

Diplomarbeit

**Strahlendosis, Blutverlust und Nierenfunktion bei
Transkatheter-Aortenklappenimplantation**

eingereicht von

Sandra Elisa Schmidt

Mat.Nr.: 0301070

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin, klinische Abt. f. Kardiologie

unter der Anleitung von

OA. Dr. Ronald Hödl und Univ.-Prof. Dr. Norbert Watzinger

Graz, 23.05.2010

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23.05.2010

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Verfassung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinen Betreuern OA. Dr. Ronald Hödl und Univ.-Prof. Dr. Norbert Watzinger.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Aortenklappenstenose (AST) ist der häufigste erworbene Herzklappenfehler in Europa. Bisher ist bei einer hochgradigen AST der operative Klappenersatz die Therapie der Wahl. Besonders bei HochrisikopatientInnen (Alter > 75 Jahre; Begleiterkrankungen wie COPD, Niereninsuffizienz, etc.) ist dieser sehr problematisch oder nicht durchführbar. Die neu entwickelte Methode der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist bei dieser Hochrisikogruppe eine mögliche Alternative. Nachdem in Graz 100 PatientInnen mittels TAVI eine CoreValveTM selbst-expandierende Prothese (Medtronic Inc., MN, USA) erhalten haben, wurde nun das Verfahren hinsichtlich belastender Faktoren und das dahingehende Outcome untersucht. Ein Ziel der Studie war der Vergleich von ionisierender Strahlungsdosis und Durchleuchtungszeit während TAVI und der diagnostischen Rechts-/Linksherzkatheterisierung bei AST im selben Patientengut. Weiters wurden Blutverlust und Einfluss der Menge des applizierten Kontrastmittels auf die Nierenfunktion untersucht.

Methoden und Ergebnisse: Das Patientenkollektiv umfasst 100 Personen, davon 36 Männer. Das mediane Alter der zwischen Mai 2007 und Februar 2010 behandelten Kohorte betrug 82 (25-75%: 77,5-84) Jahre, das mittlere Gewicht betrug 67,2 (\pm 11,9) kg, der BMI lag bei 24,4 (25-75%: 22,2-26,9) kg/m².

Dosis ionisierender Strahlung: Das mediane Dosis-Flächen-Produkt von Strahlung während der diagnostischen Katheterisierung betrug 113,5 (25-75%: 71,1-160,6) Gy \cdot cm² beziehungsweise 92,6 (55-174,7) Gy \cdot cm² während TAVI (p=0,49). Der Medianwert der Durchleuchtungszeit bei RLHK beträgt 516 (25-75%: 342-754) sec und während TAVI 861 (700-1050) sec (p<0,001).

Blutverlust: Das mediane Hämoglobin sank von 11,6 (25-75%: 10,9-12,5) g/dl unmittelbar vor TAVI auf 9,3 (8,6-10,2) g/dl post interventionem ab, stieg bis zur Entlassung jedoch wieder auf 10,7 (10,0-11,6) g/dl an (p<0,001). Der mittlere Hämatokritwert betrug präinterventionell 35 (\pm 3,6) % und postinterventionell 30 (\pm 3,5) % (p<0,05). Die Mittelwerte der Erythrozytenanzahl betragen präinterventionell 4,0 (\pm 0,4) T/l, postinterventionell 3,2 (\pm 0,5) T/l und vor Entlassung 3,7 (\pm 0,4) T/l (p<0,001). Blutungen eingeteilt nach dem TIMI-Blutungsscore in „major“ traten bei 5 PatientInnen auf, wobei

eine Patientin eine zerebrale Blutung erlitt. Blutungen nach TIMI-Score „minor“ entstanden bei 19 PatientInnen. 20 PatientInnen erhielten median 2,5 (25-75%: 2-4) Erythrozytenkonzentrate.

Kontrastmittelmenge und Nierenfunktion: Die median verbrauchte Menge an Kontrastmittel betrug 200 (25-75%: 160-250) ml des nicht-ionischen, iso-osmolaren Kontrastmittels Iodixanol während TAVI im Vergleich zu 180 (150-200) ml in der diagnostischen Katheterisierung ($p=0,003$). Der Medianwert des präinterventionellen Kreatininwertes betrug 1,0 (25-75%: 0,8-1,3) mg/dl, des schlechtesten Kreatinins nach TAVI 1,3 (1,0-1,9) mg/dl und vor Entlassung 1,1 (0,8-1,4) mg/dl. Die Unterschiede der Kreatininwerte prä- gegen postinterventionell ($p<0,05$), sowie postinterventionell gegen Kreatinin vor Entlassung waren signifikant ($p<0,05$). Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate (GFR), gemäß der MDRD-Formel betrug $56 (\pm 20)$ ml/min/1,73m² vor TAVI und sank postinterventionell bis $44 (\pm 22)$ ml/min/1,73m² ab. Bis zur Entlassung stieg die GFR signifikant auf $55 (\pm 23)$ ml/min/1,73m² ($p=0,001$) an.

Diskussion: Das mittels TAVI therapierte Patientengut an der Abteilung für Kardiologie besteht vorwiegend aus Achtzigjährigen mit bereits verminderter Erythrozytenanzahl und verminderter Nierenfunktion vor der Intervention. Demzufolge ist TAVI eine Hochrisiko-Intervention. Die Höhe der Strahlendosis bei TAVI ist gleich zu der einer diagnostischen Katheterisierung, die Durchleuchtungszeit ist bei TAVI jedoch länger. Der Blutverlust während TAVI ist signifikant, aber die Blutungsraten dürften akzeptabel sein. Die Nierenfunktion wird von TAVI signifikant beeinträchtigt (vor allem wegen der Menge des verabreichten Kontrastmittels), trotzdem konnten die PatientInnen mit wiederhergestellter GFR entlassen werden. Es werden größere Studien benötigt um die Sicherheit von TAVI in Bezug auf die untersuchten Parameter zu beweisen.

Abstract

Aims: Aortic valve stenosis is the most frequent valvular heart disease in Europe. Until now, the surgical valve replacement has been the therapy of choice of severe aortic stenosis. For high-risk patients (age > 75 years, COLG, renal failure, et cetera) this treatment might be very harmful or even infeasible. The new field of the transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is currently an alternative for these high-risk patients. After having treated 100 pts. with TAVI using the CoreValve™ self-expanding prosthesis (Medtronic Inc., MN, USA), we investigated different safety aspects of the procedure. One aim of the study was the comparison of applied X-ray dosage and fluoroscopy time in the TAVI procedure with diagnostic catheterisation of aortic valve stenosis in the same population. Furthermore, we investigated blood loss, the amount of contrast agent used and the influence on renal function.

Methods and Results: The study population consisted of 100 consecutive pts. Median age 82 (25-75%: 77.5-84) years, treated between May 2007 and January 2010, male 36, mean weight 67.2 (\pm 11.9) kg, median BMI 24.4 (25-75%: 22.2-26.9) kg/m².

Fluoroscopy: Mean dose-area product of X-ray in the diagnostic catheterisation was 113.5 (25-75%: 71.1-160.9) Gy \cdot cm² compared with 92.6 (55-174.7) Gy \cdot cm² in the TAVI procedure respectively (p=0.49). Median fluoroscopy time in the diagnostic catheterisation was 516 (25-75%: 342-754) sec and 861 (700-1050) sec in the TAVI procedure (p<0.001).

Blood loss: Median haemoglobin decreased significantly from 11.6 (25-75%: 10.9-12.5) g/dl right before TAVI to 9.3 (8.6-10.2) g/dl afterwards (p<0.001) but recovered to 10.7 (10.0-11.6) g/dl before discharge. The mean haematocrit decreased from 35 (\pm 3.6) % to 30 (\pm 3.5) % afterwards (p<0.05). The mean erythrocyte count decreased from 4.0 (\pm 0.4) T/l to 3.2 (\pm 0.5) T/l afterwards and re-increased to 3.7 (\pm 0.4) T/l before discharge (p<0.001)

Haemorrhages according to the TIMI bleeding score "major" occurred in 5 pts., one of them experienced cerebral bleeding. Haemorrhages according to TIMI "minor" occurred in 19 pts., all the rest had insignificant blood loss. 20 pts. received red blood cell transfusions (median 2.5 units).

Dorsage of radiocontrast agent and renal function: Median amount of contrast used was 200 (25-75%: 160-250) ml of the non-ionic, iso-osmolar contrast agent iodixanol used in

TAVI compared to 180 (150-200) ml in diagnostic catheterisation (p=0.003). Median creatinine increased significantly from 1.0 (25-75%: 0.8-1.3) mg/dl before TAVI to 1.3 (1.0-1.9) mg/dl after TAVI procedure out decreased again significantly to 1.1 (0.8-1.4) mg/dl before discharge.

Mean glomerular filtration rate (GFR), calculated according to the MDRD formula, before TAVI procedure was 56 (\pm 20) ml/min/1.73m² and decreased to 44 (\pm 22) ml/min/1.73m² afterwards. Until discharge, GFR recovered significantly to 55 (\pm 23) ml/min/1.73m² (p=0.001).

Conclusion The population of TAVI pts. in our institution consists widely of octogenarians with impaired red blood count and impaired renal function before intervention and is therefore on high interventional risk. The X-ray doses of the TAVI procedure are similar to those of the diagnostic catheterisation. The blood loss during TAVI procedure is significant, but bleeding rates seem to be acceptable. The renal function is significantly affected by the TAVI procedure, most likely due to the amount of given contrast media. Nevertheless pts. could be discharged with restored GFR. Larger studies are needed to firmly prove the safety of TAVI with regard to the investigated parameters.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VIII
1 ALLGEMEINER TEIL	1
1.1 EINLEITUNG	1
1.1.1 <i>Aortenklappenstenose</i>	2
1.1.1.1 Die Aortenklappe und weitere wichtige Grundlagen	2
1.1.2 <i>Ätiologie der Aortenklappenstenose</i>	10
1.1.3 <i>Pathogenese</i>	13
1.1.4 <i>Klinische Manifestationen, Untersuchungen, Befunde</i>	15
1.1.5 <i>Standard-Behandlungsmethoden</i>	21
1.1.5.1 Medikamentöse Therapie	21
1.1.5.2 Operativer Aortenklappenersatz.....	22
1.1.5.3 Ballonvalvuloplastie.....	32
1.2. TAVI-TRANSKATHETER-AORTENKLAPPENIMPLANTATION	35
2 MATERIAL UND METHODEN	51
2.1 PATIENTINNEN	51
2.2 DATENERHEBUNG	54
2.3 STUDIENABLAUF	59
2.4 STATISTISCHE ANALYSE	59
3 ERGEBNISSE – RESULTATE	61
3.1 PATIENTINNENCHARAKTERISTKA	61
4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	62
5 DISKUSSION	67
6 LITERATURVERZEICHNIS	71
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	79
TABELLENVERZEICHNIS	80
DIAGRAMMVERZEICHNIS	81
FORMELVERZEICHNIS	82
ANHANG –PROJEKTPLAN	83
LEBENS LAUF	84

Glossar und Abkürzungen

<	kleiner als
=	ist gleich
>	größer als
A.	Arteria
Abt.	Abteilung
ACE	angiotensin converting enzyme
AINS	Aortenklappeninsuffizienz
Anm.	Anmerkung
AP	Angina pectoris
AST	Aortenklappenstenose
AV-Blockierungen	Atrio-ventrikuläre Blockierungen
AVR	aortic valve replacement
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CABG	coronary artery bypass grafting
CIN	contrast induced nephropathy
COLD	chronic obstructive lung disease
CT	Computer Tomographie
CW-Doppler	Continuous-Wave-Dopplersonographie
EF	Ejektions Fraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EKs	Erythrozytenkonzentrate
EKZ	extrakorporale Zirkulation
et al.	und andere
Euroscore	European system for cardiac operative risk evaluation
f.	für
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HDL	high density lipoprotein
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungenmaschine
HMV	Herzminutenvolumen
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HT	Herzton
HZV	Herz-Zeit-Volumen
ICR	Interkostalraum
INR	international normalised ratio (Einheit zur Messung der Blutgerinnung)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche

LDH	Laktatdehydrogenase
LKH	Landeskrankenhaus
LV	linker Ventrikel
LVD	Linksventrikel Druck
LV-Hypertrophie	linksventrikuläre Hypertrophie
max.	maximal
MDRD	modification of diet in renal disease
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
OP-Saal	Operationssaal
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	percutaneous coronary intervention/perkutane Koronarintervention
PTBV	perkutane transkatheter Ballonvalvuloplastie
pts.	patients
PW-Doppler	Pulse-Wave-Dopplersonographie
RLHK	Rechts-/Linksherzkatheterisierung
st. p.	status post
Staph.	Staphylococcus
TAVI	transcatheter aortic valve implantation/Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TIMI	thrombolysis in myocardial infarction
USKG	Ultraschallkardiographie
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Die Stenose der Aortenklappe ist in Europa und Nordamerika der häufigste erworbene Herzklappenfehler. Nach aktuellen Daten der Euro Heart Survey sind 43% aller Herzklappenerkrankungen des linken Herzens Aortenklappenstenosen¹.

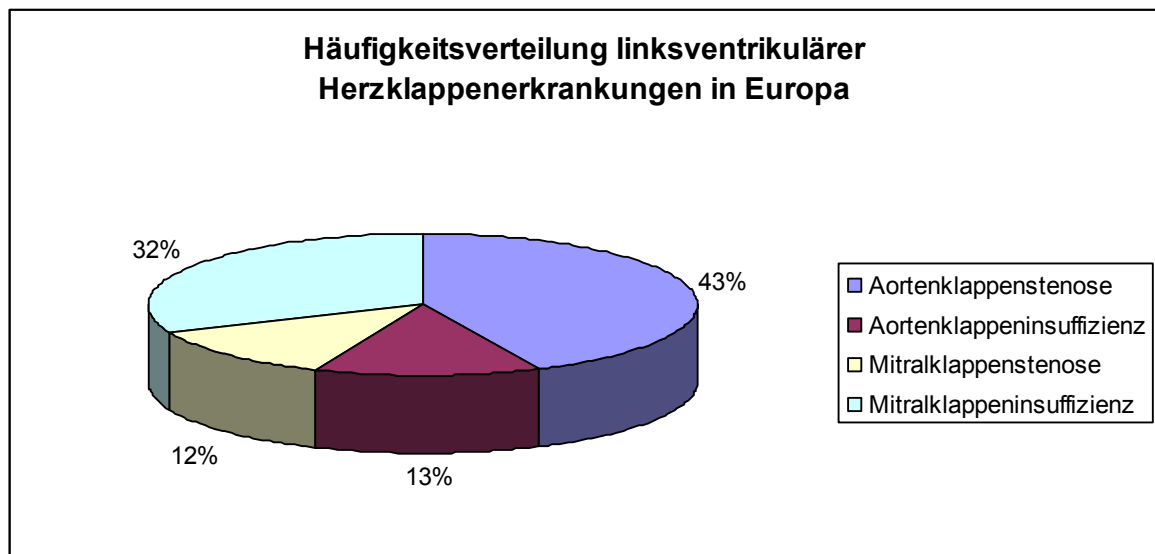


Diagramm 1: Epidemiologie LV-Herzklappenerkrankungen in Europa¹

Die Prävalenz bei über 65-jährigen liegt bei 3%¹, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen². Nach einem typischerweise lange andauernden symptomfreien Verlauf ist die Prognose, ab dem Auftreten von Symptomen, schlecht. Trotz medikamentöser Therapie liegt die Letalität zwei Jahre nach Symptombeginn bei 50%³.

Bisher war bei einer hochgradigen Aortenklappenstenose der operative Klappenersatz die Methode der Wahl. Besonders bei HochrisikopatientInnen (Alter > 75 Jahre; Begleiterkrankungen wie COPD, pulmonale Hypertonie, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz; etc.) stellt die Transkatheter-Klappenimplantation eine mögliche Alternative dar.

Nachdem 100 PatientInnen durch TAVI therapiert wurden, wurde nun das Verfahren hinsichtlich der Beeinflussung der Nierenfunktion (durch die Kontrastmittel-Applikation), sowie hinsichtlich der verabreichten Dosis ionisierender Strahlung und des Blutverlustes evaluiert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die begleitenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, sowie die belastenden Faktoren und das dahingehende Outcome bei der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation; TAVI) untersucht. Konkret umfasst die Untersuchung folgende Fragestellungen:

- Wird die Nierenfunktion durch die Kontrastmittel-Applikation beeinflusst?
- Wie groß ist die verabreichte Dosis ionisierender Strahlen im Rahmen der TAVI im Vergleich zu einer diagnostischen Rechts-/Linksherzkatheterisierung bei Aortenklappenstenose?
- Wie groß ist der Unterschied in der Durchleuchtungszeit zwischen TAVI und der diagnostischen Rechts-/Linksherzkatheterisierung bei Aortenklappenstenose?
- Wie groß ist der Blutverlust im Rahmen der Transkatheter-Klappenimplantation, definiert durch den TIMI-Blutungsscore?

1.1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1.1 Die Aortenklappe und weitere wichtige Grundlagen

Die Valva aortae ist eine der vier Klappen des Herzens und befindet sich zwischen Ventriculus sinister und Aorta. Sie wird von drei halbmondförmigen Taschen, den Valvulae semilunares gebildet, die nach ihrer Lage anatomisch als Valvula semilunaris posterior, -dextra und -sinistra beziehungsweise klinisch als linkskoronar, rechtskoronar und akoronar bezeichnet werden. Aus diesen drei Taschen, die auch Klappensegel genannt werden, ergibt sich die trikuspidale Eigenschaft der Valva aortae, die wie alle Herzklappen von feinen Nervenfasern durchzogen ist, jedoch keine Blutgefäße enthält⁴.

Die Aortenklappe kann kongenital unter anderem unikuspid oder bikuspid fehlgebildet sein. Unikuspid veränderte Klappen verursachen schon während der Kindheit ernsthafte Stenosen², während die bikuspidale Malformation meist erst im Erwachsenenalter zu Beschwerden führt. Im Gegensatz zu PatientInnen mit AST bei trikuspidaler Aortenklappe ist bei der 1-2% der Bevölkerung vorkommenden bikuspiden Variation⁵ der Klappenersatz rund eine Dekade früher notwendig⁶. So werden Aortenklappenstenose-PatientInnen mit

einer bikuspiden Klappe meist zwischen ihrem 50. und 70. Lebensjahr operationsbedürftig, während jene mit trikuspidaler Klappe eher erst zwischen dem 70. und 90. Lebensjahr einen Klappenersatz benötigen².



Abbildung 1: Normale Aortenklappe mit drei Klappensegeln⁷

Abbildung 2: Bikuspidale Aortenklappe mit verschmolzenen Segeln⁷

Trikuspidale Aortenklappen können kongenital durch ungleichgroße Segel und Fusion der Kommissuren verändert sein. Viele angeborene Aortenklappenmalformationen behalten ihre normale Funktion, jedoch besteht durch ihre veränderte Architektur das Risiko, dass der turbulente Blutfluss zu Fibrose sowie in weiterer Folge zu Kalzifizierung und Stenose führt². Kongenitale Ätiologien finden sich bei Aortenklappenstenose in 5,4% aller Fälle⁷.

Die Valva aortae sorgt zusammen mit der Pulmonal-, Mitralk- und Trikuspidalklappe durch ihren Ventilmechanismus für einen gerichteten Blutstrom. Je nach Phase im Herzzyklus, der im Weiteren exemplarisch für das linke Herz beschrieben wird, im rechten Herz jedoch analog abläuft, ist sie dicht geschlossen oder geöffnet.

Zu Beginn der Systole, der Anspannungsphase, sind Aorten- und Mitralklappe geschlossen. Durch die Myokardkontraktion kommt es im linken Ventrikel zu einem isovolumetrischen Druckanstieg. Überschreitet der Ventrikeldruck den Druck in der Aorta, öffnet sich die Aortenklappe. Damit beginnt die Austreibungsphase in der das Schlagvolumen von ca. 80 ml in die Aorta gepumpt wird. Unterschreitet der Druck im Ventrikel den Aortendruck führt das zum Schluss der Aortenklappe. Am Ende der Systole bleibt ein Restblutvolumen von ca. 40 ml im linken Ventrikel zurück. Nun beginnt die Diastole, die sich mit einer isovolumetrischen Entspannungsphase, der Zeit vom Schluss der Aorten- bis zur Wiedereröffnung der Mitralklappe, einstellt. Der Ventrikeldruck fällt rasch ab und beim Unterschreiten des Vorhofdrucks beginnt die Füllungsphase, in deren ersten Drittel das Ventrikelvolumen bereits um ca. 80% des Schlagvolumens zunimmt. Bei körperlicher Anstrengung ist somit eine adäquate Ventrikelfüllung gewährleistet, obwohl

die Herzfrequenzsteigerung mit einer kürzeren Diastolendauer einhergeht. Aufgrund des hohen Gewebedrucks während der Systole findet die Durchblutung der Koronararterien im Gegensatz zu anderen Organen vorwiegend in der Diastole statt.

