen den Modellen SAPIEN XT™ und den SAPIEN 3™ festgestellt werden. So wiesen die Transkatheterklappenprothesen SAPIEN 3™ in beiden Größen im Wandbereich signifikant mehr thrombusartige Bildungen auf als die Transkatheterklappenprothesen SAPIEN XT™. Auch die im Rahmen dieser Studie nachgewiesenen Thrombusformationen im Wandbereich lassen sich durch eine strömungsinduzierte Thrombenbildung erklären: Der expandierbare Kobalt-Chrom-Rahmen beider Prothesenmodelle, an dem das Rinderperikard-Gewebe aufgespannt ist, weist rautenartige Einkerbungen auf. Durch diese Struktur kommt es hier zu kleinen Turbulenzen mit einer stagnierenden Strömung und einer dadurch bedingten erhöhten Thrombozytenaktivierung. Dieses Phänomen wurde bereits 1856 durch den deutschen Pathologen Rudolf Virchow beschrieben. So beschreibt dieser die drei pathophysiologischen Grundlagen, die zur Entstehung einer Thrombose führen: eine Veränderung des Gefäßendothels, die Veränderung der Blutströmungsgeschwindigkeit und die Veränderung der Zusammensetzung des Blutes (99). Zusätzlich konnte durch Huck et al. nachgewiesen werden, dass eine hohe Scherspannung an den Metallstreben des Klappen-Rahmens, die

thrombogene Wirkung des Blutes erhöht (100). Beide Prothesenmodelle dieser Studie wiesen im Wandbereich die zweithäufigsten Thrombusformationen auf, wobei sich die Anzahl signifikant unterschied; die SAPIEN 3™ zeigte hier eine deutlich höhere Neigung zur Thrombenbildung als die SAPIEN XT™. Dies könnte durch die strukturellen Unterschiede der SAPIEN 3™ im Vergleich zur SAPIEN XT™ erklärbar sein. Die Transkatheterklappenprothese SAPIEN 3™ wurde mit dem Ziel hergestellt, den Durchmesser des Implantationssystems zu verkleinern, um intraprozedurale Gefäßkomplifikationen zu reduzieren. Dies wird durch eine stärkere Zusammenfaltbarkeit der Prothese vor der Implantation erreicht. Hierzu wurde das Design des Kobalt-Chrom-Rahmens im Vergleich zum Vormodell (SAPIEN XT™) modifiziert und ist zudem länger als bei der SAPIEN XT™. Dies soll, bei höherer radialer Festigkeit, eine verbesserte Positionierungsmöglichkeit gewährleisten (76). Somit scheint sowohl die Höhe des Rahmens als auch die veränderte Konstruktion des Metallgitters, welche der Reduktion des Durchmessers bei der Implantation dient, zu erhöhten Scherkräften zu führen und einen Einfluss auf das Ausmaß der Thrombenbildung zu haben. Die THV SAPIEN 3™ besitzt auf der ventrikulären Seite, zusätzlich zu dem Überzug aus künstlichem speziell verarbeitetem Gewebe (vergleichbar mit der SAPIEN XT™), einen Manschettenring aus Polyethylenterephthalat (PET). Der Manschettenring wird auch als Skirt, „Röckchen“ bezeichnet und soll dazu dienen, paravalvulären Leckagen zu minimieren. Inwieweit dies auslösende Faktoren der erhöhten Thrombusneigung sein könnten, bleibt zunächst unklar. Auch die Auswirkung des Crimpingprozesses mit möglichen Mikrotraumata des Perikards ist bis dato unzureichend belegt.

Eine Studie mit Ergebnissen, die die der vorliegenden Arbeit unterstreichen, wurde durch Pache et al. veröffentlicht (15). Dieser beschreibt nach einem 5 Tages Intervall nach Implantation einer THV SAPIEN 3™, thrombusbedingte Verdickungen der Taschenklappensegel (HALT: Hypo-Attenuated Leaflet Thickening), welche unter einer einfachen (ASS) oder doppelten (ASS+Clopidogrel) Plättchenaggregationshemmung auftraten. Diese HALT bildeten sich unter einer oralen Antikoagulation vollständig zurück.

In einer weiteren Studie konnten Chakravarty et al. nachweisen, dass bei Patient:innen, die aufgrund von Herzrhythmusstörungen oder anderen Vorerkrankungen, eine orale Antikoagulation (OAK) oder Vitamin-K-Antagonisten

(VKA) einnahmen, signifikant weniger Klappenthrombosen und thromboembolische Ereignisse nach einer TAVI nachgewiesen wurden (59).

Es existieren bereits abgeschlossenen (ARTE, AUREA, GALLILEO, ATLANTIS, POPular TAVI) und noch laufende randomisierte Studien (ENVISAGE-TAVI, AVATAR), die sich mit dem postoperativen Management oraler Antikoagulanzen und Plättcheninhibitoren beschäftigen (64–71). Als initial erfolgsversprechende Studie ist in diesem Zusammenhang die GALILEO- bzw. die GALILEO-4D-Studie zu nennen (69, 101). Hier wurden Patient:innen im Anschluss an eine TAVI, ohne vorbestehende Indikation einer Blutverdünnung, mit Rivaroxaban behandelt und beobachtet, ob thromboembolische Ereignisse unter der Medikation längerfristig gesenkt werden können. Die Hälfte der untersuchten Patient:innen erhielten in den ersten 3 Monaten eine Therapie mit Rivaroxaban plus Acetylsalicylsäure (ASS), gefolgt von einer Monotherapie mit Rivaroxaban. Die andere Hälfte wurde für die ersten 3 Monate mit einer doppelten plättchenhemmenden Therapie mittels ASS und Clopidogrel behandelt und erhielt im Anschluss eine alleinige Therapie mit ASS. Bei 32,4 % der mit ASS behandelten Patient:innen wurde eine Verdickung von mindestens einem Taschensegel beobachtet, wohingegen die Rivaroxaban-Gruppe zu 12,4 % eine solche Beobachtung zeigte. Die dadurch bedingte reduzierte Beweglichkeit der Klappen Segel wurde in der ASS-Gruppe zu 19,9 %, in der Rivaroxaban behandelten Gruppe zu 2,1 % nachgewiesen (102). In den ersten Analysen zeigte sich jedoch, dass es in der mit Rivaroxaban therapierten Gruppe zu vermehrten Blutungen, thromboembolischen Ergebnissen und einer erhöhten Gesamtsterblichkeit kam als in der ASS-Gruppe. Konsekutiv wurde die Studie daraufhin abgebrochen.

Gemäß der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2021 soll bei Patient:innen, die eine bestehende Indikation für OAK haben, wie z.B. Vorhofflimmern, diese nach einer TAVI fortgeführt werden. Bei Patient:innen hingegen, die keine Indikation für ein OAK haben, soll eine duale Plättchenhemmung für 3-6 Monate mit anschließender lebenslanger einfacher Plättchenhemmung erfolgen. Bei Patient:innen mit hohem Blutungsrisiko besteht die Empfehlung für eine lebenslange einfache Plättchenhemmung. Eine routinemäßige OAK bei Patient:innen ohne vorbestehende Indikation wird nach einer TAVI nicht empfohlen (4).