Bei der Adaptation an Belastungen spielt auch der sogenannte Ventilebenenmechanismus eine Rolle, der auf der Verschiebung der Klappenebene während der Herzphasen beruht: Das Herz verkleinert sich bei jeder Systole in seiner Längsachse, wobei die Herzspitze am Zwerchfell aufliegt. Die Ventilebene senkt sich und es entsteht eine Sogwirkung, die ein Ansaugen des Blutes aus den zentralen Körpervenen bewirkt. Während der anschließenden Entspannungsphase ermöglichen elastische Rückstellkräfte, dass das Herz wieder in seiner Ausgangsposition zu liegen kommt. Bei diesem Vorgang stülpen sich die Ventrikel über das in den Vorhöfen liegende Blutvolumen, wodurch die Ventrikel gefüllt werden. Die Mechanismen einer sich adäquat an Bedürfnisse anpassenden Herzfunktion sind demnach Druckdifferenzen und Ventilebenenmechanismus.

Die aktiven physiologischen und einige pathologische Vorgänge des Herzens lassen sich als Herztöne bzw. -geräusche auskultatorisch nachvollziehen. Der erste Herzton entsteht zu Beginn der Systole durch Ventrikelanspannung und Schwingung von Mitralklappen- und Trikuspidalklappe. Er ist dumpf, niederfrequent und mit einem Punktum maximum im fünften ICR links medioklavikulär auskultierbar⁸. Herzgeräusche entstehen durch Wirbelbildung bei Stenosen oder Insuffizienzen der Herzklappen und werden durch Lautstärke, Punktum maximum, Fortleitung, Frequenz, sowie Lage zu den Herztönen und Geräuschart charakterisiert. Bei Aortenklappenstenose ist der auskultatorische Leitbefund beispielsweise ein spindelförmiges raues Systolikum mit Punktum maximum im zweiten ICR rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden¹ (siehe Kapitel 1.1.4).

Der zweite Herzton wird durch den Schluss der Aorten- und Pulmonalklappe erzeugt. Der helle, höherfrequente Ton hat sein Punktum maximum im zweiten ICR links und rechts parasternal. Veränderungen der Herztöne kommen vor allem bei Defekten oder Veränderungen der Klappen vor.

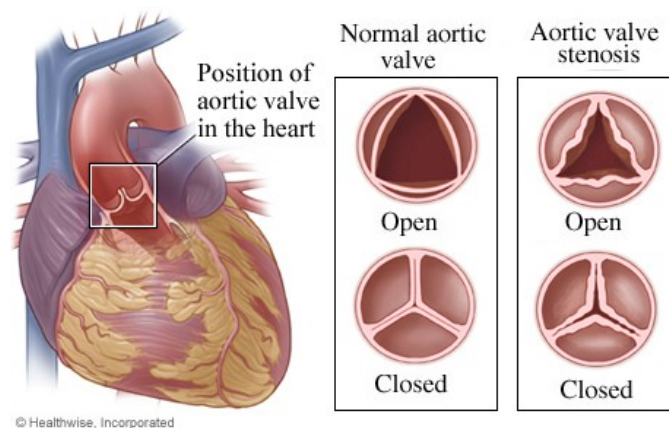


Abbildung 3: Lokalisation der Aortenklappe (links) und Öffnung/Schluss bei jeweils normaler (Mitte) und stenosierter Klappe (rechts)⁹

Parameter zur Bestimmung der Herzfunktion ist zum Beispiel die Ejektionsfraktion, deren Normalwert 60-75% beträgt und sich aus dem Quotienten von Schlagvolumen, ca. 80 ml und enddiastolischen Volumen, ca. 120 ml, ergibt. Das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz ist das Herzzeitvolumen, das in Ruhe 5-6 l/min beträgt und bei körperlicher Belastung bis 25 l/min (oder noch höher) ansteigen kann¹⁰.

Kommt es zu einer Stenosierung der Aortenklappe ist die hämodynamische Konsequenz der Aufbau eines Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta. Über diesen Druckgradienten sowie der Größe der Klappenöffnungsfläche wird der Schweregrad der Aortenklappenstenose bestimmt¹¹. Dies kann auf verschiedene Weise durch Echokardiographie oder mittels Herzkatheterisierung getan werden. Zur Berechnung/Bestimmung herangezogen werden können^{1;11;12}:

Peak-to-peak-Gradient

- wird auch als „systolischer Gradient“ bezeichnet
- = Druckdifferenz zwischen dem maximalen systolischen LV-Druck und dem maximalen systolischen Aortendruck
- die verglichenen Druckspitzen treten in der Systole zu verschiedenen Zeiten auf, deshalb ist der Druckunterschied mittels Dopplersonographie nicht messbar (siehe Abbildung 4)

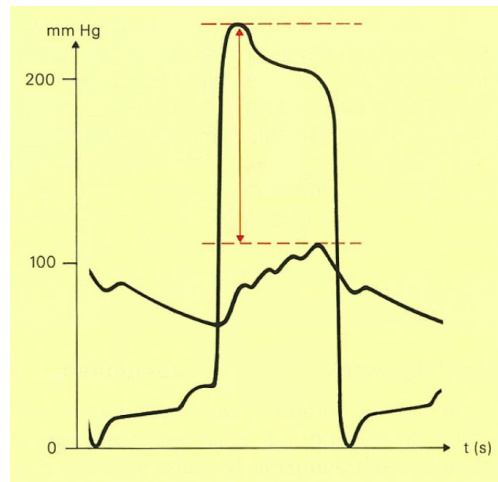


Abbildung 4: Systolischer Gradient¹¹

Maximaler instantaner Gradient

- = momentane maximale Druckdifferenz zwischen systolischen LV-Druck und systolischem Aortendruck
- durch Dopplersonographie gemessen; entspricht der Spitzengeschwindigkeit des Blutstroms über der Klappe in m/s und wird über die Bernoulli-Gleichung in mmHg umgerechnet

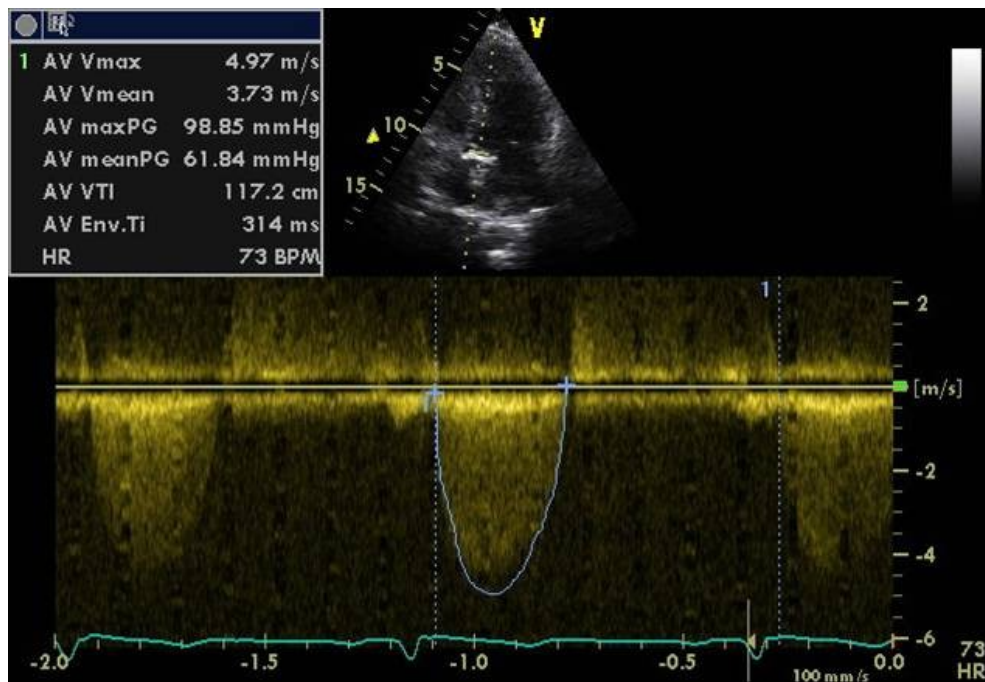


Abbildung 5: CW-Doppler über einer AST mit ca. 5 m/s Fluss, entsprechend 99 mmHg Spitzengradient und ca. 62 mittleren Gradienten (siehe linkes oberes Feld der Graphik); eine unauffällige Klappe hat max. 20 mmHg Spitze

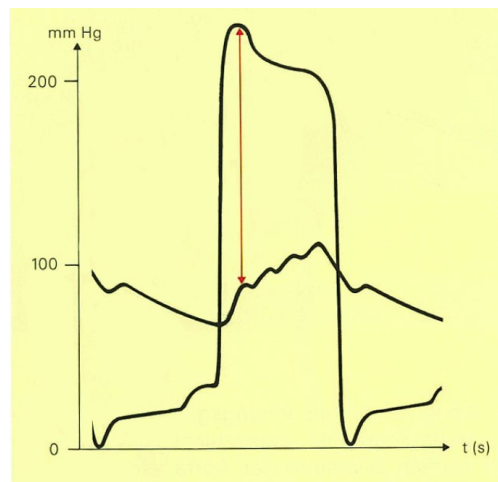


Abbildung 6: Maximaler instantaner Gradient¹¹

Mittlerer Gradient

- = Flächenintegral zwischen der LV-Druckkurve und der Aorten-Druckkurve bei simultaner Registrierung (siehe Abbildung 7) im Herzkatheter

- entspricht dem Summenmittel aller instantanen Dopplergradienten über der gesamten Systole in der Echokardiographie

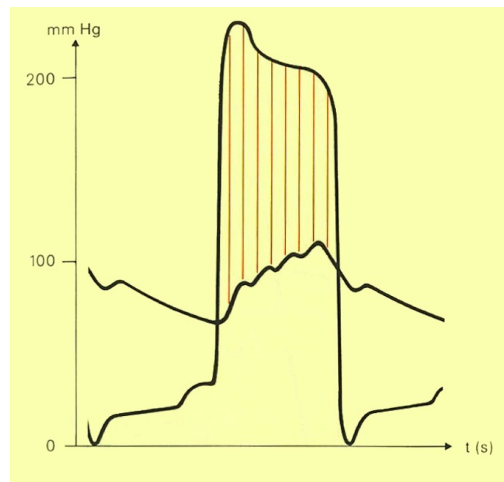


Abbildung 7: Mittlerer systolischer Gradient¹¹

Gorlin-Formel

- zur Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche
- Der Druckgradient hängt vom Ausmaß der Stenose und vom HMV ab, das durch die Enge gepresst wird. Die Stenose führt bei gesteigertem HMV zu steigendem Druckgradienten, was in der Gorlin-Formel berücksichtigt wird.

$$AVA = \frac{CO / (SEP \times HF)}{44,5 \times \sqrt{MP}}$$

Formel 1: Gorlin-Formel; AVA= Aortic valve area; CO= Cardiac output; SEP= Systolic ejection period; HF= Herzfrequenz; MP= Mean pressure gradient¹²

Bernoulli-Gleichung

- gibt die Beziehung zwischen Druckgradient und Flussgeschwindigkeit an einer Stenose wieder.

$$\Delta p \text{ [mmHg]} = 4 \times V_{\max}^2$$

Formel 2: modifizierte Bernoulli-Gleichung; Δp =pressure gradient, V_{\max} : maximale Geschwindigkeit des transvalvulären Blutflusses¹²

- um von maximaler transvalvulärer Blutflussgeschwindigkeit auf den maximalen instantanen Druckgradient zurückzurechnen
- echokardiographisch

Kontinuitätsgleichung

- zur Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche
- funktioniert auch bei kombinierter Aortenklappeninsuffizienz, eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, da durch die Kontinuitätsgleichung der Fluss mitberücksichtigt wird
- eine isolierte Anwendung der Bernoulli-Gleichung würde bei schlechter Pumpfunktion eine Unterschätzung ("low gradient - low output AST“) bzw. bei erhöhtem Schlagvolumen eine Überschätzung der Schwere der AST nach sich ziehen¹²

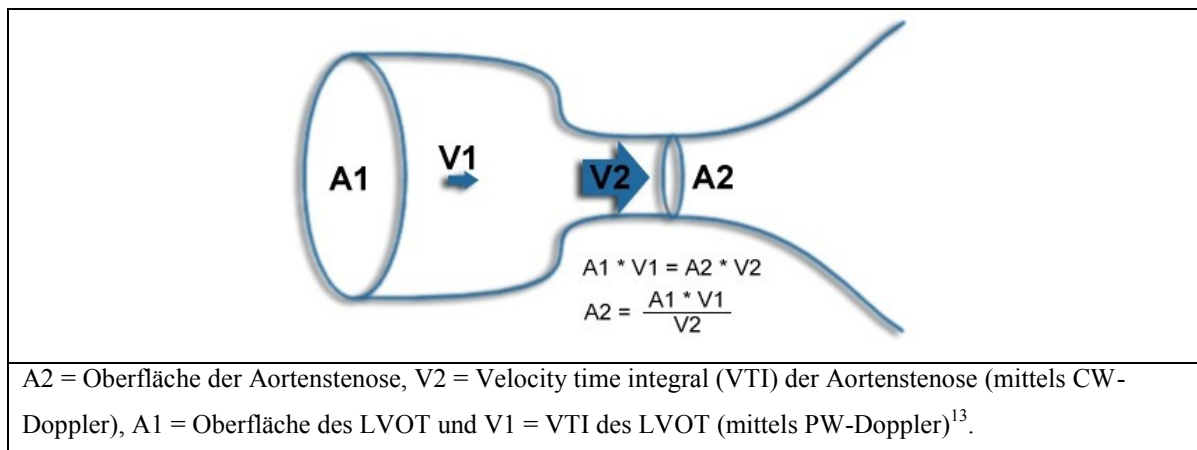


Abbildung 8: Kontinuitätsgleichung¹³

1.1.2 Ätiologie der Aortenklappenstenose

Von einer Aortenklappenstenose spricht man, wenn die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe reduziert ist. Eine kritische Stenose liegt vor, wenn a) der transvalvuläre systolische Druckgradient bei normalen HZV 50 mmHg überschreitet, oder wenn b) die Klappenöffnungsfläche weniger als 1,0- 0,8 cm² beträgt (siehe Tabelle 1)²

Tabelle 1: Einteilung Stenosegrade der Aortenklappe anhand der KÖF nach Braunwald ²

Klappenöffnungsfläche	Stenosegrad
3-4 cm ²	normale KÖF
1,5-2,0 cm ²	Milde Stenose
1,0-1,5 cm ²	Moderate Stenose
< 0,8 cm ²	Kritische Stenose

(Anm.: Klassifikation in der Literatur nicht einheitlich)

Ätiologischer Ursprung für eine Stenosierung der Aortenklappe können in ca. 5% der Fälle kongenitale Malformationen, in ca. 82% degenerative Prozesse, sowie in ca. 11% eine rheumatische Genese sein⁷.

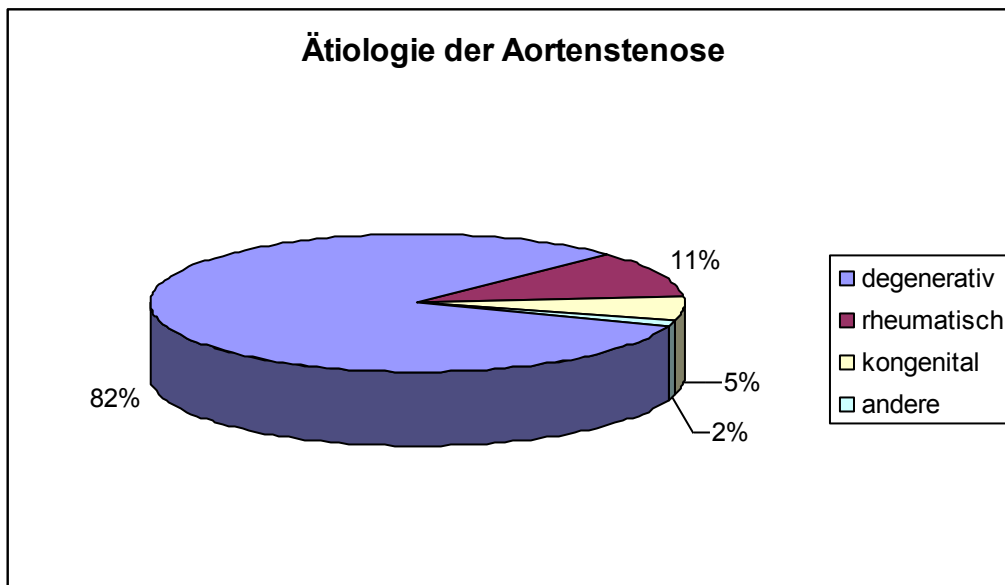


Diagramm 2: Überblick über die epidemiologische Verteilung ätiologischer Faktoren der AST⁷

Die kongenitale Aortenklappenstenose macht 4-5% aller angeborenen Herzfehler aus, bei der die Klappe verdickt, versteift oder verschmolzen sein kann. Man unterscheidet valvuläre, subvalvuläre und supra-valvuläre Formen¹⁴. Die valvuläre Stenosierung, bei der sich die Enge auf Ebene der Klappe befindet, zeichnet sich durch poststenotisch niedrigen aortalen und koronaren Druck aus. Folglich kommt es zu Koronarinsuffizienz und das Myokard wird frühzeitig geschädigt¹⁴. Liegt die Obstruktion unterhalb der Klappenebene spricht man von einer subvalvulären Stenose, die fibrös, muskulär oder membranös sein kann und sich meist im jungen Alter manifestiert. Postoperative Restenosierung ist bei dieser Form selten^{14;15}. Liegt die Enge supra-valvulär, also oberhalb der Aortenklappenebene, unterscheidet man eine lokalisierte und diffuse Form, die durch den Verlust der Funktion bzw. einer Mutation des Elastings am Chromosom 7q11.23 verursacht werden¹⁶. Die Koronargefäße können geschlängelt und erweitert sein. Weiters kommt es bei ca. 50% der Betroffenen zu multiplen peripheren Pulmonalstenosen, geistiger Retardierung und elfen- oder koboldartigem Gesicht, auch bekannt unter Williams-Beuren-Syndrom¹⁴. Eine supra-valvuläre Aortenklappenstenose kann auch mit Aortenisthmusstenose, Mitralstenose, Aortenbogenhypoplasie, sowie eventuell einem hypoplastischen linken Ventrikel kombiniert sein¹⁴. Weitere Malformationen der Aortenklappe wurden bereits an früherer Stelle im Kapitel 1.1.1.1 besprochen.

Die rheumatisch bedingte Aortenklappenstenose entsteht als Folge des rheumatischen Fiebers¹⁷: Die Taschenklappen sind verdickt, die Kommissuren verklebt und im weiteren Verlauf auch kalzifiziert. Zudem kann es zusätzlich zu einer Aortenklappeninsuffizienz sowie einer Mitbeteiligung der Mitralklappe kommen. Durch konsequente antibiotische Therapie der zugrundeliegenden Streptokokkeninfektion ist die rheumatisch bedingte Aortenklappenstenose rückläufig¹.

Die kalzifizierende oder „senile“ Stenose ist die häufigste Form der Aortenklappenstenose beim Erwachsenen und damit auch der häufigste Grund eines Klappenersatzes¹⁸. Mit steigendem Alter nimmt die Prävalenz zu¹⁹, durch die immer weiter wachsende Lebenserwartung unserer Gesellschaft steigt die Inzidenz der degenerativ bedingten AST an²⁰. Jahrelanger mechanischer Stress und allgemeine atherosklerotische Risikofaktoren wie Nikotinabusus, arterielle Hypertension, niedriges HDL-Cholesterin, sowie Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie beschleunigen degenerative Veränderungen an Aortenwurzel und -klappe². Die Kalzifikation beginnt im Bereich des Anulus und breitet sich von der Klappenbasis bis an die Klappenränder aus. Allmählich entwickelt sich aus der Sklerose, einer Verkalkung ohne transvalvulären Druckgradienten, eine Stenose¹⁷.

Eine Kalzifizierung der Aortenklappe konnte, wenn auch selten, bei einer Reihe anderer Erkrankungen, wie beim Morbus Paget, Alkaptonurie oder renalen Erkrankungen im Endstadium nachgewiesen werden². Bakterielle Endokarditis ist in 0,8%, abakterielle inflammatorische Genesen in 0,1% ätiologisch für eine Aortenklappenstenose verantwortlich und sind in Diagramm 2 unter „andere“ zusammengefasst⁷. Als Beispiel einer abakteriellen, inflammatorischen Genese sei hier die Libman-Sacks-Endokarditis erwähnt, die beim systemischen Lupus erythematodes auftritt¹⁷.

1.1.3 Pathogenese

Die Stenose der Aortenklappe stellt sich über einen langen Zeitraum hinweg ein. Infolgedessen ist die Klappenöffnungsfläche nicht plötzlich obstruiert, sondern verringert sich im Verlauf von Jahren Stück für Stück. Diese langsame Entwicklung bietet dem Körper die Möglichkeit sich an die Druckveränderungen anzupassen und somit die Entstehung von Symptomen lange Zeit hinauszuzögern.

Der linke Ventrikel kompensiert die graduell ansteigende Obstruktion der Aortenklappe durch zunächst konzentrische Hypertrophie. Dadurch kann er jahrelang ohne eine Reduzierung des Herz-Zeit-Volumens den hohen Druckgradienten über der Aortenklappe überwinden. Während so die systolische Ventrikelfunktion aufrecht erhalten werden kann, kommt es jedoch frühzeitig zu einer diastolischen Dysfunktion. Die herabgesetzte Dehnbarkeit des hypertrophierten Ventrikels führt zu linksatrialer Druckerhöhung während der Diastole. Es kommt zur Hypertrophie und zu beschleunigten Kontraktionen des linken Vorhofs. Durch diese verstärkte Pumpfunktion des Vorhofs kann der enddiastolische linksventrikuläre Druck gesteigert werden ohne den atrialen Mitteldruck zu erhöhen².

Diese Kompensationsmechanismen können in körperlicher Ruhe für ein normales HZV sorgen. Während Anstrengungen hat das Herz jedoch nur mehr geringe bzw. je nach Fortschritt der Stenosierung keine Reserven mehr, um seine Leistungsfähigkeit an den erhöhten Sauerstoffbedarf im Körper anzupassen. Die Folgen sind erhöhter myokardialer Sauerstoffverbrauch, verminderte Durchblutung der Koronarien, und im fortgeschrittenen Stadium poststenotischer Blutdruckabfall und Rückstau in die Lunge. Eine poststenotische Hypotension muss jedoch nicht bestehen und so schließt ein Blutdruck von 200/100 mmHg eine hochgradige AST keinesfalls aus.

Die verminderte Koronardurchblutung entsteht durch abnehmenden transmuralen Druck der Koronarien im Falle poststenotischer Hypotension, da der Ventrikeldruck sowohl systolisch als auch in der Diastole, welche die Hauptversorgungsphase der Herzkranzgefäße darstellt, erhöht ist. Durch den Anstieg der Ventrikelmasse ist die Kapillardichte im Myokard relativ vermindert. Zusätzlich kann die koronare Perfusion durch einen poststenotisch herrschenden arteriellen Hypotonus verschärft werden. Somit ist die Koronardurchblutung bei körperlicher Belastung kaum noch steigerbar obwohl durch das hypertrophierte Myokard des gesamten linken Herzens ein erhöhter myokardialer O₂-Verbrauch besteht.

Bei körperlicher Betätigung kann es zusätzlich zu einer poststenotisch bereits bestehenden Hypotonie, durch den überproportional ansteigenden LVD zu krisenhaften Blutdruckabfällen kommen, da die Reizung von Barorezeptoren im LV eine reflektorische periphere Vasodilatation auslösen kann. Zerebrale Minderperfusion mit Vertigo bis hin zu Synkopen sind klinische Auswirkungen. Die Myokardhypoxie mit folglich Myokardschädigung präsentiert sich als Angina pectoris Symptomatik.

Ein Rückstau des Blutes zur Lunge führt durch den erhöhten pulmonalvenösen Druck von Dyspnoe und Leistungsminderung bis hin zum Lungenödem¹.

Hämodynamisch signifikante Aortenklappenstenosen führen durch erhöhte Druckbelastung zu Hypertrophie des linken Ventrikels. Wenn dieser versagt, dilatiert er und der linke Vorhof vergrößert sich, was zu Rückwärtsversagen führt².

1.1.4 Klinische Manifestationen, Untersuchungen, Befunde

Klinisch manifest präsentiert sich eine Stenosierung der Aortenklappe erst nach langem symptomfreien Intervall in fortgeschrittenen Stadien, welche meist erst nach dem 70. Lebensjahr erreicht werden^{2;21}. Die Klappe zeigt zu Symptombeginn in der Regel eine weniger als 1 cm² große Öffnungsfläche und einen über 40-50 mmHg hohen mittleren systolischen Druckgradienten¹. Die Obstruktion entsteht progressiv mit einer mittleren Verkleinerung der KÖF um durchschnittlich 0,12 cm² pro Jahr¹⁸. Wenn Symptome entstehen beträgt die KÖF durchschnittlich nur noch 0,6cm²². Angina pectoris Symptomatik, Synkopen und Belastungsdyspnoe sind die klinischen Hauptmanifestationen, wobei sowohl rasche Ermüdung, als auch eingeschränkte Belastbarkeit zu Beschwerden führen können. Um das subjektive Ausmaß der Beschwerden besser beurteilen zu können, werden die Schweregrade der Klappenvitien anhand der New York Heart Association-Klassifikation nach dem Auftreten von Dyspnoe bei verschiedenen starken Belastungen eingeteilt (siehe Tabelle 2)¹.

Tabelle 2: Die vier Schweregrade der Vitien nach der NYHA-Klassifikation¹

NYHA-Stadium	Auftreten von Dyspnoe
Stadium I	keine
Stadium II	bei stärkerer Belastung
Stadium III	bei leichter körperlicher Belastung
Stadium IV	bereits in Ruhe (kardiale Dekompensation und Bettlägrigkeit)

Rund zwei Drittel aller AST-PatientInnen leiden unter einer AP-Symptomatik, wobei die Hälfte davon keine kritische Obstruktion der Koronargefäße vorweist. Bei ihnen entstehen die vorwiegend unter physischer und psychischer Belastung auftretenden retrosternalen Schmerzen durch den erhöhten Sauerstoffbedarf des hypertrophen Myokards sowie der verminderten O₂-Anlieferung durch den gesteigerten Gefäßdruck der Koronarien. Bei Menschen mit zusätzlicher koronarer Obstruktion durch KHK kommt diese AST-assoziierte O₂-Inbalance in Kombination mit der Koronargefäßeinengung zum Tragen². Die koronare Herzerkrankung ist die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien, die einen limitierten Blutfluss und die daraus folgenden Symptome bedingt.

Synkopen entstehen durch die abnehmende zerebrale Perfusion während körperlicher Anstrengung. Diese kommt durch Hypotonie aufgrund der Vasodilatation bei unveränderten HMV, sowie der Malfunktion der Barorezeptoren die bei schwerer AST vorkommt, zustande. Weiters kann eine Vasodepression Antwort auf den stark erhöhten linksventrikulären systolischen Druck während Belastung oder auf vorübergehende maligne Arrhythmien sein, von dem sich die PatientInnen jedoch meist spontan erholen. Auch transientes Vorhofflimmern mit Verlust der Ventrikelfüllung kann das HZV stark senken und damit die Sauerstoffzufuhr zum Gehirn reduzieren. Vorhofflattern und die Vorhofflimmerarrhythmie kommen bei weniger als 10% aller AST-PatientInnen durch späte linksatriale Vergrößerung vor. Es kann jedoch auch eine Mitralklappenerkrankung ätiologisch mitbeteiligt sein, weshalb eine differentialdiagnostische Abklärung der Mitralklappe erfolgen sollte. Eine VHFA kann durch den Verlust der Mitwirkung des Vorhofs an LV-Füllung zu Dyspnoe führen, da das HZV unter VHFA bis zu 30% abfällt. Dehnt sich die Verkalkung der Aortenklappenstenose auf das Reizleitungssystem aus, kann es auch zu transienten AV-Blockierungen kommen. Allgemeine Vorboten einer Synkope sind Blässe, sowie Schwindel oder „schwarz werden“ vor den Augen.

Die Belastungsdyspnoe basiert pathophysiologisch auf einem Lungenödem, das durch den Rückstau des Blutes vom Herzen in die Lunge durch pulmonalvenöse Hypertonie entsteht. Sollte dieses im Verlauf spät auftretende Symptom der AST länger als 5 Jahre persistieren, muss an die Mitbeteiligung einer Mitralklappenerkrankung gedacht werden².

Seltenere Symptome bei AST sind das Auftreten von Haut- und gastrointestinalen Blutungen. Dies wurde vermehrt bei PatientInnen mit kalzifizierender Aortenklappenstenose beobachtet und beruht auf gastrointestinaler AV-Malformation (Heyde-Syndrom). Nach der Sanierung durch Klappenersatz kann sich bei ihnen eine Besserung der Blutungen einstellen^{18;22}.

Jüngere Menschen mit milden Malformationen der Aortenklappe haben ein größeres Risiko infektiöse Endokarditiden zu entwickeln als PatientInnen mit kalzifizierender AST. Es wurde beobachtet, dass durch verdickte bikuspidale Klappen Mikrothromben zerebrale Embolien auslösen können, die zu Insulten oder transienten ischämischen Attacken führen können. Die senile AST kann in anderen Organen wie Nieren, Herz, Auge und Gehirn zu Kalziumembolisationen führen².

Der plötzliche Herztod kommt beinahe ausschließlich in symptomatischen Stadien während körperlicher Belastung vor. Asymptomatische PatientInnen haben eine gute Prognose, der plötzliche Herztod tritt unter 1% pro Jahr auf¹. Kann keine kausale Therapie

durchgeführt werden, ist die Prognose mit Beginn des Auftretens von Symptomen sehr schlecht. Die 2-Jahres Überlebensrate beträgt dann $< 50\%$ ¹ bzw. je nach eingetretenem Symptom unterschiedlich lange. Beim Auftreten von Herzinsuffizienz ist die durchschnittliche Lebenserwartung zwei Jahre, beim Auftreten von Synkopen drei und bei AP-Symptomatik fünf Jahre lang².

Physikalische Untersuchung

Durch eine genaue physikalische Untersuchung können inspektorisch, palpatorisch und auskultatorisch spezifisch bei AST vorkommende Veränderungen festgestellt werden. Bei der Inspektion kann sich der Herzspitzenstoß durch die linksventrikuläre konzentrische Hypertrophie hebend, verbreitert jedoch nicht verlagert zeigen. Weiters sind eventuell systolisches Schwirren oder Vibrationen über den Karotiden sichtbar. Die Palpation des peripheren Pulses kann die Qualitäten parvus et tardus zeigen, wobei dies selten bei älteren Menschen vorkommt. Werden Apex und Karotispuls synchron palpirt kann eine zeitliche Differenz hinsichtlich einer Verzögerung der Pulswelle im Karotispuls festgestellt werden, sowie systolische Vibrationen über den Karotiden spürbar sein. Der Blutdruck ist erst im späten Stadium der AST vermindert und erreicht systolisch selten einen Wert über 200 mmHg.

Der typische auskultatorische Leitbefund bei AST ist das raue Systolikum mit seinem Punktum maximum im zweiten ICR rechts parasternal. Es ist vom ersten Herzton abgesetzt und als Geräusch fortgeleitet bis in die Karotiden hörbar. Je stärker die Stenosierung desto weiter verlagert sich das Geräuschmaximum in die Spätsystole¹. Dieses Austreibungsgeräusch, das nach dem ersten HT beginnt und vor dem zweiten HT endet, ist mittel- bis tieffrequent und durch seinen crescendo-decrescendo Charakter spindelförmig¹⁷. Bei hochgradiger AST werden die Herztöne zunehmend leiser.

Bei linksventrikulärem Versagen ist das Systolikum nur mehr sehr schwach, selten sogar nicht mehr hörbar. Das klinische Bild verändert sich von dem der typischen AST zu einem des schweren linksventrikulären Versagens. So kann eine nicht diagnostizierte AST einer Herzinsuffizienz zugrunde liegen. Differentialdiagnostisch ist daher nach dieser zu suchen, um sie gegebenenfalls zu therapieren, was eine substantielle klinische Besserung bringen kann².

Nach Anamnese und physikalischer Untersuchung dienen weiters das EKG, Echo- und Dopplersonographie sowie MRT oder die Koronarangiographie mit Links-Rechtsherzkatheterisierung zur Diagnosesicherung.

Nicht invasive Diagnostik

Im Elektrokardiogramm finden sich bei 85% der PatientInnen mit schwerer AST allgemeine linksventrikuläre Hypertrophie-Zeichen. Da solche jedoch auch fehlen können, schließt ihr Ausbleiben eine kritische Obstruktion nicht aus. Durch die Hypertrophie kommt es zu einer Drehung der Herzachse nach links, was sich im charakteristischen Links- oder überdrehtem Links-Lagetyp im EKG erkennen lässt. Ein weiteres Kriterium um das hypertrophe Myokard zu erkennen ist ein positiver Sokolow-Lyon-Index, der durch die Summe aus Messung der größten R-Zacke in den Ableitung V_5 oder V_6 und der größten S-Zacke in V_1 oder V_2 zustande kommt. Er ist positiv wenn die Summe der beiden $> 3,5$ mV ergibt, und gilt als LV-Hypertrophie-Zeichen. Vor allem über den linksgerichteten Ableitungen I, aVL, V_5 und V_6 kann es zu unspezifischen Endstreckenveränderungen kommen. Häufig ist auch die links präkordial vorkommende T-Negativierung. Vorhofflimmerarrhythmie ist ein spätes Zeichen bei dekompensierter AST und als prognostisch ungünstig zu werten^{1,2}. Bei 5% kann es durch Infiltration der Kalzifizierungsinfiltrate der Aortenklappe ins Reizleitungssystem zu AV-Blockierungen und intraventrikulären Blocks kommen, was jedoch öfter bei PatientInnen mit assoziierter Mitralkalzifikation vorkommt²³.

Die transthorakal durchgeführte Echokardiographie ist die wichtigste Untersuchung in der Evaluierung und im Follow-up der AST. Mit dieser zweidimensionalen Bildgebung kann man durch Messung des maximalen instantanen und mittleren Druckgradienten eine Stenosierung der Aortenklappe quantifizieren. Die Kalzifizierung der Segel kann durch die verminderte Klappenseparation mit relativ starr wirkenden Taschen sichtbar werden. Die Klappensegel können abgegrenzt und Taschenanomalien wie uni- oder bikuspidale Malformationen festgestellt werden. Weiters werden mittels USKG sowohl Vorhof- als auch Kammergrößen bestimmt sowie die Fragestellung der Mitbeteiligung anderer Klappen wie z.B. AST-assoziierte Mitralklappenerkrankungen, beantwortet. Es erfolgt eine Funktionsbeurteilung beider Ventrikel hinsichtlich ihrer systolischen sowie diastolischen Leistung. Ferner kann die linksatriale Dilatation und konzentrische LV-Hypertrophie

detektiert und bestimmt werden. Mittels Farbdopplerechokardiographie wird die Flussgeschwindigkeit über die Klappenstenose hinweg gemessen, welche laut Bernoulli-Gleichung mit transvalvulärem Druckgradienten und effektiver KÖF korreliert. Laut Studien wurde eine gute Korrelation dieser non invasiven Messungen mit den Ergebnissen von Linksherzkatheterisierung gefunden. Durch die Kontinuitätsgleichung kann die KÖF ebenso direkt bestimmt werden.

Durch Reflux im Farbdoppler kann die Schwere einer Aorteninsuffizienz quantifiziert werden, die in 75% der PatientInnen mit AST vorkommt. Die Bildgebung des Farbdopplers erlaubt auch eine Abschätzung der Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf. Weiters kann sich eine eventuelle Dilatation der Aorta ascendens zeigen, die vor allem bei bikuspidaler Klappenmalformation durch eine vom Stenosegrad unabhängige intrinsische Wandspannung vorkommen kann.

In der Diagnostik wird weiters die Thoraxröntgenaufnahme herangezogen, welche jedoch nur geringe Aussagekraft besitzt. Während des kompensierten Stadiums der AST ist die Herzgröße trotz der vergrößerten Muskelmasse normal, weshalb das Thoraxröntgen keine Bedeutung in der Früherkennung hat, da maximal eine Abrundung der Herzspitze als Hypertrophiezeichen sichtbar ist. In späteren Stadien ist häufig ein prominenter Aortenbogen aufgrund der poststenotischen Dilatation der Aorta ascendens zu erkennen. Bei schwerer Stenosierung zeigt sich weiters der linke Vorhof vergrößert, wobei beim Vorkommen dieses radiologischen Zeichens an eine Mitbeteiligung einer Mitralklappenerkrankung gedacht werden muss. Bei hämodynamisch signifikanter Stenose kann eventuell der Klappenkalk am Röntgenbild gesehen werden, wobei es wahrscheinlicher ist, diesen echokardiographisch zu erkennen. Im dekompenzierten Stadium können weiters pulmonalvenöse Hypertonie-Zeichen auftreten^{2,3,17}.

Ferner kommt die Magnetresonanztomographie in Betracht, die eine Berechnung von Druckgradienten über der Klappenstenose, die Errechnung der Klappenöffnungsfläche sowie eine Beurteilung der Funktion und Anatomie des Herzens erlaubt¹.

Invasive Diagnostik

Die invasive Diagnostik im Sinne eines Rechts-/Linksherzkatheters mit hämodynamischer Messung ist indiziert, wenn bei der Echokardiographie keine ausreichende Qualität gegeben ist, oder eine Befunddiskrepanz besteht. Eine präoperative Koronarangiographie

ist bei Männern über 40 Jahren und bei Frauen postmenopausal bzw. bei bestehenden vaskulären Risikofaktoren indiziert. Dabei erfolgt eine Manometrie zur Messung des systolischen und mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe. Der zu ermittelnde peak-to-peak Gradient beschreibt die Druckdifferenzen zwischen maximalen systolischem LV-Druck und maximalen systolischem Druck in der Aorta¹ (siehe Kapitel 1.1.1.1.). Weiters erfolgt die Messung des HZV über die Thermodilutionsmethode. Über die Gorlin-Formel lässt sich die KÖF berechnen. Dieses Verfahren ist der diagnostische Goldstandard.

Verlaufskontrollen

Für Menschen mit bekannter AST werden regelmäßige Kontrollen empfohlen, die eine genaue Anamnese in Bezug auf charakteristische Symptome wie Angina pectoris, Schwindel, Synkopen, andere Zeichen der Herzinsuffizienz beinhalten sollte. Weiters sollten eine physikalische Untersuchung und eine Echokardiographie durchgeführt werden. Von einer Belastungsergometrie sollte bei symptomatischen PatientInnen Abstand genommen werden. Bei asymptomatischen PatientInnen bietet sie jedoch die Möglichkeit Limitierungen der Leistungsfähigkeit aufzudecken, die durch unbewusste Vermeidung körperlicher Anstrengung verborgen bleiben würden². Für asymptomatische PatientInnen mit leichter Stenose sollten die Kontrollen in 3-jährigen Intervallen durchgeführt werden¹. Die Betroffenen müssen jedoch unbedingt angewiesen werden, sich beim Auftreten jeglicher Beschwerden, die in Relation mit der AST stehen könnten, unverzüglich in ärztliche Obhut zu begeben². Bei asymptomatischer höhergradiger Stenose sind kürzere Intervalle zwischen 6 und 12 Monaten empfehlenswert, um Veränderungen der linksventrikulären Funktion möglichst schnell erkennen zu können¹. Weiters sollte beim Bestehen kritischer Obstruktion sportliche Betätigung und jegliche körperliche Anstrengungen vermieden werden².

Nur durch engmaschige Kontrollen und Überwachung etwaiger Veränderungen können rechtzeitig therapeutische Konsequenzen eingeleitet werden um somit Morbidität und Mortalität der PatientInnen positiv zu beeinflussen.

1.1.5 Standard-Behandlungsmethoden

Je nach Schweregrad der Symptomatik und des Stadiums der Obstruktion wird die Aortenklappenstenose anders behandelt. Grundsätzlich gibt es die Möglichkeit der medikamentösen Therapie, eines operativen Klappenersatzes, einer Ballonvalvuloplastie, sowie die der transkatheter Klappenimplantation, die vor allem älteren Personen, die aufgrund von Komorbiditäten inoperabel sind, eine gute Alternative bietet.

Indikationen für einen chirurgischen Eingriff, sowie Techniken und Ergebnisse sind vom Alter, dem Typ der Klappendeformation, sowie von der linksventrikulären Funktion abhängig.

1.1.5.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der AST ist bei inoperablen PatientInnen indiziert. Alle PatientInnen mit Aortenklappenstenose die Symptome entwickeln, sollten einen Klappenersatz erhalten. Solange diese Menschen operationstauglich sind, ist von einer medikamentösen Therapie Abstand zu nehmen. Bei PatientInnen, die eine Herzinsuffizienz entwickeln und aufgrund diverser Komorbiditäten keine Operationstauglichkeit erlangen können, wird die Therapie durch Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensinblocker sowie Digitalis eingeleitet.

Bei älteren Menschen, die an Hypertonie leiden, was in ca. 50% der Fällen vorkommt, sind ACE-Hemmer und Angiotensinblocker therapeutisch einsetzbar¹.