In einer Veröffentlichung aus 2020 von Nijenhuis et al. zu der randomisierten Registerstudie POPular TAVI werden Patient:innen mit Vorhofflimmern, die eine bestehende Indikation für eine OAK (NOAK oder VKA) haben und sich einer TAVI unterziehen, betrachtet. Die Hälfte der Patient:innen wurde mit einem OAK, die andere Hälfte mit OAK plus Clopidogrel behandelt. Die Inzidenz schwerer Blutungen über einen Zeitraum von einem Monat oder einem Jahr, war bei Patient:innen die eine OAK allein erhielten geringer als bei OAK plus Clopidogrel (21,7% vs. 34,6%; $p=0,02$). In einer weiteren Betrachtung der Ergebnisse bezüglich der Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfall, Myokardinfarkt) wies die Gruppe der alleinigen OAK eine Rate von 13,4 % auf, wohingegen die Gruppe der OAK plus Clopidogrel eine Rate von 17,3 % aufwies (67, 103).

In einer jüngsten japanischen Multicenter-Studie aus 2021 konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der Verwendung von Antikoagulanzen, eine einfache Plättchenhemmung (SAPT) mit Clopidogrel im Vergleich zu einer SAPT mit ASS mit einer geringeren Inzidenz kardiovaskulärer bedingter Mortalität vergesellschaftet ist (Aspirin, 8,5 %; Clopidogrel, 2,7 %; $P=0,03$). Diese Erkenntnis ist aus einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren erhoben worden und umfasste 829 Patient:innen (104).

In der Zusammenschau der aktuellen Studienlage und der vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit zeigt sich, dass die Transkatheterklappenprothesen eine hochtrombogene Tendenz aufweisen. Eine zufriedenstellende Kombinations- oder Monotherapie bezüglich der Antikoagulation nach einer TAVI ist, nach bisherigem Kenntnisstand, nicht gefunden. Es lässt sich vermuten, dass eine optimierte antikoagulierende Therapie zu einer Verbesserung oder gar Prävention einer Klappenthrombose führen könnte. Allerdings kann dies mit Komplikationen wie z.B. Blutungen oder einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet sein. Um eine klare Aussage bezüglich eines Nutzen-Risiko-Profiles der antithrombotischen Therapie nach einer TAVI zu definieren, bedarf es noch weiterer Studien und Langzeitergebnisse.

Ein weiterer möglicher Ansatzpunkt zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse der TAVI könnte die Konstruktion der Transkatheterklappenprothesen sein. Es scheint sowohl die Rahmehöhe, die verbauten Materialien (Nitinol vs. Kobalt-Chrom-Gerüst, bovine vs. porcine Klappensegel), das Rahmendesign, zusätzliche Manschettenringe und die Auswirkung des Crimpingprozesses, mit möglichen

Mikrotraumata des Perikards, eine Ursache für die Entstehung von Thromben zu sein und ist bis dato unzureichend belegt. So könnte es denkbar sein, dass ein Rahmengerüst aus einem weniger thrombogenen Material und/oder einer Konstruktion ohne rautenförmige Einkerbungen zu weniger Turbulenzen führt und somit einer stagnierenden Strömung und einer dadurch bedingten erhöhten Thrombozytenaktivierung entgegengewirkt werden kann. Eine ergänzende Untersuchung der Transkatheterklappenprothesen mittels einer Partikel-Bild-Geschwindigkeits-Messung zur Detektion der erwähnten Scherbelastung und dessen Einfluss auf die Milchgerinnung und die Hämostase könnte einen weiteren Aufschluss zur Entstehung der strömungsinduzierten Thromben herbeiführen. Auch das Perikard bzw. dessen mögliche Schädigung durch den Crimpingprozess vor der Implantation, könnte ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Thrombogenität der Transkatheterklappenprothesen sein.

Limitationen

Bei der Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Studie sollten die folgenden Einschränkungen berücksichtigt werden: Im Rahmen der Arbeit wurde eine Konfiguration mit einer niedrigen Flussrate verwendet, die ein Volumen im unteren Bereich der In-vivo Verhältnisse simuliert. Dieses Flussprofil stellt das Worst-Case-Szenario für eine Thrombenbildung in diesem anatomischen Bereich dar. Die im Modell generierten Strömungsmuster können im Vergleich zu einem In-vivo-Kreislauf abweichend sein, auch wenn das verwendete Modell standardmäßig für artverwandte Fragestellungen etabliert ist und Verwendung findet.

Ein weiterer Unterschied des Modells zu einer nativen anatomischen Konstellation ist das Fehlen der Sinus valsalva und eines koronaren Flusses, dennoch werden in unserem Modell die Volumenverschiebungen, Dimensionen und die Form des Ausflusstraktes naturgetreu nachgebildet, um adäquate Flussmuster zu erreichen (72, 93). In natura existieren nur in zwei der drei Sinus koronare Ostien; somit ist zumindest für den nicht-koronaren Sinus die Flussbedingung im Modell entsprechend. Zudem zeigten die Versuche mit der biologischen Aortenklappenprothese keine Thrombosierungen.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist die Tatsache, dass nicht validiert werden konnte, ob die oben erwähnte Scherbelastung einen unterschiedlichen Einfluss auf die Milchgerinnung und die Hämostase hat. Eine integrierte

Strömungsfeldanalyse ist bei der Trübung der Milch nicht realisierbar. Dies könnte in einem separaten Modell ergänzt werden.

Um eine TAVI an der nativen Aortenklappe zu imitieren, wurden die Transkatheterklappenprothesen in die PERIMOUNT Magna-Ease™ Bioprothesen implantiert. Dieses Verfahren ist im Allgemeinen mit einer Valve-in-Valve-Prozedur vergleichbar. Bei der Implantation der Transkatheterklappenprothesen in die biologische Aortenklappenprothese wurden deren Taschenklappen Segel vollständig von den Transkatheterklappenprothesen verdrängt. Die anatomischen Verhältnisse sind somit mit einer nativen Aortenklappe vergleichbar. Die äußeren Ränder der Transkatheterklappenprothesen legten sich dabei fast vollständig an die Kommissur der biologischen Aortenklappenprothese an. Eine Querströmung zwischen den Sinus kann daher bei beiden TAVI-Modellen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Diese anatomische Flussbarriere trat sowohl bei der Transkatheterklappenprothese SAPIEN XT™ als auch bei der SAPIEN 3™ in exakt gleichem Ausmaß auf und hatte somit eine identische Wirkung auf die Unterbrechung des Flusses und die Wirbelbildung.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist das verwendete Enzym zur Initiierung der Milchkoagulation. Im Unterschied zur Blutgerinnung wird das Enzym von extern appliziert, somit können mögliche Wechselwirkungen von Aktivierung und Aggregation nicht untersucht werden. Die Alternative wäre die Durchführung in einem Vollblutmodell, dies hingegen bedingt eine Heparinisierung des Blutes um dessen natürliche Gerinnung zu vermeiden und somit eine starke Beeinflussung der experimentellen Ergebnisse (105). Zudem sind diese Experimente aufgrund der starken Verschmutzungen mit Blut kaum durchführbar. In mehreren Studien konnte belegt werden, dass die Milch- und Blutgerinnung ähnliche Analogien im späten Gerinnungsprozess aufweisen, sodass eine vergleichende Betrachtung möglich ist (72, 93). Desweiteren stellen die definierten Bereiche Wand, Sinus und Kommissuren der Auswerteschablone, abgeleitet von der Konfiguration der Transkatheterklappenprothese, unterschiedlich große Flächen dar. Somit ist die Vergleichbarkeit und die Anzahl der Thrombusformationen der definierten Bereiche untereinander limitiert.

5. Zusammenfassung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) hat sich neben dem konventionell chirurgischen Aortenklappenersatz zu einem Standardverfahren und einer nicht unterlegenen Alternative für Patient:innen mit symptomatischer schwerer Aortenklappenstenose und erhöhtem chirurgischen Risiko entwickelt. Es existieren Ungewissheiten in Bezug auf verzögerte postoperative thrombembolische Ereignisse im Anschluss einer TAVI. Als mögliche Ursache stellen sich die subklinische Transkatheter-Klappenthrombose (SLT: Subclinical Leaflet Thrombosis) und eine thrombusbedingte Segelverdickung (HALT: Hypo-Attenuated Leaflet Thickening) dar, welche bei Revisions-Operationen und Obduktionen bei Patient:innen sowie in mehreren randomisierten Studien nachgewiesen wurden. Die Identifizierung von SLT bzw. HALT sowie deren Ursprung ist mit heutigen diagnostischen Methoden in vivo kaum möglich. Die Verwendung eines international etablierten Versuchsmodells mit enzymaktivierter Milch ermöglichte in dieser Arbeit die Analyse der Initiierung von thrombusähnlichen Formationen an Transkatheterklappenprothesen (THV: Transcatheter Heart Valve). In der vorliegenden Studie wurden die ballonexpandierbaren THV SAPIEN XT™ und SAPIEN 3™ der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Irvine, Kalifornien, USA) verwendet. Anhand der Ergebnisse zeigte sich, dass beide Modelle am ehesten aufgrund ihrer Fließeigenschaften und Bauart eine thrombotische Tendenz aufweisen. Im Durchschnitt wurden mehr als die Hälfte (54%) der thrombusartigen Bildungen im Sinus beider Prothesenmodelle beobachtet und konnten somit als signifikant im Vergleich zu den anderen Bereichen Wand und Kommissuren herausgestellt werden. Die THV SAPIEN 3™ wiesen zudem signifikant mehr thrombusähnliche Formationen im Wandbereich als die THV SAPIEN XT™ ($p = 0,002$) auf. Außerdem zeigten sich unterschiedliche Muster thrombusartiger Formationen zwischen den beiden Prothesenmodellen, die sich in vivo und in vitro in identischer Form identifizieren ließen: Die THV SAPIEN 3™ wiesen häufig eine gleichmäßige filmartige Thrombusformation auf, während sich bei den THV SAPIEN XT™ die Thrombenbildung blumenkohlartig darstellte. Es scheint einen Zusammenhang zwischen dem Rahmendesign (Material, Rahmenhöhe, Manschettenring), die Auswirkung des Crimpingprozesses, mit möglichen Mikrotraumata des Perikards, und der Entstehung von Thromben zu geben.

Abschließend ist zu sagen, dass die Prävention und Behandlung der SLT bzw. HALT eine potenzielle Chance für die weitere Verbesserung der klinischen Ergebnisse der TAVI bieten. Dabei stellen die Auswirkungen der verwendeten Materialien, Hämodynamik und Strömungseigenschaften der THV einen Ansatz bei der Entstehung der SLT und HALT dar. Eine Therapieempfehlung zur Antikoagulation nach der TAVI wurde in die aktuellen Leitlinien der ESC/EACTS aufgenommen, jedoch besteht ein weiterer Optimierungsbedarf zur effektiven Reduktion der SLT bzw. HALT und des Nebenwirkungsprofils der Therapie.

6. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt (Destatis) Todesursachenstatistik 2020. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21_505_23211.html. Letzter Zugriff 23.12.2021
2. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J (2021) German Heart Surgery Report 2020: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 69:294–307
3. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R (1993) Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 21:1220–1225
4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Wojakowski W (2021) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>:13-27
5. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, SURTAVI Investigators (2017) Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 376:1321–1331
6. Kuck K-H, Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H, Nef H, Thiele H, Treede H, Wimmer-Greinecker G, Walther T (2020) Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Der Kardiolog* 14:182–204
7. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L (2015) Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 65:2184–2194

8. Douglas PS, Leon MB, Mack MJ, Svensson LG, Webb JG, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Miller DC, Kapadia S, Herrmann HC, Kodali SK, Makkar RR, Thourani VH, Lerakis S, Lowry AM, Rajeswaran J, Blackstone EH (2017) Longitudinal Hemodynamics of Transcatheter and Surgical Aortic Valves in the PARTNER Trial. *JAMA Cardiol* 2:1197
9. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Pocock SJ (2011) Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 364:2187–2198
10. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Smith CR (2019) Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 380:1695–1705
11. Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, Thourani V, Chakravarty T, Brown D, Trento A, Guyton R, Babaliaros V, Williams M, Jilaihawi H, Kodali S, George I, Lu M, McCabe JM, Friedman J, Smalling R, Leon MB (2020) Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Valves. *J Am Coll Cardiol* 75:3003–3015
12. Pache G, Blanke P, Zeh W, Jander N (2013) Cusp thrombosis after transcatheter aortic valve replacement detected by computed tomography and echocardiography. *Eur Heart J* 34:3546–3546
13. De Backer O, Ihlemann N, Olsen NT, Vejstrup N, Søndergaard L (2016) Intracardiac echocardiography unveils large thrombus on a restenotic TAVR prosthesis more than 6 years after implantation. *Eur Heart J* 37:2271–2271
14. Leetmaa T, Hansson NC, Leipsic J, Jensen K, Poulsen SH, Andersen HR, Jensen JM, Webb J, Blanke P, Tang M, Nørgaard BL (2015) Early aortic transcatheter heart valve thrombosis: diagnostic value of contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Circ Cardiovasc Interv.* 8(4):e001596 <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001596>
15. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, Dorfs S, Jander N, Arepalli CD, Gick M, Buettner H-J, Leipsic J, Langer M, Neumann F-J, Ruile P (2016) Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart

- valves. *Eur Heart J* 37:2263–2271
16. Ziemer G HA (2010) Anatomie des linksventrikulären Ausflusstraktes und der Aortenwurzel. In: 3. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, p 422–456
 17. Schünke M (2005) Prometheus - Hals und Innere Organe. 3. Organe des Kreislaufsystems und ihre Leitungsbahnen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.p106-108
 18. Hopkins RA (2003) Aortic valve leaflet sparing and salvage surgery: evolution of techniques for aortic root reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 24(6):886-97 [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(03\)00619-5](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00619-5)
 19. Dormann F, Klauber J, Kuhlen R (2019) Qualitätsmonitor 2019. MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG. p 89-104
 20. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA, Baumgartner · H, Gohlke-Bärwolf · C, Horstkotte · D, Koch · K C, Mügge · A, Schäfers · H J, Klinik M, Ertl G, Fleck E (2006) LEITLINIEN Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 95:620–641
 21. Lenz T (2008) Hypertonie in Klinik und Praxis. Schattauer Verlag. p 492
 22. De Hart J, Peters GWM, Schreurs PJG, Baaijens FPT (2004) Collagen fibers reduce stresses and stabilize motion of aortic valve leaflets during systole. *J Biomech* 37:303–311
 23. Doehring TC, Kahelin M, Vesely I (2005) Mesostructures of the aortic valve. *J Heart Valve Dis* 14:679–86
 24. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM (2013) Current Management of Calcific Aortic Stenosis. *Circ Res* 113:223–237
 25. Sievers H-H, Stierle U, Mohamed SA, Hanke T, Richardt D, Schmidtke C, Charitos EI (2014) Toward individualized management of the ascending aorta in bicuspid aortic valve surgery: The role of valve phenotype in 1362 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148:2072-2080
 26. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC, Bavaria JE, Kodali S, Brown DL, Bowers B, Dewey TM, Svensson LG, Tuzcu M, Leon MB (2012) Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 366:1696–1704
 27. Otto CM (2000) VALVE DISEASE: Timing of aortic valve surgery. *Heart*