Digitalis enthaltende Präparate werden verabreicht, wenn das Ventrikelvolumen zunimmt oder die EF abfällt. Die Gabe von Diuretika sollte vorsichtig erfolgen, da es zu Hypovolämie mit folglichem Abfall des LVD und des Schlagvolumens sowie orthostatischer Hypotension führen kann. Auch Betablocker sollten niedrig dosiert werden, da sie aufgrund einer möglichen myokardialen Funktionsminderung LV-Versagen hervorrufen können². Andererseits ist die Therapie mit Betablockern durch die Verlängerung der Diastole sowie geringer auch der Systole für die Koronardurchblutung förderlich. Auch die diuretische Therapie bringt Verbesserungen der Symptomatik. Somit benötigt es einer besonders sorgfältigen medikamentösen Einstellung von Diuretikum und

Betablocker, um die gewünschten Wirkungen zu erzielen ohne schwere Nebenwirkungen zu verursachen.

Die Einnahme von Statinen spielt eine wichtige Rolle bei PatientInnen mit begleitender KHK, eine Verhinderung bzw. Verzögerung der Klappenläsion konnte jedoch noch nicht bewiesen werden²⁴. Weiters wurde der Profit bei AST-PatientInnen mit Hyperlipidämie beobachtet, bei PatientInnen ohne Hyperlipidämie konnte bislang kein Effekt nachgewiesen werden¹.

Im Allgemeinen erfolgt eine Therapie der Herzinsuffizienz, wobei ACE-Hemmer niedrig dosiert bzw. vorsichtig verwendet werden müssen²⁵. Sie zeigen keine Beeinflussung der Klappenmorphologie, spielen jedoch eine Rolle im kardialen Remodelling²⁴.

Die früher empfohlene Endokarditisprophylaxe ist laut neueren Richtlinien bei AST nicht mehr indiziert¹.

1.1.5.2 Operativer Aortenklappenersatz

Durch den operativen Ersatz der Aortenklappe, engl. aortic valve replacement (AVR), mittels Prothese werden sehr gute Erfolge hinsichtlich klinischer und hämodynamischer Verbesserung erzielt. Klappenerhaltungen durch Rekonstruktionsversuche unter direkter Sicht führten zu keiner befriedigenden, lang andauernden Klappenfunktion¹⁸. Deshalb ist der operative Aortenklappenersatz mit geringer perioperativer Mortalität, die unter anderem vom Alter und von den Komorbiditäten des/der PatientIn, sowie von gleichzeitig durchgeführten Interventionen abhängt, die Methode der Wahl.

Operationsrisiko

Ohne linksventrikuläre Insuffizienz beträgt das operative Mortalitätsrisiko 2-5%. Bei unter 70-Jährigen sogar nur 1%. Laut Angaben der Society of Thoracic Surgeons National Database Committee beträgt die Mortalität bei alleinigem Aortenklappenersatz ca. 4%, bei zusätzlichem Bypass-Grafting 8%; ca. 7% bei Aortenklappenersatz und gleichzeitiger Operation an einer anderen Klappe, und ca. 10% bei perioperativer Sanierung eines Aortenaneurysmas¹⁸. Besteht eine verminderte LV-Dysfunktion mit einer EF von < 35%

ist das Operationsrisiko höher. Die Langzeitmortalität in präoperativ asymptomatischen PatientInnen mit kritischer AST und LV-Dysfunktion scheint dagegen trotz des erhöhten Risikos geringer zu sein als bei nur medikamentös behandelten PatientInnen, die keinem operativen Klappenersatz zugeführt wurden. Weiters können auch 80-Jährige mit LV-Dysfunktion von einem operativen Klappenersatz profitieren. PatientInnen mit schwerer Herzinsuffizienz oder LV-Dysfunktion durch vorangegangenen Myokardinfarkt dürfen kein AVR erhalten¹⁸. In Europa werden ca. 32% aller PatientInnen mit schwerer, symptomatischer Klappenerkrankung keiner Intervention zugeführt, meist aufgrund von Komorbiditäten²⁶.

Indikationen

Indiziert ist der Eingriff, der unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine und unter Kardioplegie durchgeführt wird bei PatientInnen mit schwerer AST, die sicher eine auf AST zurückzuführende Symptomatik zeigen. Indikation ist jedoch auch bei asymptomatischen PatientInnen durch eine kritische Stenosierung der KÖF von $< 0,8-0,9 \text{ cm}^2$ gegeben, sowie bei verminderter systolischer linksventrikulärer Funktion mit $\text{EF} < 35\%$. Wenn es während der Belastungsergometrie zu Auffälligkeiten wie Entwicklung von Beschwerden, komplexer ventrikulärer Rhythmusstörungen oder Hypotension kommt, ist ebenfalls ein operativer Klappenersatz notwendig^{1;18}. Auch die rasche hämodynamische Progression mit Zunahme der $\text{AV-V}_{\text{max}} > 0,3 \text{ m/s/Jahr}$ und mittel- bis höhergradig verkalkte Klappen sind Gründe für die operative Intervention¹. PatientInnen mit schwerer AST, die bereits andere herzchirurgische Eingriffe, wie Bypass- oder Klappenoperationen hinter sich haben, sind gleichermaßen einem AVR zuzuführen wie AST-PatientInnen mit einem systolischen Druckgradienten von $> 50 \text{ mmHg}$ ²⁷ oder schwerer LV-Hypertrophie ohne begleitende Hypertonie¹.

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für eine hohe perioperative Mortalitätsrate sind eine hohe Einstufung in der NYHA-Klassifikation, sowie KHK als Begleiterkrankung. Die 10- Jahres-Überlebensrate nach einem chirurgischen Aortenklappenersatz beträgt 85%.

Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome nach dieser Interventionsart sind präoperativ eine hohe Einstufung der NYHA-Klassifikation, fortgeschrittenes Alter, Assoziation mit unbehandelter KHK, präoperativ schlechte LV-Funktion, präoperativ ventrikuläre Arrhythmien und Assoziation mit Aorteninsuffizienz. Aus diesen Gründen ist es notwendig PatientInnen zu einem Zeitpunkt zu operieren bevor sich z.B. die linksventrikuläre Funktion ernsthaft verschlechtert und sich durch Symptome und Folgeerscheinungen der Erkrankung das Risiko der Operation steigert. Durch kritische AST und LV-Insuffizienz, verminderte EF oder vermindertes Cardiac output erhöht sich das Risiko von 8 auf 20%. Das Ergebnis hängt dann von den Fähigkeiten und Können des chirurgischen Teams sowie der Schwere der Herzinsuffizienz ab. Es wird angestrebt, die Operation vor dem Entwickeln eines Herzversagens durchzuführen, trotzdem können Notfalloperationen bei PatientInnen mit Herzversagen manchmal lebensrettend sein. Das Alter ist keine alleinige Kontraindikation zur Operation, da es auch zufrieden stellende Ergebnisse für PatientInnen die älter als 70 und sogar 80 Jahre alt sind, gibt. Es muss ein genauer Blick auf Komorbiditäten und weiters auf adäquate Leber-, Nieren- und Lungenfunktion gelegt werden. Die häufig auftretende Kombination von AST und KHK indiziert die intraoperative myokardiale Revaskularisation während des Eingriffs an der Klappe. Obgleich AVR und zusätzlich durchgeführtes Bypass-Grafting das Operationsrisiko erhöhen, wäre das Risiko noch höher, wenn KHK unbehandelt bliebe, denn durch ein Bypass-Grafting können schwere myokardiale, perioperative Ischämien verhindert werden².

Risikoberechnung (Euroscore/STS-Score)

Es stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung um die Mortalität bei kardiochirurgischen Operationen im Voraus ungefähr abzuschätzen. Das System des Euroscore („European system for cardiac operative risk evaluation“) wurde entwickelt um die peri- und unmittelbar postoperative Mortalität herzchirurgischer Eingriffe vorherzusagen. Dies wird durch patientInnenbezogene, kardiale und operationsbezogene Risikofaktoren berechnet. Sind Faktoren wie beispielsweise chronische Lungenerkrankung, LV-Dysfunktion oder Indikation zur Notfalloperation vorhanden, werden diese gewichtet. Zusammengenommen sollen sie sich an die Prozentzahl der prognostizierten Mortalität annähern²⁸. Das STS-Risikomodell der Society of Thoracics

Surgeons beschreibt die wahrscheinliche Mortalität und Morbidität nach herzchirurgischen Eingriffen sowie die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes. Es bezieht demographische PatientInnenangaben, Komorbiditäten, Art des Eingriffs uvm. in die Evaluierung mit ein²⁹.

Methodik

Der Eingriff zum chirurgischen Klappenersatz erfolgt über den operativen Zugang der medianen Sternotomie, bei der nach dem Hautschnitt das Sternum mit Hilfe einer Säge beim Erwachsenen, bzw. mittels Schere bei Kindern, in medianer Längsrichtung durchtrennt wird. Das Perikard wird y-förmig eröffnet und der Herzbeutel wird heraus genäht. Nach Anschluss an die Herz-Lungenmaschine, welche die intraoperative extrakorporale Zirkulation ermöglicht, da der Eingriff am nichtschlagenden Herzen durchgeführt werden muss, erfolgt die Resektion der nativen Aortenklappe und anschließend transaortal, subkoronar der prothetische Klappenersatz. Die künstliche Klappe wird mittels nicht resorbierbaren Nahtmaterial in Einzelknopfnahntechnik in den Klappenring eingesetzt. Vor dem Verschluss des Sternums durch Drahtnähte oder resorbierbarem bzw. nichtresorbierbarem Nahtmaterial und Verschluss der Haut wird eine retrosternale Drainage eingelegt²⁷.

Anforderungen an die Klappenprothese

Die Anforderungen an die künstliche Klappe sind die theoretisch unbegrenzte Haltbarkeit, günstige Hämodynamik im Sinne eines geringen transvalvulären Gradienten, optimales Strömungsprofil, geringe Hämolyse neigung sowie die geringe Thrombogenität um Klappenthromben und Thrombembolien zu vermeiden. Weiters besteht die Forderung einer guten Gewebeverträglichkeit, des geringen Raumbedarfs, einfacher Implantationstechnik und einer günstigen, kommerziellen Verfügbarkeit in allen notwendigen Größen^{1;27}. Es gibt mit den mechanischen und biologischen Prothesen verschiedene Typen von künstlichen Herzklappen.

Mechanische Klappenprothesen

Die mechanischen Herzklappen, welche auch als Alloprothesen bezeichnet werden, bestehen fast ausschließlich aus dem Kunststoff Pyrolid-Carbon und weisen radiologische Markierungen und Metallelemente wie Ringe und Scharniere auf. Sie sind aus einem Verschlusskörper wie Doppelflügel, Einscheibe oder Ball, sowie Prothesenring mit Scharniermechanismus und Nahtring, z.B. aus Darcon, zur Aufnahme der Nähte bei der Implantation aufgebaut. Indiziert sind sie bei voraussichtlicher längerer Lebenserwartung, da bei mechanischer Prothese eine spätere Re-Operation unwahrscheinlich ist. Aufgrund ihres hohen Thrombembolierisikos ist allerdings eine lebenslange Antikoagulationstherapie unentbehrlich.

Unter den mechanischen Herzklappen gibt es verschiedene Modelle. Die Doppelflügelklappen wie Carbomedics oder St. Jude-Medical (siehe Abbildung 9) haben zwei Halbscheiben, deren Öffnung und Verschluss wie bei einer Schwingtüre funktioniert. Sie werden derzeit aufgrund ihrer günstigen hämodynamischen Eigenschaften sowie ihrer relativ geringen Thrombogenität bevorzugt verwendet. So genannte Kippscheibenprothesen wie z.B. Björk-Shiley-Klappen oder Medtronic-Hall-Klappen (siehe Abbildung 10) haben als Verschlusskörper eine Scheibe eingebaut, die sich wie ein Deckel öffnet und schließt.



Abbildung 9: Doppelflügelklappenprothese: St. Judes Medicals Regent Klappe⁷

Abbildung 10: Kippscheibenprothese: Medtronics Easy-Fit Hall-Klappen⁷

Kugelprothesen (siehe Abbildung 11), die aus einem Metallkäfig und Silastikkugel bestehen, werden aufgrund ihres hohen Gradienten und ihrer Größe heutzutage nicht mehr implantiert.



Abbildung 11: Kugelprothese: Starr-Edwards aortic valve, Modell 2400³⁰

Der große Vorteil der mechanischen Klappenprothesen ist ihre lebenslange Haltbarkeit, nachteilig weisen sie jedoch generelle thrombogene Eigenschaften auf, welche eine lebenslange Antikoagulationstherapie mit Coumarin oder Warfarin notwendig macht.

Biologische Klappenprothesen

In der Gruppe der biologischen Prothesen können Auto-, Homo- und sogenannte Xenografts unterschieden werden. Als Autograft wird die autologe Pulmonalklappenimplantation anstelle der Aortenklappe, die in der sogenannten Ross-Operation durchgeführt wird, verstanden. In diesem Fall muss jedoch eine Homograftklappe in Pulmonalposition implantiert werden.

Autografts wachsen mit, was sich für ihren Einsatz bei Kindern und Jugendlichen bevorzugt macht, jedoch den Nachteil notweniger Re-Operationen in sich birgt.

Als Homograft werden Aorten- und Pulmonalklappen frisch Verstorbener verwendet, die antibiotisch behandelt werden und in flüssigem Stickstoff kryokonserviert über Jahre hinweg funktionstüchtig bleiben. Als Xenografts werden Schweineherzklappen oder biologische Prothesen aus Rinderperikard bezeichnet, die auf einem Stentrahmen aus Metall oder Plastik aufgespannt zur Verfügung stehen. Zur Sterilisation und Elimination von Immunreaktionen werden sie vorbehandelt.



Abbildung 12: Biologische Prothese mit Rahmen: Edwards Bioprosthetic Heart Valve⁷

Die stentlose Bioprothese Freedom Solo der Firma Sorin zeigt exzellente klinische und hämodynamische Ergebnisse³¹ bei kurzer Implantationsdauer³². Sie wird mittels speziell fortlaufender Naht oberhalb des Aortenringes an der Aortenwand fixiert³³. Freedom Solo Klappenprothesen sind durch Glutaraldehyd fixiert und durch eine spezielle Behandlung detoxifiziert um Gewebedegeneration wie z.B. Verkalkung zu vermindern³³.



Abbildung 13: Stentlose Bioprothese: Freedom Solo Sorin³⁴

Homo- und Xenografts verlieren durch Degeneration, Perforation, Immobilisation oder Verkalkung nach einiger Zeit ihre Klappenfunktion. Besonders davon betroffen sind PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kalziumstoffwechselstörungen oder nach Endokarditis. Diese Veränderungen ziehen früher oder später Re-Operationen nach sich und sind dadurch vor allem über 75-jährigen PatientInnen mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren vorbehalten. Der große Vorteil der Xenografts ist ihre niedrige Thrombogenität, die postoperativ eine Antikoagulierung als Thromboseschutz nur kurzfristig für drei bis sechs Monate erforderlich macht. Daher stellen biologische

Klappenprothesen bei Menschen mit Kontraindikation zur Antikoagulationstherapie die indizierte Option da. Auch für junge Frauen mit Kinderwunsch stellen Xenografts eine Möglichkeit dar, zumal es in der Frühschwangerschaft durch eine Antikoagulationstherapie dosisabhängig zu Dicumarol-induzierter Embryopathien kommen kann. Es zeigte sich jedoch, dass auch Patientinnen mit mechanischen Herzklappen bei niedrig dosierter Dauerantikoagulation unter Sintrom- und Marcoumar gesunde Kinder zur Welt bringen konnten²⁷.

Ergebnisse nach operativem Aortenklappenersatz

Die Ergebnisse nach erfolgreichem operativen Klappenersatz zeigen sowohl klinische als auch hämodynamische Verbesserungen. Bei fast allen PatientInnen kommt es sowohl zu Besserung der Belastungsdyspnoe als auch der AP-Symptomatik. Waren das enddiastolische und systolische Volumen erhöht, so zeigt sich postoperativ eine starke Reduktion beider Parameter. Die Ventrikelfunktion wird nahezu normal und nach 18 Monaten bessert sich auch die linksventrikuläre Hypertrophie und erreicht nach bis zu fünf Jahren wieder normale Muskelmasse, wobei sich auch die Myozytenhypertrophie zurückentwickelt. Die diastolische Dysfunktion normalisiert sich falls überhaupt erst lange nach der systolischen Funktion.

Nachsorge

Nach operativem Aortenklappenersatz ist unter bestimmten Umständen eine antibiotische Prophylaxe unerlässlich, da bakterielle Infektionen zu hämatogener Besiedelung der künstlichen Klappen führen können. So entsteht eine Prothesenendokarditis, die im Ernstfall durch Vegetationen zu septischen Thrombembolien und Funktionsstörungen, sowie zu paravalvulärer Leckage und Klappenteilabriss führen kann. Dies erfordert fast immer in einer weiteren Operation den Wechsel der infektiösen Klappe. Um dies zu vermeiden muss daher bei klappenoperierten PatientInnen bei allen bakteriellen Infektionen, insbesondere solchen im HNO-Bereich, kieferchirurgischen Interventionen, Zahnextraktionen, chirurgischen Eingriffen, sowie vor diagnostischen, endoskopischen Untersuchungen prophylaktisch eine antibiotische Therapie eingeleitet werden²⁷.

Komplikationen

Komplikationen treten innerhalb von 10 Jahren bei 50% aller an den Herzklappen operierten PatientInnen auf¹.

Frühkomplikationen

Dazu gehören Frühkomplikationen wie Blutungen, Infektionen, frühe Prothesenendokarditis, Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz sowie perioperatives Nieren-, Lungen-, Leber- oder Multiorganversagen. Bis zu einem Auftreten von bis zu zwei Monaten postoperativ spricht man von Früh-Endokarditis, die vor allem durch Staphylokokken und gramnegative Bakterien, jedoch selten von Pilzen verursacht wird¹.

Spätkomplikationen

Die Spätkomplikationen nach Klappenoperationen sind beispielsweise Thrombembolien, die vor allem bei mechanischen Prothesen und selten bei Homografts auftreten. Es kommt zu Ischämiesymptomatik abhängig vom betroffenen Gefäßgebiet. Prophylaktische Dauerantikoagulation ist bei mechanischen Klappen, bei chronischer VHFA, großem linken Vorhof, und nach Thrombembolie sowie deutlich vermindertem HZV obligatorisch. Die Einstellung des INR-Werts richtet sich dabei nach Klappentyp und –position. Die Antikoagulationstherapie birgt das Risiko von Blutungen in sich. Eine Prothesenendokarditis entwickelt sich bei mechanischen Klappen und Bioprothesen häufiger als bei Homografts. Eine Spätprothesenendokarditis beginnt ab zwei Monate postoperativ und wird vor allem durch Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Staph. epidermidis, Enterobakterien und somit den gleichen Erregern wie Endokarditis unter nativen Klappen verursacht¹. Die Diagnostik erfolgt anhand der Anamnese, Klinik, wiederholter Blutkulturen sowie Dukes-Kriterien. Ein Nachweis der Erreger mittels Blutkulturen kann schwierig sein, weshalb schon bei klinischer Verdachtsdiagnose auch ohne positive Blutkultur eine Therapie eingeleitet werden muss. Die Diagnose einer bakteriellen Endokarditis gilt als wahrscheinlich bzw. gesichert wenn bestimmte

Duke-Kriterien erfüllt sind. Sie beschreiben Haupt- und Nebenkriterien, welche in Tabelle 3 aufgeführt sind. Sie gelten als erfüllt wenn

- zwei Hauptkriterien
- oder
- ein Hauptkriterium und drei Nebenkriterien
- oder
- fünf Nebenkriterien
- vorliegen¹.

Tabelle 3: Duke-Kriterien¹

HAUPTKRITERIEN
<ul style="list-style-type: none"> ▪ positive Blutkulturen mit typischen Mikroorganismen für infektiöse Endokarditis aus zwei separaten Blutkulturen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachweis der Endokardbeteiligung: Echokardiogramm positiv für infektiöse Endokarditis (oszillierende intrakardiale Masse, Abszess, neue teilweise Dehiszenz einer Klappenprothese oder neue Klappeninsuffizienz)
NEBENKRITERIEN
<ul style="list-style-type: none"> ▪ prädisponierende Herzerkrankung oder i.v.-Drogenmissbrauch
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber > 38°C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vaskuläre Befunde: septische pulmonale Infarkte, arterielle Embolien, mykotische Aneurysmen, intrakranielle/konjunktivale Hämorrhagie, Janeway-Läsionen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunologische Befunde: Glomerulonephritis, Osler Knötchen, Roths Spots, Rheumafaktoren
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Echokardiographie auf infektiöse Endokarditis hinweisend, jedoch nicht ein Hauptkriterium treffend (z.B. Perikarderguss)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mikrobiologie: positive Blutkulturen, die nicht die Hauptkriterien treffen, oder serologischer Hinweis auf aktive Infektion mit einem Erreger, der konsistent mit einer infektiösen Endokarditis ist

Tritt nach AVR im Spätverlauf eine Herzinsuffizienz auf, so entsteht sie hauptsächlich durch Klappendysfunktion, begleitende Hypertonie und/oder KHK, sowie bereits präoperative Myokardschädigung infolge zu später Indikation zur AVR. An der Prothese

selbst kann es zu Störungen des Bewegungsablaufs im Sinne von Stenosen oder Insuffizienzen kommen, welche vorwiegend durch Degenerationsprozesse, Materialfehler oder fehlerhafter Implantationstechniken verursacht sind. Im weiteren postoperativen Verlauf können spezifische Probleme wie z.B. Klappenthrombosen auftreten, die unter Antikoagulationstherapie selten sind. Ist dies dennoch der Fall, verschlechtert sich das klinische Zustandsbild. Es kommt zu akuter Herzinsuffizienz, Emboliebildung und Rhythmusstörungen. Dann muss eine Lysetherapie eingeleitet bzw. reoperiert werden. Spezifische Probleme der Klappenprothese können auch paravalvuläre Lecks sein, die durch Einnähen der Prothese in stark kalzifizierende Klappenringe oder durch Endokarditis entstehen können. Diese Lecks führen zu Refluxgeräuschen über der Klappe sowie zu Hämolyse. Die Diagnose erfolgt über die transthorakale Sonographie.

Bei Klappenfunktionsstörungen, die besonders bei älteren Klappenmodellen vorkommen, kann es zu mechanisch bedingter Hämolyse kommen. Diese ist bei gut funktionierenden intakten Prothesen unbedeutend und zeigt sich im Labor eventuell durch leicht erhöhte LDH. Die mechanisch bedingte Hämolyse ist bei normalem Hämoglobin kompensiert, bei verminderten Hämoglobinwerten dekomensiert und resultiert als hämolytische Anämie. Weiters ist LDH erhöht, sowie Haptoglobin und ev. Hämopexin vermindert. Es kommt durch die hämolytische Anämie zu vermehrten Retikulozyten, erhöhtem indirekten Bilirubin, sowie zu Fragmentozytose¹. Trotz der Größe des Eingriffs, der Nebenwirkungen, Begleitumstände und Komplikationen ist der chirurgische Klappenersatz bis heute der Goldstandard in der Therapie der AST, und bietet den PatientInnen gute Verbesserungen in ihrer Lebensqualität und Lebenserwartung.

1.1.5.3 Ballonvalvuloplastie

Entwickelt wurde die Ballonvalvuloplastie in den 1980er Jahren in Rouen, Frankreich, ursprünglich für PatientInnen mit kalzifizierender AST, die als inoperabel galten³⁵. Heutzutage bietet die perkutane transluminale Ballonvalvuloplastie (PTBV) eine therapeutische Alternative zur Valvotomie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit nichtkalzifizierender Stenose. Ein durch degenerative Veränderungen mit Verkalkung und Restenose notwendiger Klappenersatz zu späterem Zeitpunkt kann jedoch nicht ausgeschlossen werden¹⁷. Bei kalzifizierender Stenose ist diese Katheterintervention nur

begrenzt einsetzbar und wird nur noch als temporäres Therapieverfahren verwendet, da es zu raschen Restenosen kommt².

Indiziert ist die Ballonvalvuloplastie bei PatientInnen mit schwerer AST²:

- bei denen AVR und Transkatheter-Aortenklappenimplantation nicht möglich ist, welche allerdings noch eine gute Lebensqualität aufweisen²⁰
- mit kardiogenem Schock, der durch AST verursacht wurde
- die eine nichtkardiale Notfalloperation benötigen
- während einer Schwangerschaft
- bei schwerer Herzinsuffizienz sowie hohem operativen Risiko zur Überbrückung bis AVR
- individuell als palliativ-Maßnahme wenn OP wegen schwerer Komorbiditäten kontraindiziert ist²¹
- die eine Operation ablehnen

PTBV ist durch seine hohe Komplikationsrate von $> 10\%$ ²¹ und der Restenose der Aortenklappe durch Narbenbildung bei 50% aller PatientInnen innerhalb von 6 Monaten², kein Ersatz für den operativen Klappenersatz bei Erwachsenen mit kalzifizierender AST. Temporär kann diese perkutane, transluminal durchgeführte Katheterintervention Verbesserungen im Sinne einer Obstruktionsentlastung bringen. Die KÖF wird vergrößert, der mittlere transvalvuläre Gradient sinkt und bei PatientInnen mit verminderter LV-Funktion steigert sich die EF tendenziell². Bei primär inoperablen PatientInnen kann PTBV als Überbrückung bis zur AVR eingesetzt werden um die kardiovaskulären Funktionen zu verbessern und den Zustand des/der PatientIn zu stabilisieren um ihn/sie in eine bestmögliche präoperative Verfassung zu bringen. Gelingt dies, sinkt das operative Risiko und der postoperative Verlauf nach AVR verbessert sich. Das operative Risiko kann von 18%, gemäß der Euroscore-Risikoevaluation, vor PTBV auf $< 13\%$ vor AVR verbessert werden. Die Ejektionsfraktion steigt im Mittel nach 30 Tagen von 40% vor PTBV auf 44% post PTBV an. Liegen ungefähr neun Wochen zwischen den PTBV und AVR, so ist dies lange genug, damit sich die PatientInnen erholen und stabilisieren können, und kurz genug, um das Risiko einer Restenose gering zu halten³⁵. Bei ungefähr 6% kommt es durch PTBV zum Auftreten schwerer Komplikationen wie Myokardperforation, Myokardinfarkt und schwere Aortenklappeninsuffizienz². Weitere mögliche Komplikationen, die bei der Ballonvalvuloplastie auftreten können, sind beispielsweise Nierenversagen, Schock und neurologische Ereignisse. Kontraindiziert ist PTBV bei

schwerer Aorteninsuffizienz³⁵. Die Mortalitätsrate während der Intervention liegt bei 3%, nach 30 Tagen bei 14% und nach einem Jahr bei 45%², welche der 2-Jahres Überlebensrate von < 50%¹ bei unbehandelt verlaufender AST ähnelt und das schlechte Langzeit-Outcome der PTBV deutlich macht.

Durch ihre niedrige Effizienz, hohe Komplikations- und rasche Restenoserate sowie baldige erneute klinische Verschlechterung resultiert ihr mittleres- und langzeitiges Outcome ähnlich dem natürlichen Verlauf der AST und limitiert den Einsatz der Ballonvalvuloplastie²¹.

1.2. TAVI - Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Die Transkatheter–Aortenklappenimplantation, engl. transcatheter aortic valve implantation (TAVI), wurde entwickelt um PatientInnen mit schwerer symptomatischer AST, die für den operativen prothetischen Klappenersatz nicht infrage kommen, eine therapeutische Lösung zu bieten³⁶. Dabei wird eine biologische Klappe, die in einem Stent eingenäht ist, perkutan, transluminal beispielsweise über die Femoralarterie eingebracht¹.

Historischer Überblick

1960 begann im Tiermodell die experimentelle Erprobung von perkutanen, kathetergesteuerten Systemen vorwiegend zur Therapie der Aortenklappeninsuffizienz. Zu dieser Zeit war der Einsatz am Menschen aufgrund technischer Limitierungen nicht möglich. Die Schwierigkeit stellte die in situ verbleibende native Aortenklappe dar. Erst die Entwicklung der Stent-Technologie ermöglichte die Implantation der Prothese mittels einem ballonexpandierbaren Stent in den nativen, kalzifizierten Klappenannulus. Die erste perkutane Herzklappenimplantation im Menschen, bei der eine in einem Stent montierte bovine Jugularvenenklappenprothese in Pulmonalisposition implantiert wurde, gelang im Jahre 2000³. Die erste Implantation einer Aortenklappenprothese am Menschen wurde von Professor Alain Cribier (et al.) aus Rouen, Frankreich durchgeführt. Er setzte sich als Ziel eines Forschungsprojekts die Entwicklung einer biologischen Herzklappe, die an einem ballonexpandierenden Stent fixiert ist und bei AST über Standard-Kathetertechnik in die erkrankte Aortenklappe implantiert wird. Nach zahlreichen Tierstudien und ex vivo Testungen erfolgte die Anwendung dieser Methode im Jahre 2002 erstmals an einem Patienten. Der 57 Jahre alte Mann wurde aufgrund seiner hämodynamischen Instabilität sowie seiner schweren Komorbiditäten von mehreren herzchirurgischen Teams als inoperabel eingestuft und kam somit für den operativen Klappenersatz nicht infrage. Neben einer schweren kalzifizierenden AST litt er unter chronischer Pankreatitis, PAVK mit status post aorto-bifemoralem Bypass, Silikose, st. p. Bronchialkarzinom, kardiogenem Schock mit systolischem Blutdruck von 80 mmHg, Zyanose und Oligurie. Außerdem präsentierte er sich mit beidseitigen Pleuraergüssen, Lungenödem und einer subakuten

Ischämie des rechten Beins infolge eines Verschlusses des aorto-femorales Bypasses. In der transthorakalen Echokardiographie wurde eine stark kalzifizierte bikuspidale Aortenklappe mit einem medianen transvalvulären Gradienten von 30 mmHg festgestellt, die KÖF betrug 0,6 cm² und die EF 14% im Sinne einer kritischen Aortenklappenstenose und hochgradig reduzierter linksventrikulären Funktion. Eine aufgrund der PAVK transapikal durchgeführte Ballonvalvuloplastie brachte keine lang andauernde Verbesserung und nach einer Woche kam es wiederholt zum kardiogenen Schock (systolischer Blutdruck 70 mmHg, EF 8%). Unter diesen ungünstigen Umständen erteilte die zuständige Ethikkommission die Erlaubnis, die transkatheter Herzklappenimplantation als potentiell lebensrettende Intervention durchzuführen. Die Implantation erfolgte unter milder Sedierung und Lokalanästhesie über einen antegraden Zugangsweg durch die rechte Femoralvene. Die auf einem ballonexpandierbaren Stent fixierte Herzklappenprothese mit drei Segeln aus bovinen Perikard wurde transseptal in die native Aortenklappe positioniert.

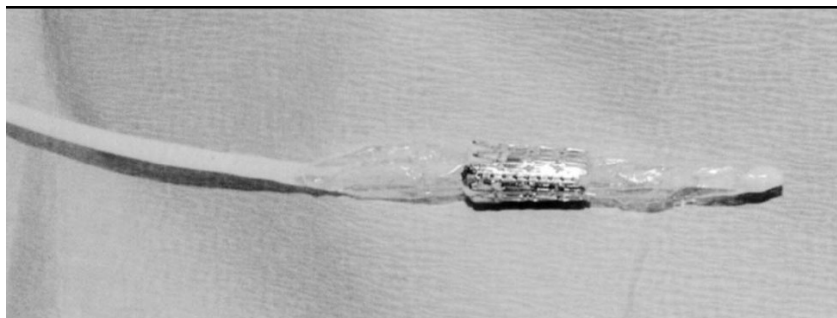


Abbildung 14: Die erste Klappe vor Implantation umgeben von einem 30mm Ballon²³

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse unmittelbar nach der Intervention sowie 30 Minuten später als Übersicht zu sehen.

Tabelle 4: Ergebnisse nach der Implantation³⁷

Ergebnisse unmittelbar nach Implantation	
medianer transvalvulärer Gradient	6 mmHg
LV enddiastolischer Druck	25 mmHg
KÖF (Berechnung mittels Gorlin-Formel)	1,9 cm ²
Blutfluss über die Aortenklappe	normal
Mitralklappenfunktion	leichte Insuffizienz
EF	17%
Aortenklappe	leichte paravalvuläre AINS
Dauer der Intervention	129 Minuten
Durchleuchtungszeit	24 Minuten
Ergebnisse mittels transösophageale Echokardiographie nach 30 Minuten	
Aortenklappenprothesenfunktion	optimal
medianer transvalvulärer Gradient	9 mmHg
KÖF-planimetrisch	1,6 cm ²
Aortenklappe	moderate Aortenklappeninsuffizienz

Unmittelbar nach der Intervention sowie bei einer Kontrolle nach 48 Stunden war die Klappenfunktion exzellent und brachte eine hämodynamische Verbesserung des Patienten mit sich. Im weiteren Verlauf über die folgenden vier Monate blieb die Klappenfunktion befriedigend und es kam zu keinen Zeichen einer erneuten Herzinsuffizienz.

Die medikamentöse Behandlung post interventionem erfolgte durch intravenöse Applikation von Vasopressoren in abfallender Dosierung über vier Wochen, sowie einer lebenslangen Antikoagulationstherapie mit Heparin und Aspirin.

Im weiteren Verlauf kam es jedoch zum Auftreten von schweren nichtkardialen Komplikationen. Zwischen drittem und zehntem postinterventionellen Tag ereignete sich eine Episode von Pulmonalarterienembolien und einer Bakteriämie. Es kam zur Verschlechterung der Ischämie des Beines, worauf zehn Wochen nach der Klappenimplantation eine Amputation erforderlich wurde. Infolge dieser trat eine Wundheilungsstörung und Infektion auf, sodass der Patient 17 Wochen nach der Klappenimplantation verstarb²³.

Die damalige Verbesserung der hämodynamischen Parameter dieses Patienten ließ große Hoffnung aufkommen, mit TAVI eine befriedigende Alternativtherapie für inoperable PatientInnen mit AST gefunden zu haben.

Es folgten weitere Studien sowie Verbesserungen der Implantationssysteme, die bis heute nicht abgeschlossen sind²⁰.

Indikationsstellung

Zum Einsatz kommt die Transkatheter-Aortenklappenimplantation derzeit bei inoperablen PatientInnen mit schwerer Aortenklappenstenose, bei denen aufgrund ihrer Begleiterkrankungen ein hohes oder zu hohes Risiko für einen chirurgischen Klappenersatz besteht.

Indikation für TAVI ist demnach gegeben bei Inoperabilität bedingt durch:

- Porzellanaorta³⁸
- alte oder sehr alte PatientInnen mit hohem Risiko durch STS-Score oder Euroscores antizipiert
- erwartete Operationsletalität beim chirurgischen Klappenersatz von > 10% bzw. entsprechend einem logistischen Euroscore von > 20 oder STS-Score < 10
- ferner voroperierten PatientInnen (z.B. CABG) mit bedeutsamer Komorbidität
- starke Verwachsungen im Thorax aufgrund Radiatio
- schwere Thoraxmalformationen oder ähnliche Situationen

Die initiale Indikationsstellung hat des Weiteren die technische Machbarkeit von TAVI als Voraussetzung. Kaliber und Schlängelung der Femoralgefäße, Vorhandensein und Ausdehnung von Plaques, Morphologie und Diameter der Nativ-Klappe müssen präinterventionell abgeklärt werden³⁹. Der Einsatz von CoreValve-Klappenprothesen bei TAVI in Österreich wird von seiten der Herstellerfirma derzeit bei PatientInnen ab dem 75. Lebensjahr zugelassen.

Relative Gründe, die transkatheter Klappenimplantation nicht durchzuführen, sind beispielsweise schwere PAVK, STS-Score von < 10%, KÖF > 0,8 cm² und Nierenversagen²⁶.

Jede/r PatientIn sollte individuell unter enger Zusammenarbeit zwischen kardiologischer und herzchirurgischer Seite hinsichtlich der TAVI-Indikation evaluiert werden⁴⁰.

Anästhesiologie

Das peri- und postinterventionelle Hauptziel ist wie auch beim operativen Klappenersatz die hämodynamische Stabilität des Patienten/der Patientin. TAVI kann in Allgemein-Narkose oder unter Analgosedierung und Lokalanästhesie durchgeführt werden. Die anästhesiologische Überwachung und Führung der PatientInnen während und nach TAVI stellt eine Herausforderung dar, weil die mit der AST assoziierte schlechte Ventrikelfunktion zu hämodynamischer Instabilität führen kann⁴¹.

Methodik und Klappenprothesenarten

Im Gegensatz zum operativen Aortenklappenersatz kommt TAVI ohne Sternotomie und Gebrauch der Herz-Lungenmaschine aus. Der Katheter wird retrograd, transfemorale zugeführt. Bei nicht passierbaren Beckengefäßen ist auch der Zugang über die A. subclavia (nach chirurgischer Präparierung derselben) oder über die A. axillaris möglich. Alternativ hierzu kann auch nach einseitiger Minithorakotomie transapikal implantiert werden, was jedoch ein interventionell-chirurgisches Hybridverfahren ist und nicht zur TAVI im engeren Sinne gerechnet wird (siehe später). Derzeit kommen in Österreich und Deutschland zwei Systeme zum Einsatz: Das CoreValve ReValving® System der Firma Medtronic Inc., MN, USA, welche die ursprüngliche Herstellerfirma CoreValve kaufte, und das Edwards SAPIEN® System der Firma Edwards Lifescience, Irvine, California, die jeweils unterschiedliche Eigenschaften haben²⁰.

Core-Valve:

- bestehend aus selbstexpandierender Nitinolstent mit Schweineperikardklappe
- transfemorale Implantationsweg
- arterieller Gefäßzugang
- Aortenklappenringdiameter (angiographisch, echokardiographisch und/oder CT) derzeit 21-26 mm
- keine Narkose
- Besonderheit ist die Möglichkeit der peripheren Implantation

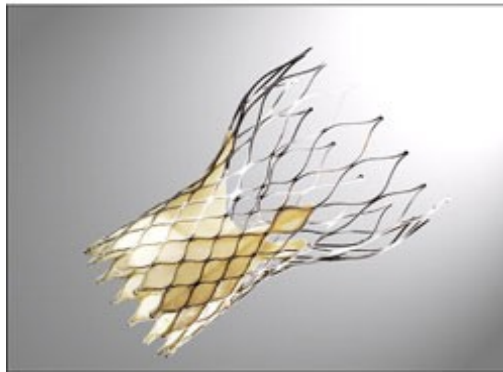


Abbildung 15: CoreValve-Klappenprothese⁴²

Edwards-Sapien-Klappenprothese:

- Stahlstent mit Rinderperikardklappe
- Expansion durch Ballon
- transfemoraler Zugangsweg
- je nach Klappengröße 22 F oder 24 F arterieller Gefäßzugang
- Klappendurchmesser der PatientInnen 19-24 mm
- Allgemeinnarkose oder Algosedierung



Abbildung 16: Edwards-Sapien-Klappenprothese in 26 mm und 23 mm Größe⁴³

Der einfachste und damit aktuell bevorzugte Zugangsweg ist der retrograde, femoralarterielle Zugang. Voraussetzung für ihn ist ein in der präinterventionellen Diagnostik durchgeführtes entsprechendes Gefäßscreening, z.B. mittels Angiographie, um die komplikationslose Einführung der steifen und teilweise großen Implantationssysteme

zu gewährleisten. Es werden ständig neue technische Verbesserungen besonders hinsichtlich steuerbarer, flektierbarer Katheter und kleinerer Größen entwickelt. So ist mittlerweile beim selbstexpandierenden Klappensystem der 3. Generation eine Verkleinerung von initial 25 F auf 18 F erreicht worden, was das Auftreten vaskulärer Probleme verringert. Die Einheit French wird in der Medizin zur Maßbezeichnung für den Aussendurchmesser von Kathetern und Kanülen herangezogen, wobei ein French (F) einem Drittel Millimeter entspricht. Bei Größen von 22 F für die 23-mm-Prothese und 24 F für die 26-mm-Prothese arbeiten einige Interventionsteams noch mit chirurgischer Gefäßfreilegung und chirurgischem Gefäßverschluss, wobei Erfahrungen zeigen, dass ein rein perkutaner Zugang und Verschluss mittels neuer Nahtverschlussysteme (z.B. Prostar XL) ebenfalls möglich ist. Dies bringt auch den Vorteil, dass eine Analgosedierung ausreichend ist³.

Prostar XL

Der Prostar XL (Abbott®) ist ein spezielles Gerät zum vaskulären Nahtverschluss nach arterieller Punktion bei Katheterinterventionen. Seine Hülle ist hydrophil beschichtet um die Insertion zu vereinfachen. Aus vier Nitinol-Nadeln entwickeln sich unterhalb der Gefäßöffnung zwei geflochtene Polyesterinähte. Dieses System macht den Verschluss von 18 F Zugangsstellen ohne chirurgische Intervention erst möglich. Sein Einsatz verkürzt die Hämostase und reduziert die Blutungsrate⁴⁴.