84:211–218

28. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Otto CM (2017) Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* 18:254–275
29. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M (2009) Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr* 22:1–23
30. Ziemer, Gerhard; Haverich A (2010) *Herzchirurgie : die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. 3. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. p 422-456
31. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L (2016) Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg* 102:573–579
32. Montorsi P, Cavoretto D, Repossini A, Bartorelli AL, Guazzi MD (1996) Valve design characteristics and cine-fluoroscopic appearance of five currently available bileaflet prosthetic heart valves. *Am J Card Imaging* 10:29–41
33. Feng ZG, Umezu M, Fujimoto T, Tsukahara T, Nurishi M, Kawaguchi D (2000) In Vitro Hydrodynamics of Four Bileaflet Valves in Mitral Position. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 8:3–10
34. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE (2003) Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg* 76:76
35. E. H (2009) Evaluierung von Oberflächeneigenschaften und Funktion einer mechanischen trikuspiden Aortenklappe in vitro und in vivo.
36. Oterhals K (2017) Nearly one-quarter of patients say mechanical heart valve disturbs sleep. *Cardiovasc. J. Afr.* 28(5):330
37. Müller M (2005) *Chirurgie für Studium und Praxis 2006/07 Auflage 8, Kapitel Herzchirurgie-Herzklappenfehler*. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach. p 123-126
38. KULIK A, BEDARD P, LAM B, RUBENS F, HENDRY P, MASTERS R, MESANA T, RUEL M (2006) Mechanical versus bioprosthetic valve

- replacement in middle-aged patients. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 30:485–491
39. Chan V, Jamieson WRE, Germann E, Chan F, Miyagishima RT, Burr LH, Janusz MT, Ling H, Fradet GJ (2006) Performance of bioprostheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:1267–1273
 40. Poostizadeh A, Jamieson WRE, Munro AI, Miyagishima RT, Ling H, Fradet GJ, Janusz MT, Burr LH (2021) Considerations for prostheses choice in multiple valve surgery. *J Cardiothorac Surg* 16:262
 41. Spencer FC (1997) The Development of Valvular Heart Surgery Over the Past 50 Years (1947–1997): Personal Recollections. *Ann Thorac Surg* 64:1549–1554
 42. Sievers H-H, Stierle U, Petersen M, Klotz S, Richardt D, Diwok M, Charitos EI (2018) Valve performance classification in 630 subcoronary Ross patients over 22 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 156:79-86.e2
 43. Webb J, Cribier A (2011) Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know? *Eur Heart J* 32:140–147
 44. Ailawadi G, Kron IL (2016) Catheter based valve and aortic surgery. *Catheter Based Valve Aortic Surg* 11–32
 45. Medtronic (2014) CoreValve™ System - Instructions for Use.
 46. Leipsic J, Gurvitch R, LaBounty TM, Min JK, Wood D, Johnson M, Ajlan AM, Wijesinghe N, Webb JG (2011) Multidetector Computed Tomography in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Imaging* 4:416–429
 47. Alfievic A, Mehta AR, Svensson LG (2013) Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Anesthesiol Clin* 31:355–381
 48. Overtchouk P, Folliguet T, Pinaud F, Fouquet O, Pernot M, Bonnet G, Hubert M, Lapeze J, Claudel JP, Ghostine S, Azmoun A, Caussin C, Zannis K, Harmouche M, Verhoye J-P, Lafont A, Chamandi C, Modine T (2019) Transcarotid Approach for Transcatheter Aortic Valve Replacement With the Sapien 3 Prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv* 12:413–419
 49. Figulla HR, Ferrari M (2011) Kathetergeführte Aortenklappenimplantation. *Herz* 36:116–120
 50. Seldinger SI (1953) Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous

- Arteriography: A new technique. *Acta radiol* 39:368–376
51. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Windecker S (2012) Transcatheter aortic valve implantation: prevention and management of complications. *Heart* 98:52–64
 52. van der Boon RMA, Marcheix B, Tchetché D, Chieffo A, Van Mieghem NM, Dumonteil N, Vahdat O, Maisano F, Serruys PW, Kappetein AP, Fajadet J, Colombo A, Carrié D, van Domburg RT, de Jaegere PPT (2014) Transapical Versus Transfemoral Aortic Valve Implantation: A Multicenter Collaborative Study. *Ann Thorac Surg* 97:22–28
 53. Sergie Z, Lefèvre T, Van Belle E, Kakoulides S, Baber U, Deliargyris EN, Mehran R, Grube E, Reinöhl J, Dangas GD (2013) Current periprocedural anticoagulation in transcatheter aortic valve replacement: could bivalirudin be an option? Rationale and design of the BRAVO 2/3 studies. *J Thromb Thrombolysis* 35:483–493
 54. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB (2002) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106:3006–8
 55. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, Johansson U, Wendt D, Jakob HG, Forsting M, Sack S, Erbel R, Eggebrecht H (2010) Silent and Apparent Cerebral Ischemia After Percutaneous Transfemoral Aortic Valve Implantation. *Circulation* 121:870–878
 56. Ghanem A, Müller A, Nähle CP, Kocurek J, Werner N, Hammerstingl C, Schild HH, Schwab JO, Mellert F, Fimmers R, Nickenig G, Thomas D (2010) Risk and Fate of Cerebral Embolism After Transfemoral Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol* 55:1427–1432
 57. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, Asch FM, Ruiz CE, Olsen NT, Trento A, Friedman J, Berman D, Cheng W, Kashif M, Jelnin V, Kliger CA, Guo H, Søndergaard L (2015) Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med* 373:2015–2024
 58. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, Dorfs S, Jander N, Arepalli CD, Gick M, Buettner H-J, Leipsic J, Langer M, Neumann F-J, Ruile P (2016) Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart