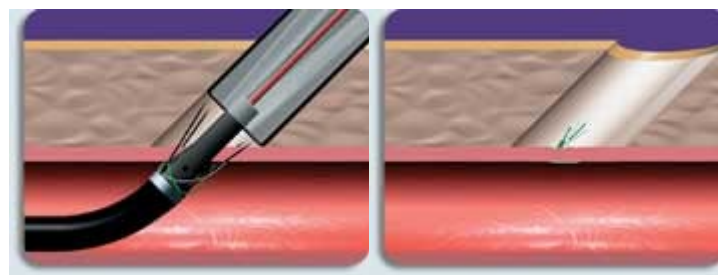


Abbildung 17: Prostar XL⁴⁴

Die Implantation der selbstexpandierenden CoreValve-Klappenprothese in Nitinolstent erfolgt retrograd femoralarteriell. Der klappentragende Stent wird im Eiswasser in eine Hülle zusammengefaltet und nachdem die Aufdehnung der nativen Aortenklappe mittels

Ballonvalvuloplastie erfolgt ist, unter Bildwandlerkontrolle im Aortenannulus platziert. Durch Zurückziehen der Hülse expandiert der Nitinolstent unter Verankerung im Aortenannulus in seine ursprüngliche Form³⁹.

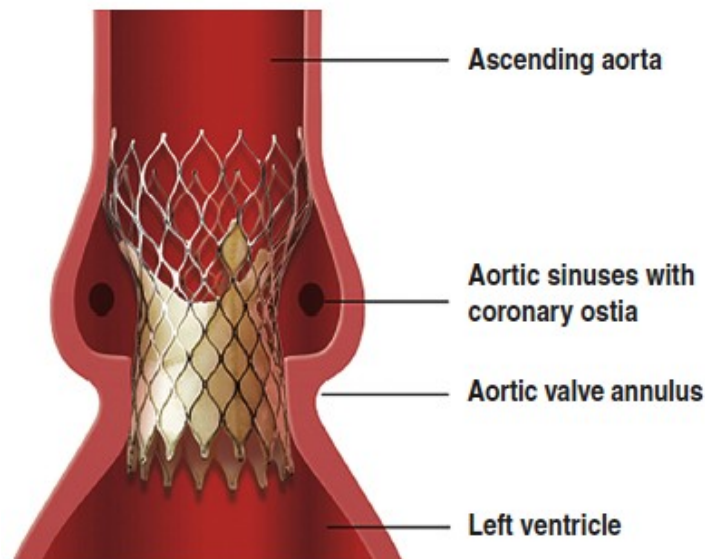


Abbildung 18: im Klappenring expandierte CoreValve- Prothese⁴⁵

Weitere Voraussetzung für die Transkatheter-Aortenklappenimplantation ist das Vorhandensein und der Einsatz einer adäquaten Röntgentechnik, wie sie meist nur in Herzkatheterlabors zu finden ist. Die Verwendung eines C-Bogens-Gerätes ist nicht ausreichend, da damit die Koronargefäße nur schlecht visualisiert werden können und im Falle koronarer Komplikationen nicht unmittelbar mittels PCI eingegriffen werden kann. Während der Implantation der ballonexpandierenden Edwards-Sapien-Klappen muss zur exakten Positionierung das Schlagvolumen mittels rapid pacing oder durch Adenosingabe mit kurzfristiger AV-Blockierung herabgesetzt werden, da es sonst durch die Kontraktionen des Herzens zu Prothesendislokation kommen kann²⁰. Durch diese ventrikuläre Überstimulation wird die Auswurfleistung des linken Ventrikels reduziert und der Ballon kann kontrolliert positioniert werden³⁹. Bei der eigentlichen Implantation des selbst expandierenden Systems ist dies nicht erforderlich, jedoch bei der vorangehenden Klappensprengung. TAVI findet im Gegensatz zum operativen Klappenersatz nicht bei Kardioplegie sondern am schlagenden Herzen statt und benötigt daher keinen Einsatz der HLM²⁰.

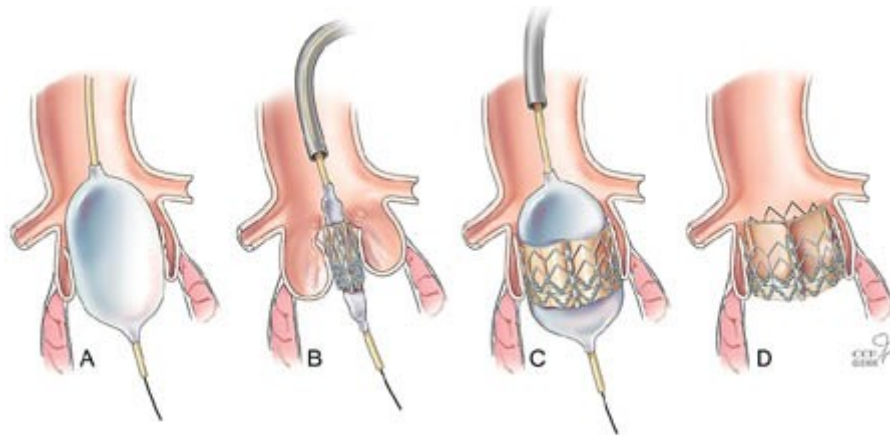


Abbildung 19: Implantation einer Edwards-Sapien-Klappenprothese: A: Die Aortenklappe wird durch Ballonvalvuloplastie aufgedehnt; B: der klappentragende Ballon wird in die native Aortenklappe positioniert; C: der Ballon wird expandiert und entfaltet die Klappenprothese; D: die Klappenprothese ist entfaltet und nimmt ihre Funktion auf⁴⁶

Bestehen Kontraindikationen gegen den retrograden Zugangsweg, kann die Implantation antegrad erfolgen. In diesem Fall wird von der Vena femoralis ausgehend ein Führungsdraht mit aufgebauter Schleife in den rechten Vorhof vorgeführt. Das Septum wird punktiert und durch Ballondilatation aufgedehnt um in den linken Vorhof zu gelangen. Transmitral wird der linke Ventrikel erreicht und über die Aortenklappe die Aorta ascendens und descendens, bis der Draht über die A. femoralis eingefangen wird. Durch die Drahtschleife ist die Führung für das Vorschieben der Prothese sehr stabil, jedoch ist bei diesem Zugangsweg eine komplexe Herzkatheterisierung erforderlich, die das Risiko von Verletzungen der Papillarmuskeln, der Sehnenfäden und der Mitralklappensegel in sich birgt. Aus diesen Gründen ist der antegrade Zugangsweg heutzutage nur noch speziellen Indikationen vorbehalten³.

Der zeitliche Rahmen einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation dauert im Durchschnitt zwischen 70 und 100 Minuten⁴⁷.

Kontraindikationen

Limitationen für den retrograden Zugangsweg sind signifikante Kalzifizierungen und starke Gewundenheit der Iliakalgefäße, sowie Femoralarterien mit einem kleineren Durchmesser als 6-7 mm. Bei einem Aortenannulusdurchmesser von < 18 mm oder > 27 mm sollte TAVI derzeit nicht angewandt werden²⁰.

Komplikationen

Nach den ersten Anwendungen von TAVI kam es anfänglich zu Komplikationen wie Klappenembolisationen, klinisch signifikanten paravalvulären Aortenklappeninsuffizienzen und Beeinträchtigungen der Mitralklappenfunktion infolge des antegraden Zugangsweges. Nach Einführung des retrograden Zugangsweges sowie durch die Prothesengröße von 26 mm Durchmesser konnten diese Limitationen in der nächsten Klappengeneration behoben werden und die Ergebnisse verbesserten sich signifikant³. TAVI ist heutzutage, sofern es reibungslos verläuft, im Vergleich zum chirurgischen Klappenersatz ein schonendes Verfahren, das durch seine geringere Invasivität perioperative Mortalität und Morbidität reduzieren soll.

Wie bei jeder Intervention gibt es Risiken mit zum Teil schweren Komplikationen, die besonders postinterventionell ein spezielles Komplikationsmanagement erfordern.

Folgende Komplikationen können bei TAVI auftreten:

- Gefäßverletzungen beim transfemoralem Zugang
- Aortendissektion oder Aortenruptur durch den Kalk der radiär in die Aortenwand gepresst wird
- Dislokation des klappentragenden Stents während Freisetzung
- AV-Blockierungen
- Aortenklappeninsuffizienz
- paravalvuläre Leckage³⁹ in erster Linie durch unzureichende Ballonvalvuloplastie⁴⁸
- Obstruktion der Koronarostien durch Prothese oder Kalk
- Myokardinfarkt
- Tamponade aufgrund Penetration des linken Ventrikels durch den Führungsdraht
- Insulte
- postinterventionelles Nierenversagen
- Pneumonie⁴⁹

Die häufigsten Komplikationen nach transfemoralem Zugang betreffen die peripheren Gefäße und ereignen sich bei ca. 12-17%³⁹ der PatientInnen. Es kann dabei zu Dissektionen und Perforationen der Iliakal- oder Femoralgefäße mit teilweise schweren

Blutungen kommen. Blutungen können z.B. auftreten wenn der Nahtverschluss durch Prostar versagt („Prostar failure“) und es zu Nachblutungen aus dem Gefäß kommt. Es kann die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten und die chirurgische Versorgung der Blutungsquelle notwendig werden³⁹.

Pumpversagen

Schwere Komplikationen können beim Einsatz von ballonexpandierenden Klappen entstehen wenn während der Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe wie bereits beschrieben die Auswurfleistung des linken Ventrikels reduziert wird um eine unkontrollierte Migration des Ballons zu vermeiden. Durch Komorbiditäten wie Mitralinsuffizienz, pulmonale Hypertonie, oder einer ohnehin vorgeschädigten Ventrikelfunktion kann es vorkommen, dass sich das Herz von der verminderten Pumpleistung nicht erholt. Bei hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion kann es daher sinnvoll sein, auf das rapid pacing zu verzichten.

Derartige Komplikationen werden von vielen Autoren berichtet die erste Erfahrungen mit TAVI gesammelt haben³⁹.

Malposition

Eine Malpositionierung des klappentragenden Stents in die Aorta oder den linken Ventrikel tritt bei Verwendung des ballonexpandierenden Systems häufiger auf, da die Klappenprothese sobald sie freigesetzt ist, nicht mehr repositioniert werden kann. Im Gegensatz dazu kann die selbstexpandierende CoreValve-Prothese sofern sie noch nicht komplett entfaltet ist notfalls durch Rückzug in die liegende Schleuse geborgen werden. Die Dislokation kommt in etwa 5%⁵⁰ aller Implantationen mit Sapiens-Edwards-System vor. Dabei können Atheromanteile und/oder Gefäßkalk mobilisiert werden und embolisieren was zu Insulten führen kann³⁹. Ist die Positionierung der Klappenprothese supra-avalvulär, so ist das Auftreten von Embolisation sofort nach Dislokation oder wenige Herzschläge danach sehr wahrscheinlich²⁹. Eine Malposition führt jedoch nicht zwingend zu hämodynamischen Auswirkungen. Die wesentlich seltener auftretende sub-avalvuläre

Dislokation kann schwerwiegendere Folgen wie AV-Blockierungen und Herzschrittmacherpflichtigkeit nach sich ziehen.

Eine funktionelle Korrektur der Malpositionierung kann während der initialen Intervention oder zu einem späteren Zeitpunkt durch die Implantation einer zweiten Prothese erfolgen. Diese kann entweder in die schon liegende Stentklappe oder bei kompletter Dislokation wie vorgesehen in den nativen Klappenring implantiert werden. Die falsch positionierte Prothese verbleibt im Körper und muss so positioniert und fixiert werden, dass eine Gefährdung großer Gefäße unwahrscheinlich ist.

Um Dislokationen zu vermeiden können routinemäßig 10 - 20% größere Prothesen als sie für den nativen Klappenring notwendig wären verwendet werden. Dadurch wird die Fixierung des Stents erleichtert und das Auftreten von paravalvulärer Insuffizienz vermindert. Präventiv werden zur Prädilatation kleinere Ballons verwendet, da größere Ballons zum Auseinanderweichen der nativen Klappensegel führten, was wiederum die Fixation der Prothese erschwert⁵⁰. Durch zunehmende Erfahrung des intervenierenden Teams scheint sich die Inzidenz dieser Komplikation zu reduzieren⁵⁰.

AV-Blockierungen

AV-Blockierungen treten vor allem beim Gebrauch von CoreValve-Klappen auf. Es wird angenommen, dass die Druckbelastung durch den selbstexpandierenden Nitinol-Stent im membranösen Anteil des Septums zur Unterbrechung der Leitungsbahn führt. Am Ende der Intervention sollte demnach besonders auf AV- und intraventrikuläre Leitungsverzögerungen geachtet werden. Die Indikationsstellung zur Schrittmacherimplantation sollte großzügig gestellt werden, da durch septale Irritationen auch späte AV-Blockierungen auftreten können²⁰.

Insulte

In einer Studie an der Kardiologie Graz wurde die Frequenz und das Ausmaß von subklinischen, mikroembolischen, zerebralen Läsionen nach TAVI erfasst. Dabei wurden zwei Tage vor und bis zu sechs Tage nach der Intervention diffusionsgewichtete Schädel-Magnetresonanztomographien durchgeführt. Die Auswertung der prä- und

postinterventionellen MRT-Aufnahmen zeigte, dass 23 von 25 PatientInnen (92%) neu aufgetretene helle Läsionen aufwiesen. Bei 36% kam es zu 1-3 neu aufgetretenen Läsionen, bei 32% zu 4-7 neu aufgetretenen Läsionen, und in 24% > 8 neu aufgetretenen Läsionen. Bei zwei PatientInnen konnten keine radiologischen Veränderungen festgestellt werden. Ein gründlich durchgeführter neurologischer Status zeigte keine Veränderungen nach TAVI. Die große Mehrheit der PatientInnen zeigte im MRT neu aufgetretene helle Läsionen, die mit subklinischen zerebralen Embolisationen vereinbar sind⁵¹.

Akutes Nierenversagen

Das Auftreten von postinterventionellem Nierenversagen hängt von der präinterventionellen Nierenfunktion ab. Eine bereits präinterventionell manifeste Niereninsuffizienz kann durch die Kontrastmittelverabreichung zu akutem Nierenversagen führen³⁹.

Beinahe alle Institutionen, an denen TAVI angewandt wird, berichten über eine Lernkurve³⁹. Mit steigender Erfahrung sinkt die Komplikationsrate und auch technische Neuerungen mit immer kleineren Durchmessern des Implantationsinstrumentariums tragen zur zunehmenden Sicherheit von TAVI bei. Nichts desto trotz kann es peri- und postinterventionell zu schweren Komplikationen kommen, über welche die PatientInnen vor dem Eingriff aufgeklärt werden müssen.

Nachsorge

Post interventionem empfiehlt sich eine mindestens 24-stündige Monitorisierung auf einer Intensivstation bis die hämodynamische Stabilität sichergestellt ist. Eine antibiotische Abdeckung über 48 Stunden sowie die Verabreichung von niedermolekularem Heparin bis zur Entlassung sind obligat. Entlassungsmedikation ist eine lebenslang erforderliche Applikation von Aspirin (Dosierung 100-300 mg), sowie die duale Plättchenhemmung für 4-24 Wochen mit beispielsweise Clopidogrel. Bei zusätzlichen Indikationen zur Antikoagulation ist gegebenenfalls eine Tripletherapie (< drei Monate Dauer) zu erwägen, was jedoch das Blutungsrisiko deutlich erhöht^{15;27}.

Ergebnisse

Es zeigen sich sofort nach Implantation Verbesserungen hinsichtlich der Klappenfunktion und der Hämodynamik^{3;31}. Der mittlere valvuläre Gradient verbessert sich unmittelbar nach Implantation der Klappenprothese, sowie auch in mittellangen Beobachtungen⁵². Bei einem durchschnittlich erreichten Mittelgradienten von 11 mmHg und einer postinterventionellen Klappenöffnungsfläche von 1,5-1,7 cm² sind beide Arten der Transkatheter-Klappenprothese gängigen chirurgischen Prothesen nicht unterlegen³. Des Weiteren konnte die Einstufung in der NYHA-Klassifikation post TAVI abgesenkt werden⁵².

Hinsichtlich der Haltbarkeit der implantierten Klappen zeigten in vitro Studien, dass die Klappenfunktion nach 200 Millionen Herzzyklen, entsprechend fünf Lebensjahren, erhalten war⁴⁷. Klinische Follow-up-Studien über zwei Jahre hinweg, zeigten ebenfalls keine Klappendysfunktion oder ein Wiederauftreten der Stenose^{47;53}. An der Kardiologie Graz präsentierten sich die ersten PatientInnen im 3-Jahres-Follow-up ebenfalls vielversprechend. Auch in anderen Studien wurden diese Beobachtungen gemacht³⁶. Das Problem der anfangs auftretenden Klappendislokationen und größerer paravalvulärer Leckagen konnte durch die kontinuierliche technische Weiterentwicklung deutlich verringert werden³. Paravalvuläre Regurgitationen werden zwar weiterhin häufig beobachtet, sind jedoch selten klinisch relevant und größtenteils sogar regredient³. Langzeitverläufe dieser neuen Methode stehen noch aus³. Durch TAVI therapierte PatientInnen haben eine bessere Prognose als alleinig medikamentös therapierte PatientInnen⁴⁹.

Mortalität

Die periinterventionelle Mortalität liegt zwischen 5⁴⁹-6%⁵⁴ bei Verwendung des CoreValve-Klappensystems. Die Mortalitätsrate nach 6 Monaten liegt ungefähr zwischen 10-25% beim transfemoralem Zugang⁵⁵. Die 30-Tage-Mortalität liegt je nach Studie bei ungefähr zwischen 5-12% (siehe Tabelle 5). Ein-Jahres-Überlebensraten wurden mit ca. 78% erfasst⁴¹. Langzeitergebnisse sind aufgrund der Neuheit von TAVI noch ausständig.

Tabelle 5: 30-Tage-Mortalitätsraten

30-Tage-Mortalität	
CoreValveRegister (1243 PatientInnen)	6,7% ³⁹
Piazza et al. (CoreValve-System)	8% ³⁹
Edwards-System	12% ³⁹
Koos et al. (CoreValve+Edwards-System)	9% ⁵²
Rajani et al. (CoreValve-System)	5,2% ⁴⁹
Source Registry	6,3% ⁴¹

Weiteres

Eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation sollte im Optimalfall in einem sogenannten Hybrid-Operationssaal durchgeführt werden. Dort wären Sterilitäts-Standards wie in einem OP-Saal gegeben, ein sofortiger Einsatz der HLM möglich sowie Herzkatheterlaborstandards hinsichtlich Bildgebung vorhanden. In einem solchen Hybrid-Operationssaal könnte ein gegebenenfalls erforderliches spezielles Komplikationsmanagement von KardiologInnen, Herz- und GefäßchirurgInnen sowie AnästhesistInnen unmittelbar vor Ort stattfinden²⁰.

Eine erfolgreiche Durchführung von TAVI bringt für den/die PatientIn den Vorteil einer raschen Wiederkehr der Klappenfunktion und eines kurzen Krankenhausaufenthaltes mit sich. Weiters werden Sternotomie und kardiopulmonaler Bypass vermieden und das Risiko von Wundinfektion ist durch kleine Punktionsstellen vermindert⁴¹. TAVI erfordert eine genaue Planung eines multidisziplinären Teams⁴¹.

Die Hauptlimitierung ist entsprechend der Neuheit des Verfahrens das Fehlen von Langzeitergebnissen.

Transapikaler Zugangsweg

Der transapikale Zugangsweg gilt in den meisten Studien als alternativer Zugangsweg bei Kontraindikationen gegen den transfemorale Zugang bei TAVI.

Beim transapikalen, linksventrikulären Zugangsweg wird durch eine Minithorakotomie über Inzision im sechsten ICR linksthorakal die Spitze des LV dargestellt und direkt mit einer Punktionsnadel punktiert. Die Einführungsschleuße wird eingeführt und danach eine Edwards-SAPIEN-Klappenprothese unter Durchleuchtungskontrolle in der Aortenklappe positioniert und implantiert. Somit besteht ein alternativer antegrader Zugangsweg wenn beispielsweise durch geringe Gefäßparameter, schwere PAVK, Aortenulkus oder -thrombus ein retrograder transfemoral arterieller Zugang nicht möglich ist^{4;26}. Sein Einsatz ist allerdings aufgrund der benötigten Allgemeinnarkose und maschineller Beatmung für PatientInnen mit chronischen Lungenerkrankungen oder anderen Kontraindikationen limitiert³. Bei diesem Zugangsweg kann es jedoch zu Komplikationen wie beispielsweise Blutungen aus der Herzspitze kommen³⁹. Die Frühsterblichkeit liegt bei weniger als 10%³⁹, die 30-Tage-Mortalität liegt bei 12-19%^{39;55} und die 6-Monate-Überlebensrate bei ungefähr 26-43%⁵⁵.

2 Material und Methoden

2.1 PatientInnen

In die Studie wurden alle PatientInnen eingeschlossen, bei denen im Zeitraum zwischen 30.05.2007 und 11.02.2010 am Universitätsklinikum Graz eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation durchgeführt wurde.