- valves. *Eur Heart J* 37:2263–2271
59. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, Jilaihawi H, Shiota T, Abramowitz Y, Jørgensen TH, Rami T, Israr S, Fontana G, de Knecht M, Fuchs A, Lyden P, Trento A, Iversen HK (2017) Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet (London, England)* 389:2383–2392
 60. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, Lancellotti P, Søndergaard L, Ludman PF, Tamburino C, Piazza N, Hancock J, Mehilli J, Byrne RA, Baumbach A, Kappetein AP, Windecker S, Haude M (2017) Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 52:408–417
 61. Puri R, Auffret V, Rodés-Cabau J (2017) Bioprosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 69:2193–2211
 62. Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R (2016) Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 68:2670–2689
 63. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2016) Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis (ATLANTIS) NCT02664649.
 64. Daiichi Sankyo I (2016) Edoxaban Compared to Standard Care After Heart Valve Replacement Using a Catheter in Patients With Atrial Fibrillation (ENVISAGE-TAVI AF).
 65. Romo AI (2012) Dual Antiplatelet Therapy Versus Oral Anticoagulation for a Short Time to Prevent Cerebral Embolism After TAVI (AUREA) NCT01642134.
 66. Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes (2016) Anticoagulation Alone Versus Anticoagulation and Aspirin Following Transcatheter Aortic Valve Interventions (1: 1) (AVATAR) NCT02735902.
 67. ten Berg JM (2013) Antiplatelet therapy for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (POPular-TAVI).
 68. Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Garcia del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, Al-Qoofi F, Gèneux P, Maluenda G, Thoenes M, Paradis JM,

- Chamandi C, Serra V, Dumont E, Côté M (2017) Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomi. *JACC Cardiovasc Interv* 10:1357–1365
69. Bayer (2015) Global Study Comparing a rivAroxaban-based Antithrombotic Strategy to an antiPlatelet-based Strategy After Transcatheter aortic valve Replacement to Optimize Clinical Outcomes (GALILEO).
 70. Windecker S, Tijssen J, Giustino G, Guimarães AHC, Mehran R, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Baber U, van Es G-A, Wildgoose P, Volkl AA, Zazula A, Thomitzek K, Hemmrich M, Dangas GD (2017) Trial design: Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: Rationale and design of the GALILEO study. *Am Heart J* 184:81–87
 71. Collet J-P, Berti S, Cequier A, Van Belle E, Lefevre T, Leprince P, Neumann F-J, Vicaut E, Montalescot G (2018) Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J* 200:44–50
 72. Scharfschwerdt M, Thomschke M, Sievers H-H (2009) In-Vitro Localization of Initial Flow-Induced Thrombus Formation in Bileaflet Mechanical Heart Valves. *ASAIO J* 55:19–23
 73. Thomschke M (2008) In-vitro-Untersuchung zur initialen Bildung und der Lokalisation von Thromben an mechanischen Herzklappen. p 18-22
 74. Martin AJ, Christy JR (2004) An in-vitro technique for assessment of thrombogenicity in mechanical prosthetic cardiac valves: evaluation with a range of valve types. *J Heart Valve Dis* 13:509–20
 75. Edwards Lifesciences Corporation (2010) The Aortic Valve Guide - Measurements that affect valve selection.
 76. Rao RS, Maniar H, Zalarias A (2015) Sapien Valve : Past , Present , and Future. *Card Interv Today* 9:1–6
 77. Sawaya FJ, Spaziano M, Lefèvre T, Roy A, Garot P, Hovasse T, Neylon A, Benamer H, Romano M, Untersee T, Morice M-C, Chevalier B (2016) Comparison between the SAPIEN S3 and the SAPIEN XT transcatheter heart valves: A single-center experience. *World J Cardiol* 8:735

78. Arai T, Lefèvre T, Hovasse T, Morice M-C, Garot P, Benamer H, Untersee H, Hayashida K, Watanabe Y, Bouvier E, Cormier B, Chevalier B (2017) Comparison of Edwards SAPIEN 3 versus SAPIEN XT in transfemoral transcatheter aortic valve implantation: Difference of valve selection in the real world. *J Cardiol* 69:565–569
79. Heinrich PC, Müller M, Graeve L (2014) Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. Springer Lehrbuch. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-17972-3> p 857-892
80. Töpel A (2016) Chemie und Physik der Milch. In: chemie und Phys. der Milch. p 758
81. Krömker V, Bruckmaier R (2014) Kurzes Lehrbuch Milchkunde und Milchhygiene. Kurzes Lehrb Milchkd und Milchhygiene. <https://doi.org/10.1055/b-002-33698> p 39
82. Jollès P (1975) Structural aspects of the milk clotting process. Comparative features with the blood clotting process. *Mol Cell Biochem* 7:73–85
83. Preetha S, Boopathy R (1997) Purification and characterization of a milk clotting protease from *Rhizomucor miehei*. *World J Microbiol Biotechnol* 13:573–578
84. Böhm A (2003) Untersuchungen zur Proteolyse von para- κ -Casein: vom Modell zum Käse. Technische Universität Dresden
85. Rodrigues RC, Fernandez-Lafuente R (2010) Lipase from *Rhizomucor miehei* as an industrial biocatalyst in chemical process. *J Mol Catal B Enzym* 64:1–22
86. Horn F, Armbruster M, Berghold S, Blaesche F, Grillhösl C, Harrasser S, Koch D, Moc I, Nassrallah J, Nassrallah L, Otte B, Pritsch M, Schneider N, Ziegler P (2019) Biochemie des Menschen. <https://doi.org/10.1055/b-006-160377>. p 232-326
87. Thews, G.; Mutschler, E.; Vaupel P (2015) Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. p 169
88. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2018) Enzyme. In: Stryer Biochem. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, p 256–259, 360–363
89. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (2008) Duale Reihe Biochemie, 2. Auflage. <https://doi.org/10.1055/b-003-129341>. p 552-553

90. Payens TAJ, Wiersma AK, Brinkhuis J (1977) On enzymatic clotting processes I. kinetics of enzyme-triggered coagulation reactions. *Biophys Chem* 6:253–261
91. Ruttloff H (1991) *Lebensmittelbiotechnologie - Entwicklungen und Aspekte*. <https://doi.org/10.1002/star.19920441112>. p 708
92. Keggen LA, Black MM, Lawford P V, Hose DR, Strachan JR (1996) The use of enzyme activated milk for in vitro simulation of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis* 5:74–83
93. Martin AJ, Christy JRE (2004) Evaluation of an in-vitro thrombosis assessment procedure by application to the Medtronic Parallel and St. Jude Medical valves. *J Heart Valve Dis* 13:667–675
94. LEWIS JMO, MACLEOD N (1983) A blood analogue for the experimental study of flow-related thrombosis at prosthetic heart valves. *Cardiovasc Res* 17:466–475
95. Bol G (2004) *Deskriptive Statistik : Lehr- und Arbeitsbuch*. Oldenbourg Verlag. p 21-163
96. Ducci A, Tzamtzis S, Mullen MJ, Burriesci G (2013) Hemodynamics in the Valsalva sinuses after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *J Heart Valve Dis* 22:688–696
97. Ducci A, Pirisi F, Tzamtzis S, Burriesci G (2016) Transcatheter aortic valves produce unphysiological flows which may contribute to thromboembolic events: An in-vitro study. *J Biomech* 49:4080–4089
98. Schäfer A, Conradi L, Schäfer U, Blankenberg S, Reichenspurner H (2019) TAVI für alle. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 33:155–164
99. Virchow R (1856) Phlogose und Thrombose im Gefasssystem. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. Meidinger Sohn und Comp., p 458-636
100. Huck V, Schneider M, Gorzelanny C, Schneider S (2014) The various states of von Willebrand factor and their function in physiology and pathophysiology. *Thromb Haemost* 111:598–609
101. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, Makkar RR, Herrmann HC, Giustino G, Baldus S, De Backer O, Guimarães AHC, Gullestad L, Kini A, von Lewinski D, Mack M, Moreno R, Windecker S (2020) A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve

- Replacement. *N Engl J Med* 382:120–129
102. De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, Leipsic JA, Terkelsen CJ, Makkar R, Kini AS, Veien KT, Abdel-Wahab M, Kim W-K, Balan P, Van Mieghem N, Mathiassen ON, Jeger R V., Arnold M, Mehran R, Guimarães AHC, Søndergaard L (2020) Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 382:130–139
 103. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Toušek P, van der Kley F, Buysschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, ten Berg JM (2020) Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* 382:1696–1707
 104. Kobari Y, Inohara T, Saito T, Yoshijima N, Tanaka M, Tsuruta H, Yashima F, Shimizu H, Fukuda K, Naganuma T, Mizutani K, Yamawaki M, Tada N, Yamanaka F, Shirai S, Tabata M, Ueno H, Hayashida K (2021) Aspirin Versus Clopidogrel as Single Antithrombotic Therapy after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insight from the OCEAN-TAVI Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 14:523–531
 105. Bluestein D, Yin W, Afield K, Jesty J (2004) Flow-induced platelet activation in mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 13:501–508

7. Publikation

Titel: A matter of thrombosis: different thrombus-like formations in balloon-expandable transcatheter aortic valve prostheses

Autoren: Doreen Richardt, Sherazade Haban-Rackebrandt, Sina Stock, Michael Scharfschwerdt, Hans-Hinrich Sievers

Publiziert in: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery 54(1):157-161, July 2018

Impact factor 2018: 3.847

[Richardt D, Haban-Rackebrandt SL, Stock S, Scharfschwerdt M, Sievers HH. A matter of thrombosis: different thrombus-like formations in balloon-expandable transcatheter aortic valve prostheses. Eur J Cardiothorac Surg. 2018 Jul 1;54(1):157-161. doi: 10.1093/ejcts/ezy033. PMID: 29462284.]

8. Anhang

8.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Konventioneller offen chirurgischer Aortenklappenersatz	8
Abbildung 2: Sagittalschnitt einer Aortenwurzel.....	10
Abbildung 3: Fotodokumentation einer Aortenklappensteonose.....	11
Abbildung 4: Mechanische Herzklappe.....	17
Abbildung 5: Biologische Aortenklappenprothese.....	18
Abbildung 6: Transkatheterklappenprothesen	20
Abbildung 7: Valve Stent Crimper.....	21
Abbildung 8: Zuganswege TAVI	22
Abbildung 9: Skizzierter Lübecker Versuchsaufbau.....	28
Abbildung 10: Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna-Ease™	30
Abbildung 11: Transkatheterklappenprothesen	31
Abbildung 12: Zusammensetzung der Kuhmilch.....	35
Abbildung 13: Ablauf der Blutgerinnung	38
Abbildung 14: Skizzierter Aufbau der Casein-Mizelle	39
Abbildung 15: Schematische Darstellung der Milchgerinnung.....	40
Abbildung 16: Bereichsdefinition der Lokalisation der Thromben	43
Abbildung 17: Vergleich einer explantierten Transkatheterklappenprothese	46
Abbildung 18: Prozentualer Anteil der Thrombenbildung der THV	49
Abbildung 19: Verteilung der Thromben der THV SAPIEN XT™	52
Abbildung 20: Verteilung der Thromben der THV SAPIEN 3™	52
Abbildung 21: Edwards SAPIEN XT™ 23, Versuchsreihe 1	84
Abbildung 22: Edwards SAPIEN XT™ 23, Versuchsreihe 2	84
Abbildung 23: Edwards SAPIEN XT™ 23, Versuchsreihe 3	84
Abbildung 24: Edwards SAPIEN XT™ 23, Versuchsreihe 4	84
Abbildung 25: Edwards SAPIEN XT™ 23, Versuchsreihe 5	84
Abbildung 26: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 1	85
Abbildung 27: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 2	85
Abbildung 28: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 3	85
Abbildung 29: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 4	85
Abbildung 30: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 5	85
Abbildung 31: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 6	86

Abbildung 32: Edwards SAPIEN 3™ 23, Versuchsreihe 1.....	86
Abbildung 33: Edwards SAPIEN 3™ 23, Versuchsreihe 2.....	86
Abbildung 34: Edwards SAPIEN 3™ 23, Versuchsreihe 3.....	86
Abbildung 35: Edwards SAPIEN 3™ 23, Versuchsreihe 4.....	86
Abbildung 36: Edwards SAPIEN 3™ 23, Versuchsreihe 5.....	87
Abbildung 37: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 1.....	87
Abbildung 38: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 2.....	87
Abbildung 39: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 3.....	87
Abbildung 40: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 4.....	87
Abbildung 41: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 5.....	88
Abbildung 42: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 6.....	88

8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose	13
Tabelle 2: Überblick Studien zur blutverdünnenden Therapie	26
Tabelle 3: Vergleichende Darstellung der Transkatheterklappenprothesen	32
Tabelle 4: Molekulare Eigenschaften der Caseine.....	36
Tabelle 5: Kurzübersicht Studiendesign	44
Tabelle 6: Absolute Thrombenzahl Edwards SAPIEN XT™ Größe 23	47
Tabelle 7: Absolute Thrombenzahl Edwards SAPIEN XT™ Größe 26	47
Tabelle 8: Absolute Thrombenzahl Edwards SAPIEN S3™ Größe 23	48
Tabelle 9: Absolute Thrombenzahl Edwards SAPIEN S3™ Größe 26	48
Tabelle 10: Absolute Thrombenzahl in den definierten Untersuchungsbereichen	49
Tabelle 11: Anteil der Thromben in den definierten Untersuchungsbereichen	50
Tabelle 12: Darstellung der Signifikanzen beider Klappentypen.....	50
Tabelle 13: Signifikanzen im paarweisen Vergleich der einzelnen Modelle	51
Tabelle 14: Datenbasis	79
Tabelle 15: Ergebnisse Edwards SAPIEN XT™ 26	80
Tabelle 16: Ergebnisse Edwards SAPIEN 3™ 26.....	81
Tabelle 17: Ergebnisse Edwards SAPIEN XT™ 23	82
Tabelle 18: Ergebnisse Edwards SAPIEN 3™ 23.....	83

8.3. Ergebnisdaten

Klappe	Versuchsnummern	Versuch	Bereiche
SAPIEN XT™ 26	2016_01_15 PME 25 XT 26	01-03	Sinus (S) Wand (W) Kommissur rechts (KR) Kommissur links (KL)
	2016_01_20 PME 25 XT 26		
	2016_01_27 PME 25 XT 26		
	2016_03_08 PME 25XT 26		
	2016_03_10 PME 25 XT 26		
	2016_03_14 PME 25XT 26		
SAPIEN 3™ 26	2016_02_16 PME 25 S3 26	01-03	Sinus (S) Wand (W) Kommissur rechts (KR) Kommissur links (KL)
	2016_02_17 PME 25 S3 26		
	2016_03_07 PME 25 S3 26		
	2016_03_15 PME 25 S3 26		
	2016_03_16 PME 25 S3 26		
SAPIEN XT™ 23	2016_07_29 PME 23 XT 23	01-03	Sinus (S) Wand (W) Kommissur rechts (KR) Kommissur links (KL)
	2016_09_26 PME 23 XT 23		
	2016_09_27 PME 23 XT 23		
	2016_09_28 PME 23 XT 23		
	2016_09_29 PME 23 XT 23		
SAPIEN 3™ 23	2016_09_19 PME 23 S3 23	01-03	Sinus (S) Wand (W) Kommissur rechts (KR) Kommissur links (KL)
	2016_09_20 PME 23 S3 23		
	2016_09_21 PME 23 S3 23		
	2016_09_22 PME 23 S3 23		
	2016_09_23 PME 23 S3 23		