Das Patientenkollektiv setzt sich wie folgt zusammen: das mediane Alter beträgt 82 (25-75%: 77,5-84) Jahre. Die Geschlechtsverteilung ist in Diagramm 3 dargestellt. Alle PatientInnen sind kaukasisch, alle PatientInnen wurden anonymisiert.

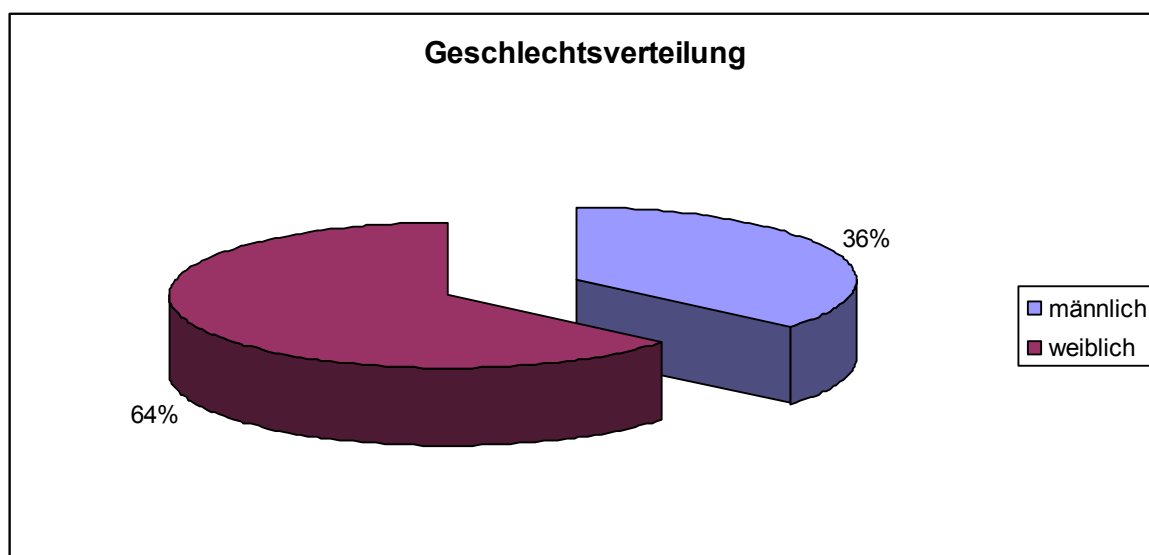


Diagramm 3: Geschlechtsverteilung in der Studienpopulation

Aufgrund fehlender Einträge oder anderer Besonderheiten ergaben sich folgende Limitierungen der Daten:

Zwei Patienten waren präinterventionell dialysepflichtig und wurden bei der Bestimmung von Kreatinin- und GFR-Werten nicht berücksichtigt.

Bei einem Patienten wurde die diagnostische RLHK in der gleichen Sitzung wie TAVI gemacht. Aus diesem Grunde ist bei der Strahlendosis bei RLHK n=99.

In einem Fall war die Durchleuchtungszeit während der diagnostischen RLHK nicht zu erheben, da kein Eintrag zu diesem Parameter bestand. Dadurch und wegen des Patienten mit RLHK und TAVI in einer Sitzung, ist n=98 in Durchleuchtungszeit bei RLHK.

In drei Fällen bestand kein Eintrag im Centricity zur verbrauchten Kontrastmittelmenge bei der diagnostischen RLHK. Aufgrund dessen, sowie durch den Patienten, bei dem die diagnostische Untersuchung in der gleichen Sitzung wie TAVI erfolgte, ist n=96 bei Kontrastmittelverbrauch in RLHK.

Eine Patientin erhielt in der gleichen Sitzung -aufgrund Dislokation- zwei Klappenprothesen. Bei einer Patientin wurde der Versuch einer Implantation abgebrochen, sie erhielt keine Klappe. Insgesamt wurden deshalb bei 100 PatientInnen 100 Klappenprothesen implantiert.

Rahmen von TAVI am Universitätsklinikum Graz

- Durchführung im Herzkatheterlabor der Klinischen Abteilung für Kardiologie
- in Lokalanästhesie und Analgosedierung (Midazolam/Morphin)
- ohne extrakorporalen Bypass
- bei Spontanatmung (Beatmungsmöglichkeit stand für Bedarfsfälle bereit)
- bifemoraler perkutaner Zugang ohne chirurgische Präparierung
- 18F Kathetersystem
- rapid pacing während der Ballonvalvuloplastie (180/min)

Präklinische Ergebnisse hinsichtlich Outcome

Die hier nachfolgenden Ergebnisse sind nicht Gegenstand dieser Arbeit, sollen jedoch an dieser Stelle erwähnt sein:

- prozedurale Erfolgsrate 99%
- Abfall des transvalvulären Spitzendruckgradienten von 102 (± 21) mmHg auf 20 (± 6) mmHg im 1-Jahres-Follow-up) und auf 18 (± 7) mmHg nach 2-Jahres-Follow-up
- Bedarf für permanenten Schrittmacher: 8%

- Überlebensrate nach 1-Jahr-Follow-up: > 80%
- Prozeduraler Schlaganfall: 3%

2.2 Datenerhebung

Von 30. Mai 2007 bis 11. Februar 2010 wurden an der klinischen Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Graz an 100 PatientInnen selbst expandierende CoreValveTM Aortenklappen-Prothesen mittels TAVI implantiert. Anschließend erfolgte die Erfassung der PatientInnen, die mittels TAVI therapiert wurden, aus der Datenbank des Herzkatheterlabors der kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik für Innere Medizin, mittels Programm Centricity Xi² (Version 2.12, 2006), sowie die Erhebung weiterer Daten aus Medocs.

Zur Datenerhebung kamen folgende Mittel zum Einsatz:

- Karteien aus dem Archiv der kardiologischen Ambulanz
- Krankengeschichten aus dem Archiv des Universitätsklinikums Graz

Damit war die Ermittlung folgender Daten möglich:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe
- Body-mass-Index
- bestehen einer präinterventionellen Dialysepflichtigkeit
- Interventionsdatum der TAVI
- Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate
- Hämoglobinwerte: präinterventionell, postinterventionell, posttransfusionell und bei Entlassung
- Hämatokrit präinterventionell, postinterventionell
- Erythrozytenanzahl präinterventionell, postinterventionell und bei Entlassung
- schlechtester Kreatininwert präinterventionell, sowie Kreatininwert unmittelbar präinterventionell, postinterventionell und bei Entlassung

- GFR präinterventionell, postinterventionell und bei Entlassung
- Dosis ionisierender Strahlung bei der diagnostischen RLHK-Untersuchung
- Dosis ionisierender Strahlung die während TAVI verabreicht wurde
- Durchleuchtungszeit während der diagnostischen RLHK-Untersuchung
- Durchleuchtungszeit während TAVI
- Menge an verabreichtem Kontrastmittel während der diagnostischen RLHK-Untersuchung
- Menge an verabreichtem Kontrastmittel während TAVI
- Kontrastmittelart

Der Body-mass-Index errechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat (siehe Formel 3) und lässt eine indirekte Abschätzung auf die Fettmasse des Körpers zu. Beträgt der Anteil der Fettmasse bei Frauen 30%, bzw. bei Männern 20% besteht eine Adipositas. Die Einteilung der Schweregrade wird in Tabelle 6 dargestellt.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

Formel 3: Errechnung des Body-mass-Index⁵⁷

Tabelle 6: Einteilung der Adipositas Schweregrade⁵⁶

Gewichtsklassifikation (Europa, USA)	BMI (kg/m²)
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0-29,9
Adipositas Grad I	30,0-34,9
Adipositas Grad II	35,0-39,9
Adipositas Grad III (extreme Adipositas)	40 oder mehr

Adipositas ist ein Risikofaktor für wichtige internistische Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen⁵⁶. Übergewicht scheint jedoch auch durchwegs protektive Eigenschaften zu besitzen: Das „obesity paradox“ zeigt, dass übergewichtige Menschen eine niedrigere Mortalität bei Herzinsuffizienz haben. Welche Mechanismen hinter diesem Paradoxon stecken ist Thema aktueller Forschungen⁵⁸.

Um die Schwere der Blutung zu beurteilen wurde die TIMI-Blutungs-Klassifikation^{59;60} verwendet. Sie wird in „major“, „minor“ und „minimal“ (Definition siehe Tabelle 7) eingeteilt und aus Hämoglobin- oder Hämatokrit-Werten, sowie der Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate berechnet (siehe Formel 4).

Berechnungsformeln für die TIMI-Blutungs-Klassifikation⁶¹	
Δ Hämoglobin =	(Basis Hb – Hb posttransfusionelles Hb) + Anzahl der perfundierten EKs
Δ Hämatokrit =	(Basis Hkt – posttransfusioneller Hkt) + Anzahl der perfundierten EKs x 3

Formel 4: Formel für TIMI-Klassifikation⁶¹

Tabelle 7: TIMI-Blutungs-Klassifikation⁶²

TIMI-Blutungs-Klassifikation⁶²	
major	Intrakranielle Blutung oder ein Abfall der Hämoglobinkonzentration ≥ 5 g/dl oder ein absoluter Abfall $\geq 15\%$ des Hämatokrit
minor	Beobachteter Blutverlust von ≥ 3 g/dl Abfall der Hb-Konzentration oder $\geq 12\%$ Abfall des Hämatokrit
	Unbemerkter Blutverlust von ≥ 4 g/dl Abfall in der Hb-Konzentration oder $\geq 12\%$ Abfall des Hämatokrit
minimal	jedes klinisch offensichtliche Zeichen (auch der Verdacht) einer Blutung, das assoziiert ist mit einem Abfall von < 3 g/dl Hb-Konzentration oder $< 9\%$ Abfall im Hämatokrit

Die diagnostische Rechts-/Linksherzkatheterisierung wurde von verschiedenen Kardiologen durchgeführt und beinhaltet jeweils zusätzlich Aortographie, sowie Bildgebung der Aorta abdominalis und Angiographie der Beckengefäße.

Die folgenden Daten wurden durch Laborbefunde aus Medocs nach folgenden Kriterien (Anm.: Intervention = TAVI) erhoben:

Erythrozytenkonzentrate:

- Anzahl der verabreichten Konzentrate laut Dekurs/Arztbrief/Krankengeschichte

Hämoglobin in [g/dl]:

- der letzte gemessene Hämoglobinwert unmittelbar vor der Intervention
- der niedrigste Hämoglobinwert nach der Intervention
- im Falle einer EK-Gabe: posttransfusioneller Hämoglobinwert
- der letzte vor der Entlassung gemessene Hämoglobinwert

Hämatokrit in [%]

- der letzte gemessene Wert unmittelbar vor der Intervention
- der niedrigste Hkt-Wert nach der Intervention

Erythrozytenanzahl [T/l]

- letzte gemessene Erythrozytenanzahl unmittelbar präinterventionell
- niedrigste Erythrozytenanzahl präinterventionell
- letztgemessene Erythrozytenanzahl vor Entlassung

Um die Nierenfunktion zu beurteilen wurden folgende Daten nach nachstehenden Kriterien erhoben:

Kreatinin [mg/dl]

- schlechtester (=höchster) Kreatininwert präinterventionell ab dem Datum der stationären Aufnahme, außer es wurde präinterventionell nur einmal der Kreatininwert untersucht. In diesen Fällen sind dieser Wert sowie der unmittelbar präinterventionelle Wert gleich.
- Kreatininwert unmittelbar präinterventionell
- schlechtester (höchster) Kreatininwert im postinterventionellen Verlauf
- letzter gemessener Kreatininwert vor Entlassung

Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73m²]

- niedrigste GFR zwischen stationärer Aufnahme und Intervention
- GFR unmittelbar vor Intervention
- niedrigste GFR postinterventionell
- GFR vor Entlassung

Die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate erfolgte nach der MDRD-Formel⁶³ (siehe Formel 5).

Berechnung der glomerulären Filtrationsrate nach MDRD-Formel⁵⁷	
GFR (ml/min/1,73m ²) =	186 x (Serumkreatinin) ^{-1,154} x (Alter) ^{-0,203}
(bei Frauen muss dieser Wert mit 0,742 multipliziert werden)	

Formel 5: Formel für GFR⁵⁷

Die Blutbefunde wurden aus Medocs herangezogen und wurden vom Labor des Universitätsklinikums Graz erhoben.

Der Zeitpunkt von TAVI war im Centricity-Programm dokumentiert.

Die weiteren Daten wurden nach folgenden Kriterien mittels Centricity erhoben:

Gesamtdurchleuchtungsdosis als Dosisflächenprodukt in [Gycm²]

- während der diagnostischen Rechts-/Linksherzkatheterisierung (RLHK)
- während TAVI

Gesamtdurchleuchtungszeit in [s]

- während RLHK
- bei TAVI

Kontrastmittelverbrauch in [ml]

- während RLHK
- während TAVI

Kontrastmittelart

- bei RLHK kamen folgende Kontrastmittelarten zum Einsatz: Visipaque® (nicht-ionisches, iso-osmolares Iodixanol), Ultravist® 370 (nicht-ionisches, niedrig-osmolares Iopromid) und Iomeron® 400 (ebenfalls nicht-ionisch und niedrig-osmolar).

- Bei TAVI wurde ausschließlich das Kontrastmittel Visipaque® verwendet. Da sich die bei der Rechts-/Linksherzkatheterisierung verwendeten Kontrastmittelarten nur gering unterscheiden, wurden alle Kontrastmittelarten zusammengefasst.

Der TIMI-Score wurde durch Hämoglobin und Hämatokrit berechnet, wobei zur statistischen Auswertung alleinig die Ergebnisse aus der Berechnung des Hämoglobins herangezogen wurden.

2.3 Studienablauf

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der spezifische Merkmale der ersten 100 PatientInnen, die am Universitätsklinikum Graz mittels TAVI therapiert worden waren, erhoben wurden. Der Datensatz wurde mit der Entlassung der letzten PatientInnen abgeschlossen.

Nach Abschluss der Fertigstellung der Excel-Tabelle fand die statistische Auswertung und die Überprüfung der Ergebnisse auf ihre Signifikanz hin statt.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Studiendaten erfolgte mit dem Programm „SigmaPlot 11.0“. Der Shapiro-Wilcoxon-Test wurde zur Prüfung auf Normalverteilung herangezogen.

Der Vergleich auf statistische Signifikanz wurde bei Kreatinin-, Hämoglobin- und Hämatokritwerten durch den Tukey Test durchgeführt.

Zum Vergleich der Medianwerte von GFR, Hämoglobin, Kreatinin und Hämatokrit kam der Test „Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks“, (RM ANOVA) zur Anwendung. Der Mann-Whitney Rank Sum Test wurde zum Vergleich der Werte von Durchleuchtungszeit bei TAVI und Durchleuchtungszeit bei RLHK, KM-Menge bei RLHK und TAVI, Strahlendosis bei RLHK und TAVI, sowie bei GFR herangezogen.

Der Vergleich auf signifikante Unterschiede der Erythrozyten-Werte erfolgte durch die Holm-Sidak Methode.

Die Ergebnisse wurden bei Bedarf zur besseren Übersicht nach allgemein gültigen Rechenregeln auf eine oder keine Kommastelle gerundet.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 PatientInnencharakteristka

Studienpopulation von 100 PatientInnen mit schwerer AST, die am Universitätsklinikum Graz an der Abteilung für Kardiologie eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation erhielten. Das mediane Alter betrug 82 Jahre (25-75%: 77,5-84).

Tabelle 8: Demographische Daten

	Alter	BMI	Gewicht
normal verteilt	nein	nein	ja
Medianwert	82	24,4	
25% Perzentile	77,5	22,2	
75% Perzentile	84	26,9	
Mittelwert			67,2
Standardabweichung			±11,9

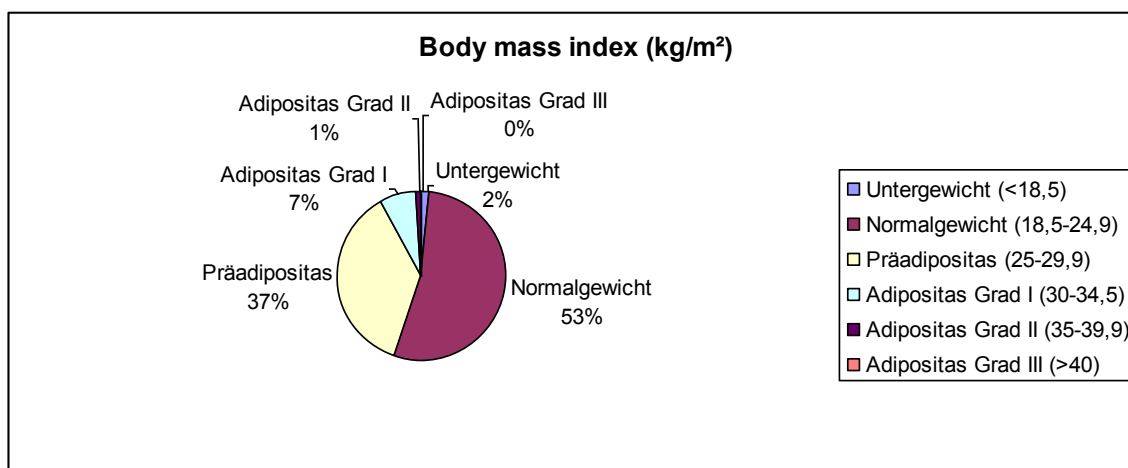


Diagramm 4: BMI

4 Statistische Auswertung

Hämoglobin

Die Hämoglobinwerte (n=100) sind nicht normal verteilt. Das mediane Hämoglobin betrug präinterventionell 11,6 (25-75%: 10,9-12,5) g/dl, der niedrigste postinterventionelle mediane Hämoglobinwert lag bei 9,3 (8,6-10,2) g/dl und der mediane Hb-Wert vor Entlassung bei 10,7 (10,0-11,6) g/dl. Alle Hb-Werte sind gegeneinander statistisch signifikant ($p < 0,001$).

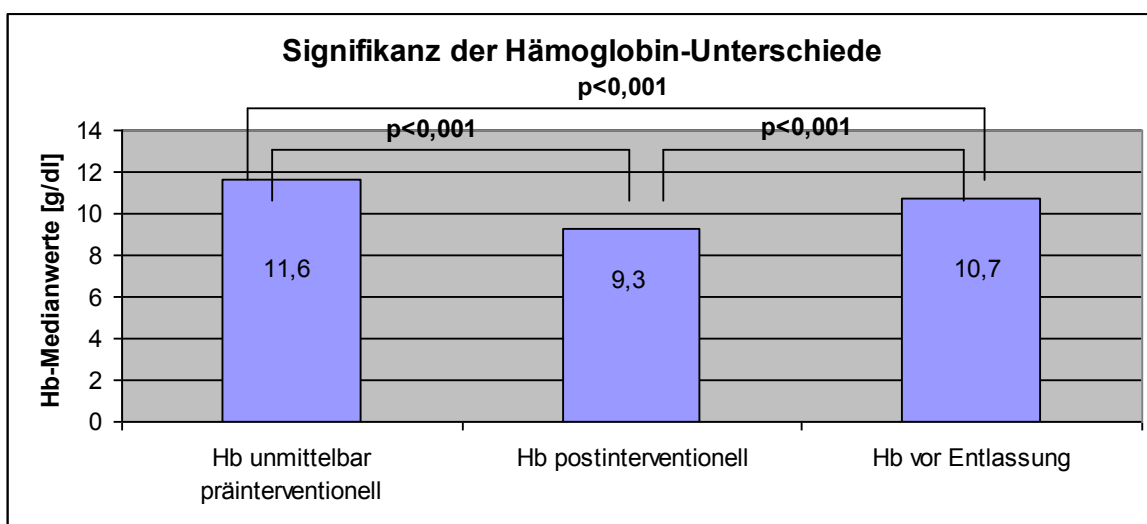


Diagramm 5: Signifikanzdarstellung der Hämoglobindifferenzen

Hämatokrit

Die Hämatokritwerte (n=100) sind normal verteilt. Der mittlere Hämatokritwert betrug präinterventionell 35 ($\pm 3,6$)%, postinterventionell 30 ($\pm 3,5$)%. Diese Werte sind mit $p < 0,05$ signifikant unterschiedlich.

Erythrozytenanzahl

Erythrozytenanzahl (n=100) präinterventionell, sowie niedrigster Wert postinterventionell sind normal verteilt, die Erythrozytenanzahl vor Entlassung ist nicht normal verteilt. Die Mittelwerte betragen präinterventionell 4 ($\pm 0,4$) T/l, postinterventionell 3,2 ($\pm 0,5$) T/l und vor Entlassung 3,7 ($\pm 0,4$) T/l. Der Vergleich der Erythrozytenwerte ist gegeneinander stark signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$).