Tabelle 14: Datenbasis

Datum und Klappenbezeichnung	Sinus	Kom. re	Kom. li	Wand
01 2016_01_15 PME 25 XT 26	/	/	/	/
02 2016_01_15 PME 25 XT 26	/	/	/	/
03 2016_01_15 PME 25 XT 26	/	/	/	/
01 2016_01_20 PME 25 XT 26	2	1	1	3
02 2016_01_20 PME 25 XT 26	1	0	0	1
03 2016_01_20 PME 25 XT 26	0	0	0	0
01 2016_01_27 PME 25 XT 26	/	/	/	/
02 2016_01_27 PME 25 XT 26	3	1	1	1
03 2016_01_27 PME 25 XT 26	3	1	1	0
01 2016_03_08 PME 25 XT 26	5	3	1	5
02 2016_03_08 PME 25 XT 26	5	1	2	2
03 2016_03_08 PME 25 XT 26	4	2	1	4
01 2016_03_10 PME 25 XT 26	6	3	1	2
02 2016_03_10 PME 25 XT 26	6	1	1	3
03 2016_03_10 PME 25 XT 26	6	0	0	2
01 2016_03_14 PME 25 XT 26	5	2	2	2
02 2016_03_14 PME 25 XT 26	14	1	0	3
03 2016_03_14 PME 25 XT 26	9	2	1	3
Absolute Gerinselszahl	69	18	12	31
Gesamtgerinselszahl	130			
Prozentualer Anteil	53,08	13,85	9,23	23,85

Tabelle 15: Ergebnisse Edwards SAPIEN XT™ 26 (alle mit einem „/“ gekennzeichneten Zeilen wurden von der Auswertung ausgeschlossen)

Datum und Klappenbezeichnung	Sinus	Kom. re	Kom. li	Wand
01 2016_02_16 PME 25 S3 26	6	0	0	1
02 2016_02_16 PME 25 S3 26	10	0	0	2
03 2016_02_16 PME 25 S3 26	6	0	0	4
01 2016_02_17 PME 25 S3 26	4	0	1	3
02 2016_02_17 PME 25 S3 26	3	0	0	3
03 2016_02_17 PME 25 S3 26	0	1	0	1
01 2016_03_07 PME 25 S3 26	10	2	2	4
02 2016_03_07 PME 25 S3 26	8	2	3	4
03 2016_03_07 PME 25 S3 26	12	2	1	5
01 2016_03_15 PME 25 S3 26	/	/	/	/
02 2016_03_15 PME 25 S3 26	/	/	/	/
03 2016_03_15 PME 25 S3 26	/	/	/	/
01 2016_03_16 PME 25 S3 26	11	1	1	4
02 2016_03_16 PME 25 S3 26	4	1	1	6
03 2016_03_16 PME 25 S3 26	/	/	/	/
01 2016_06_13 PME 25 S3 26	10	2	2	7
02 2016_06_13 PME 25 S3 26	/	/	/	/
03 2016_06_13 PME 25 S3 26	/	/	/	/
Absolute Gerinselzahl	84	11	11	44
Gesamtgerinselzahl	150			
Prozentualer Anteil	56	7,33	7,33	29,33

Tabelle 16: Ergebnisse Edwards SAPIEN 3™ 26 (alle mit einem „/“ gekennzeichneten Zeilen wurden von der Auswertung ausgeschlossen)

Datum und Klappenbezeichnung	Sinus	Kom. re	Kom. li	Wand
01 2016_07_29 PME 23 XT 23	6	2	2	1
02 2016_07_29 PME 23 XT 23	4	1	0	2
03 2016_07_29 PME 23 XT 23	2	0	1	1
01 2016_09_26 PME 23 XT 23	3	1	2	1
02 2016_09_26 PME 23 XT 23	3	1	1	2
03 2016_09_26 PME 23 XT 23	7	1	1	1
01 2016_09_27 PME 23 XT 23	3	1	0	1
02 2016_09_27 PME 23 XT 23	6	0	0	2
03 2016_09_27 PME 23 XT 23	9	3	1	2
01 2016_09_28 PME 23 XT 23	4	1	1	1
02 2016_09_28 PME 23 XT 23	6	0	1	2
03 2016_09_28 PME 23 XT 23	1	0	0	1
01 2016_09_29 PME 23 XT 23	2	1	0	2
02 2016_09_29 PME 23 XT 23	2	1	1	0
03 2016_09_29 PME 23 XT 23	0	0	0	0
Absolute Thrombenzahl	58	13	11	19
Gesamtthrombenzahl	101			
Prozentualer Anteil	57,43	12,87	10,89	18,81

Tabelle 17: Ergebnisse Edwards SAPIEN XT™ 23

Datum und Klappenbezeichnung	Sinus	Kom. re	Kom. li	Wand
01 2016_09_19 PME 23 S3 23	0	0	0	4
02 2016_09_19 PME 23 S3 23	6	0	1	0
03 2016_09_19 PME 23 S3 23	0	0	0	3
01 2016_09_20 PME 23 S3 23	7	/	/	4
02 2016_09_20 PME 23 S3 23	6	1	1	2
03 2016_09_20 PME 23 S3 23	2	2	3	2
01 2016_09_21 PME 23 S3 23	9	0	1	4
02 2016_09_21 PME 23 S3 23	3	1	0	3
03 2016_09_21 PME 23 S3 23	/	/	/	/
01 2016_09_22 PME 23 S3 23	6	0	1	2
02 2016_09_22 PME 23 S3 23	/	/	/	/
03 2016_09_22 PME 23 S3 23	3	/	1	1
01 2016_09_23 PME 23 S3 23	3	1	2	4
02 2016_09_23 PME 23 S3 23	/	/	/	/
03 2016_09_23 PME 23 S3 23	/	/	/	/
Absolute Gerinselszahl	45	5	10	29
Gesamtgerinselszahl	89			
Prozentualer Anteil	50,56	5,62	11,24	32,58

Tabelle 18: Ergebnisse Edwards SAPIEN 3™ 23 (alle mit einem „/“ gekennzeichneten Zeilen wurden von der Auswertung ausgeschlossen)

8.4. Bildanhang

8.4.1. Edwards SAPIEN XT™ 23



Abbildung 21: Edwards SAPIEN XT™ 23, Versuchssreihe 1



Abbildung 22: Edwards SAPIEN XT™ 23, Versuchssreihe 2



Abbildung 23: Edwards SAPIEN XT™ 23, Versuchssreihe 3

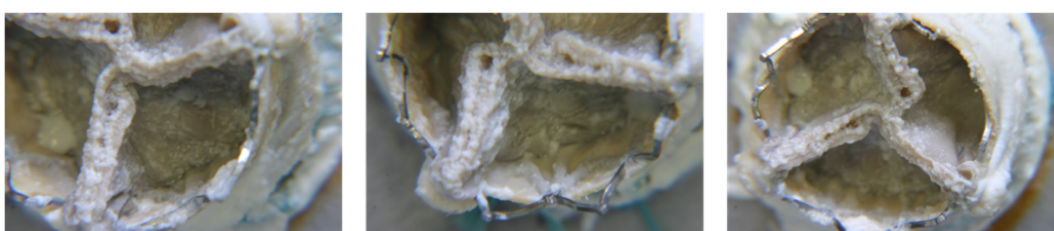


Abbildung 24: Edwards SAPIEN XT™ 23, Versuchssreihe 4



Abbildung 25: Edwards SAPIEN XT™ 23, Versuchssreihe 5

8.4.2. Edwards SAPIEN XT™ 26



Abbildung 26: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 1



Abbildung 27: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 2

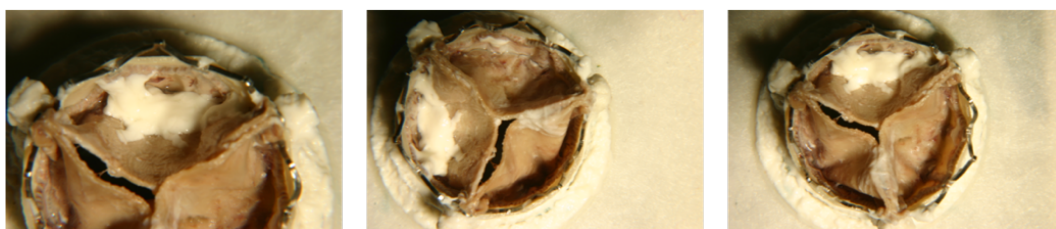


Abbildung 28: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 3

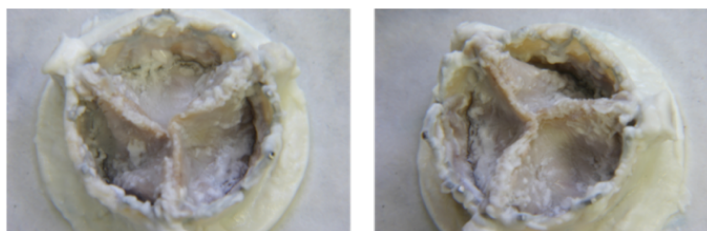


Abbildung 29: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 4



Abbildung 30: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 5

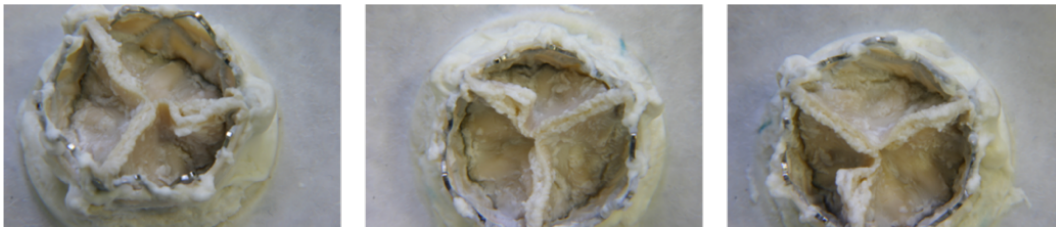


Abbildung 31: Edwards SAPIEN XT™ 26, Versuchsreihe 6

8.4.3. Edwards SAPIEN 3™ 23



Abbildung 32: Edwards SAPIEN 3™ 23, Versuchsreihe 1



Abbildung 33: Edwards SAPIEN 3™ 23, Versuchsreihe 2



Abbildung 34: Edwards SAPIEN 3™ 23, Versuchsreihe 3



Abbildung 35: Edwards SAPIEN 3™ 23, Versuchsreihe 4



Abbildung 36: Edwards SAPIEN 3™ 23, Versuchsreihe 5

8.4.4. Edwards SAPIEN 3™ 26



Abbildung 37: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 1



Abbildung 38: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 2

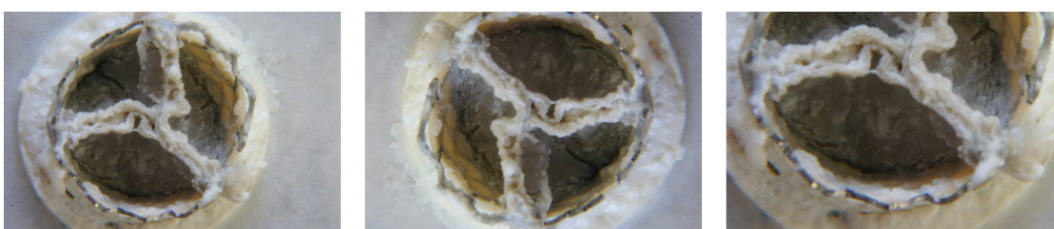


Abbildung 39: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 3

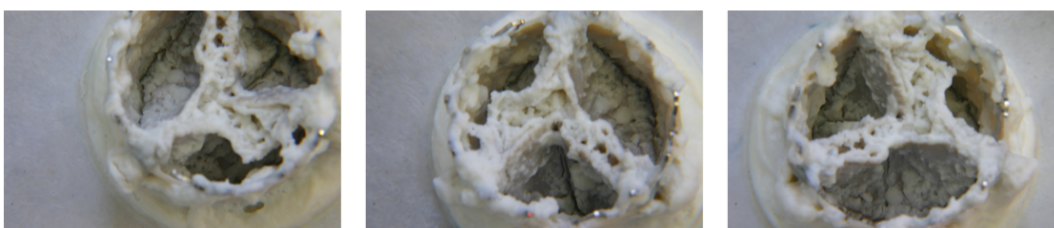


Abbildung 40: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 4



Abbildung 41: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 5



Abbildung 42: Edwards SAPIEN 3™ 26, Versuchsreihe 6

9. Danksagungen

Zunächst möchte ich Herrn Professor Dr. med. Hans-Heinrich Sievers, ehemaliger Direktor der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes, die Möglichkeit der Nutzung des Labors und das Überlassen der Materialien bzw. der Präparate danken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. habil. Doreen Richardt für die Formulierung der interessanten Themenstellung sowie Ihre fachliche und emotionale Unterstützung während der gesamten Bearbeitungszeit der Dissertation inklusive der Gestaltung der gemeinsam entstandenen Veröffentlichung. Ihre langjährige Erfahrung in der Herz- und thorakalen Gefäßchirurgie sowie Ihr fachliches Feedback haben maßgeblich zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen.

Großer Dank gilt auch Herrn Dr. rer. hum. biol. Michael Scharfschwerdt für die Einarbeitung im Labor und die operative technische Unterstützung bei den experimentellen Durchführungen.

Auch möchte ich dem landwirtschaftlichen Betrieb der Familie Falkenhusen in Lübeck für die Bereitstellung der benötigten Rohmilch danken.

Abschließend danke ich meiner Familie ohne deren bedingungslose und liebevolle Unterstützung diese Dissertation nicht realisierbar gewesen wäre.