Kreatinin

Die Kreatininwerte (n=98) sind nicht normal verteilt. Der Medianwert des präinterventionellen Kreatininwertes beträgt 1,0 (25-75%: 0,8-1,3) mg/dl, des schlechtesten Kreatininwertes postinterventionell 1,3 (1,0-1,9) mg/dl und des Wertes vor Entlassung 1,1 (0,8-1,4) mg/dl. Die Kreatininwerte vor und nach Intervention sind gegeneinander statistisch signifikant ($p < 0,05$). Ebenso signifikant sind Kreatininwerte postinterventionell versus Werte vor Entlassung ($p < 0,05$). Kreatininwerte präinterventionell gegen Kreatininwerte vor Entlassung sind statistisch nicht signifikant.

GFR

Die Werte der GFR sind teilweise normal verteilt und teilweise nicht. Um die Übersichtlichkeit zu gewährleisten wurden in Diagramm 6 sowie im nachfolgenden Absatz dennoch alle Mittelwerte verglichen.

Die schlechtesten Werte der glomerulären Filtrationsrate (n=98) präinterventionell sind nicht normal verteilt. Der Mittelwert beträgt 56 (± 22) ml/min/1,73m². Die GFR unmittelbar präinterventionell ist normal verteilt und beträgt im Mittel 56 (± 20) ml/min/1,73m². Die schlechtesten GFR-Werte postinterventionell sind nicht normal verteilt und betragen im Mittel 44 (± 22) ml/min/1,73m². Die Entlassungswerte der GFR sind normal verteilt und betragen im Mittel 55 (± 23) ml/min/1,73m².

Bezüglich Signifikanzen wird auf Diagramm 6 verwiesen.

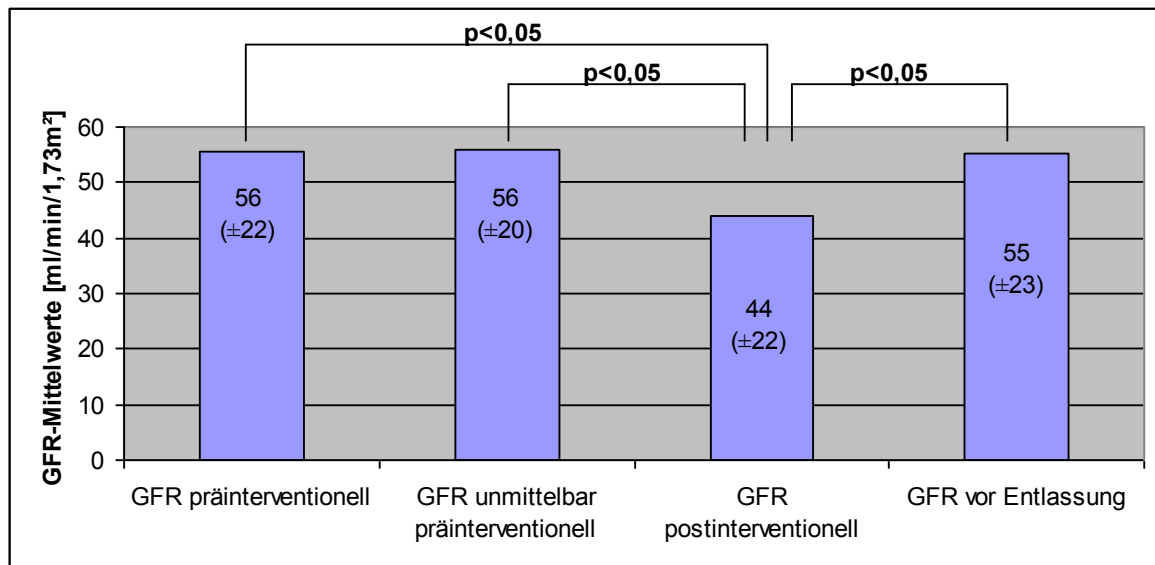


Diagramm 6: Signifikanz von GFR; schwarze Klammern: statistische Signifikanz gegeben; GFR präinterventionell gegen GFR unmittelbar präinterventionell, schlechteste GFR präinterventionell gegen GFR vor Entlassung, sowie im besonderen GFR unmittelbar präinterventionell gegen GFR vor Entlassung zeigen keine signifikanten Unterschied.

Dosis ionisierender Strahlung bei RLHK und TAVI

Strahlendosis bei RLHK (n=99) und bei TAVI (n=100) sind nicht normal verteilt. Mediane Strahlendosis bei RLHK betrug 113,5 (25-75%: 71,1-160,6) Gy_{cm}². Mediane Strahlendosis während TAVI betrug median 92,6 (55-174,7) Gy_{cm}². Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Strahlendosen bei der diagnostischen Rechts-/Linksherzkatheterisierung und während TAVI gegeben.

Durchleuchtungszeit RLHK und TAVI

Die Durchleuchtungszeit ist weder bei der diagnostischen Rechts-/Linksherzkatheterisierung (n=98) noch während TAVI (n=100) normal verteilt. Medianwert der Durchleuchtungszeit bei RLHK beträgt 516 (25-75%: 342-754) sec und während TAVI 861 (700-1050) sec. Der Unterschied zwischen ihnen ist statistisch signifikant (p<0,001).

Kontrastmittelmenge bei RLHK und TAVI

Die verbrauchte Menge an Kontrastmittel bei RLHK (n=96) und TAVI (n=99) ist nicht normal verteilt. Der Medianwert von Kontrastmittelverbrauch bei RLHK beträgt 180 (25-75%: 150-200) ml, bei TAVI 200 (160-250) ml. Der Unterschied der Medianwerte zwischen den beiden Gruppen ist mit (p=0,003) statistisch signifikant.

Kontrastmittelart

Bei TAVI kam in allen Fällen das Kontrastmittel Visipaque® zur Anwendung. Bei wie vielen PatientInnen während der diagnostischen RLHK welche Kontrastmittelart zur Verwendung kam ist in Tabelle 9 zu sehen.

Tabelle 9: verwendetes Kontrastmittel bei diagnostischer RLHK

Kontrastmittel	Anzahl der PatientInnen
Iomeron®400	1
Ultravist®370	13
Visipaque®	82

Blutungen nach TIMI-Score

5 PatientInnen erlitten nach dem TIMI-Score „major“ Blutungen, einer davon aufgrund einer zerebralen Blutung. 19 PatientInnen hatten „minor“ Blutungen, alle anderen insignifikanten Blutverlust bzw. „minimal“ Blutungen nach TIMI (da ein geringer Blutverlust bei arteriellen Punktionsverfahren systemimmanent ist, wurden „minimale“ Blutungen nicht weiter berücksichtigt und in dieser Arbeit als insignifikant bezeichnet; siehe Diskussion).

Erythrozytenkonzentratgabe und Blutverlust

20 PatientInnen erhielten im Medianen 2,5 (25-75%: 2-4) Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat. 4 davon wegen „major“ Blutungen, 4 davon aufgrund „minor“

Blutungen, 12 davon wegen insignifikanten Blutungen. Demnach bekamen 80% der PatientInnen mit „major“ Blutungen, 20% der PatientInnen mit „minor“ Blutungen und 16% aller anderen PatientInnen Erythrozytenkonzentrate verabreicht (siehe Diagramm 7). Ein Patient mit „major“ Blutung erhielt keine EKs, 16 PatientInnen mit „minor“ Blutungen und 63 PatientInnen mit insignifikanten Blutungen wurden keine Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Eine Patientin wurde notoperiert und erhielt im Verlauf insgesamt 26 EKs.

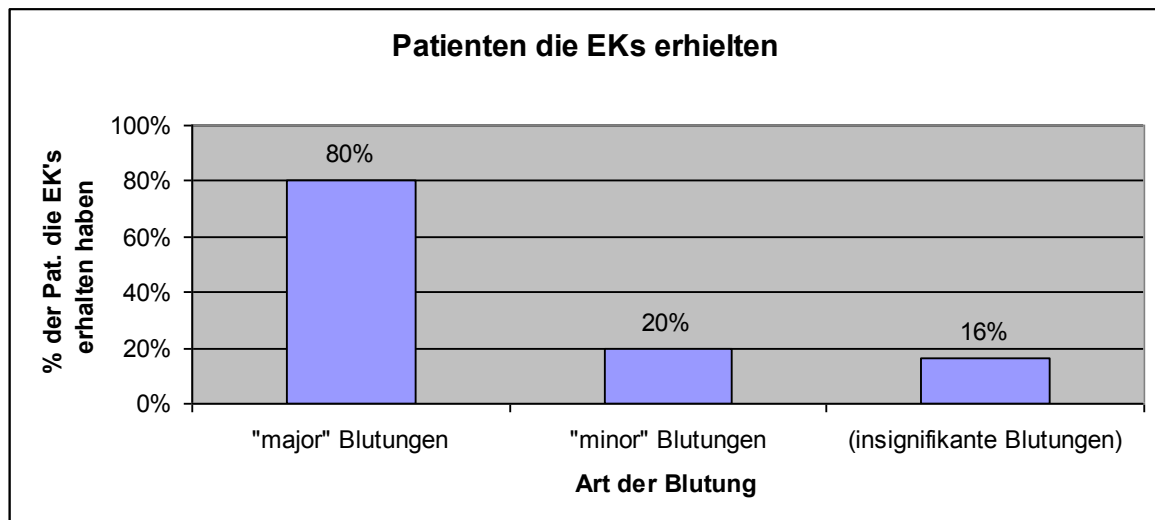


Diagramm 7: Übersicht der Verteilung von Erythrozytenkonzentraten

5 Diskussion

Aufgrund der Neuheit und Aktualität der Transkatheter-Aortenklappenimplantation gibt es immer mehr Forschungsarbeiten und Publikationen über diese Intervention. Viele konzentrieren sich auf das Outcome und auftretende Komplikationen. Eine Studie die sich wie diese Arbeit mit den Rahmenbedingungen und Begleitumständen bzw. Sicherheitsdaten beschäftigt, wurde bisher nicht durchgeführt. Es ist jedoch von großer Bedeutung einzuschätzen ob z.B. die Nierenfunktion durch TAVI beeinträchtigt wird oder wie hoch die Strahlendosis ist, was in dieser Studie in Bezug zu der standardisierten RLHK untersucht wurde. Des weiteren war das Ziel der Studie den Blutverlust durch TAVI abzuschätzen.

TAVI wird an PatientInnen mit hohem Risiko durchgeführt, wie sich auch in dieser Studie zeigte: Das Kollektiv besteht vorwiegend aus Achtzigjährigen mit von vorn herein verminderter Erythrozytenanzahl und verminderter Nierenfunktion. Viele der PatientInnen haben einen hohen Euro-Score und eine verminderte LV-Pumpfunktion und wurden deswegen von einer operativen Sanierung ausgeschlossen. Demzufolge ist TAVI eine Hochrisiko-Intervention.

Strahlenbelastung, Kontrastmittelverbrauch

Die Höhe der Strahlendosis bei TAVI ist nahezu gleich derer bei der diagnostischen Rechts-/Linksherzkatheterisierung, die Durchleuchtungszeit ist bei TAVI länger.

Die RLHK dient zur Vorbereitung zu TAVI, beinhaltet eine Aortographie, sowie Angiographie der Beckengefäße, ist biplan und wurde von verschiedenen Ärzten durchgeführt. Alle TAVIs wurden von einem Arzt vorgenommen und erfolgten in monoplanaren Aufnahmen. Dies könnte der Grund für die längere Gesamtdurchleuchtungszeit als bei der diagnostischen RLHK sein obwohl die bei TAVI verwendete Strahlendosis tendenziell geringer ist.

Der Verbrauch von Kontrastmittel bei TAVI ist im Gegensatz zur RLHK größer, TAVI benötigt jedoch nicht mehr Dosis an ionisierender Strahlung als die diagnostische RLHK. Durch diese Ergebnisse könnte TAVI bezüglich dieser Parameter als ungefähr gleichwertig positioniert werden. Es muss jedoch daran gedacht werden, dass die PatientInnen sowohl

der RLHK als auch TAVI zugeführt wurden und somit für den/die Einzelne/n die Belastungen beider Interventionen - wenn auch meist nicht zur selben Zeit - zum Tragen kommen. Das stochastische Strahlenrisiko dürfte bei dem Alter in der Population von untergeordneter Bedeutung sein.

Um einen Vergleichswert für empfohlene Strahlendosen zu zeigen, eignen sich die empfohlenen Grenzwerte zur Koronarintervention. Der Grenzwert der Strahlendosis für eine diagnostische Koronarangiographie liegt bei 60 Gy cm^2 , der für die diagnostische Angiographie mit Koronarintervention bei 120 Gy cm^2 . Das mediane Dosis-Flächen-Produkt der Strahlung von TAVI lag bei unserer Studie bei 92,6 Gy cm^2 .

Blutverlust

Der Blutverlust während TAVI ist signifikant, aber die Blutungsraten scheinen akzeptabel zu sein. Durch die arterielle Punktion bei TAVI ist ein gewisser Blutverlust automatisch systemimmanent und nicht zu vermeiden. Somit erfüllt jeder Patient die TIMI-Klassifikation „minimal“. Diese wurden daher nicht weiter berücksichtigt und als „insignifikant“ bezeichnet.

Bei fünf PatientInnen kam es zu „major“ Blutungen, wobei es sich dabei einmal um eine intrazerebrale Blutung handelte. Nur vier PatientInnen erfüllten daher die TIMI-Klassifikation „major“ durch echten Blutverlust. Alle jene erhielten auch EKs. Wann bzw. wie viele EKs verabreicht wurden, war Entschluss des jeweiligen behandelnden Arztes oder Ärztin („physician's discretion“) und wurde individuell entschieden. Dies kann der Grund für die relative hohe Anzahl an verabreichten EKs sein. Von den 20 PatientInnen mit „minor“ Blutungen erhielten 4 EKs. Im Gegensatz dazu erhielten jedoch 12 PatientInnen der restlichen Gruppe (insignifikante Blutungen) ebenfalls EKs. Da die Studie retrospektiv ist, wurde kein strenges Protokoll berücksichtigt nach dem EKs nur bei einem Hb von beispielsweise < 8 g/dl verabreicht werden dürfen. Wäre dies der Fall gewesen, dann wäre vermutlich eine geringere Anzahl an EKs bei insignifikanten Blutungen verabreicht worden.

Berücksichtigt man die hohe Anzahl an EKs (26 Stück), die eine Patientin im Rahmen einer Notfallsoperation bekam nicht weiter, so wurden (bei $n=19$) im Mittel 3 ($\pm 1,4$) EKs und Median 2 (25-75%: 2-4) EKs verabreicht anstatt (bei $n=20$) 4,2 im Mittel ($\pm 5,3$) und Median 2,5 (25-75%: 2-4). Der große Blutverlust der zu der großen Menge an

verabreichten EKs bei dieser Patientin führte (Notfall-OP, Multiorganversagen), ist zwar nicht unbedingt repräsentativ für den durchschnittlichen Blutverlust während der Transkatheter-Intervention, steht jedoch in Zusammenhang damit und kann deswegen nicht ohne weiteres aus der Datensammlung ausgeschlossen werden.

GFR

Da die Nierenfunktion der meisten PatientInnen bereits vor der Intervention stark eingeschränkt war, ist die Verabreichung von Kontrastmittel ein großes Risiko. Schon bei uneingeschränkter Funktion der Nieren steigt ab einer KM-Applikation von 150 ml das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie (CIN).

Wichtig ist an dieser Stelle den Zusammenhang zwischen Kreatinin und der glomerulären Filtrationsrate zu erläutern. Wenn Kreatinin von 1,0 auf 2,0 mg/dl ansteigt, ist die GFR bereits stark eingeschränkt (~20-40 ml/min). Dagegen zeigt ein Kreatinin-Anstieg von 3,0 auf 4,0 mg/dl keinen dramatischen GFR-Abfall (Abfall von ca. 25 auf 20 ml/min), da die GFR schon vorher stark eingeschränkt war. Grund hierfür ist, dass die Beziehung zwischen Kreatinin und GFR nicht linear, sondern exponentiell ist.

Die Nierenfunktion ist während TAVI vor allem durch das verabreichte Kontrastmittel signifikant beeinträchtigt. Trotzdem konnten die PatientInnen mit wiederhergestellter GFR entlassen werden. Dies ist durch die konsequente Nierenprotektion zu erklären, die vor der Intervention, während dem Eingriff und danach erfolgt. Hierzu kamen kristalloide Infusionslösungen (z.B. Elomel isoton) und N-Acetyl-Cystein zum Einsatz, auch wenn zu letzterem die Datenlage nicht überzeugend ist. Trotzdem wird es aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils eingesetzt.

Bei zwei Patienten bestand bereits vor TAVI eine Hämodialysepflichtigkeit. Diese Patienten wurden von der Analyse der Nierenfunktion ausgeschlossen. Beide Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Obwohl das PatientInnen-Outcome nicht Gegenstand der vorliegenden Studie war und obwohl diese Einzelereignisse keine statistische Aussagekraft haben, kann davon ausgegangen werden, dass eine vorbestehende Hämodialysepflichtigkeit ein schlechter prognostischer Faktor ist.

Dennoch scheint TAVI seitens der Nierenfunktion ein sicheres Verfahren zu sein.

Diskussions-Zusammenfassung

Seitens der untersuchten Parameter scheint TAVI ein sicheres Verfahren zu sein, es sind jedoch größere Studien mit entsprechender statistischer Power notwendig um dies zu beweisen.

6 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Kardiologie. Innere Medizin. 17 ed. Köln: Dr.med. Gerd Herold; 2009. p. 133-60.
2. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. 2 ed. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: WB Saunders Company; 2001. p. 1671-80.
3. Kahlert P., Khandanpour S., Sack S., Erbl R. Perkutaner Aortenklappenersatz- Eine neue Alternative zur Operation? Journal für Kardiologie 15, 124-131. 2008.
4. Waldeyer. Brustkorb, Thorax und Brustraum, Cavitas thoracis mit Zwerchfell, Diaphragma. Anatomie des Menschen. Fanghänel J.; Pera F.; Anderhuber F.; Nitsch R.; 2003. p. 858.
5. Guntheroth WG. A critical review of the American College of Cardiology/American Heart Association practice guidelines on bicuspid aortic valve with dilated ascending aorta. Am J Cardiol 2008 Jul 1;102(1):107-10.
6. De MP, Longo UG, Galanti G, Maffulli N. Bicuspid aortic valve: a literature review and its impact on sport activity. Br Med Bull 2008;85:63-85.
7. Pick A. Aortenklappen und Klappenprothesen. 2010. URL: <http://www.heart-valve-surgery.com/heart-surgery-blog/2008/08/29/mechanical-or-bioprothetic-heart-valve-replacements/>
8. Schrader J. Das Herz. In: Klinker Rainer, Silbernagl Stefan, editors. Lehrbuch der Physiologie. 4 ed. Thieme; 2003. p. 109-43.
9. Healthvision. Aortenklappe im Herzen, Health Library. 2007. Healthwise, Incorporated, P.O. Box 1989, Boise, ID 83701. URL: <http://myhealth.ucsd.edu/library/healthguide/en-us/support/topic.asp?hwid=zm2794>

10. Silbernagl S., Lang F. Herz und Kreislauf. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2 ed. Thieme; 2005. p. 198-9.
11. Autenrieth Gernot. Aortenstenose. Invasive Diagnostik in der Kardiologie. Boehringer Mannheim GmbH; 2002. p. 7-16.
12. Schuchlenz H. Evaluierung der valvulären Aortenstenose: Ein kritischer Vergleich nichtinvasiver echokardiographischer und invasiver Diagnostik. Kardiologie 2009 6, 18-22. 1999. Krause & Pachernegg GmbH.
13. Derliz Mereles. Kontinuitätsgleichung. 2010. URL:
<http://www.echobasics.de/klappen.html>
14. Kerbl R., Kurz R., Roos R., Wessel L.M. Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Checkliste Pädiatrie. 3 ed. Thieme; 2007. p. 400-1.
15. Ahluwalia MS, Butany J, Silversides C, Fayet C, Williams WG. Subaortic stenosis: recurrence of a fibrous ring after 28 years. Can J Cardiol 2003 Sep;19(10):1189-91.
16. Deutsches Herzzentrum München. Angeborene Aortenstenose. 1-5-2010. Deutsches Herzzentrum München. URL:
http://www.dhm.mhn.de/ww/de/pub/sonderbereiche/herzchirurgie/fachwissen/fachwissen_fuer_patienten/angeborene_aortenstenose.htm
17. Renz-Polster H., Krautzig S., Braun J. Herz. Basislehrbuch Innere Medizin. Urban & Fischer; 2004. p. 140-90.
18. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Aortic stenosis. Heart Disease. 2 ed. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: WB Saunders Company; 2001. p. 1671-80.
19. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol 1993 Apr;21(5):1220-5.

20. H.R.Figulla J.Cremer·T.Walther U.Gerckens R.Erbel A.Osterspey R.Zahn. Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenimplantation. *Kardiologie* 2009 3, 199-206. 2009. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag.
21. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 Jan;28(2):230-68.
22. Vincentelli A, Susen S, Le TT, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003 Jul 24;349(4):343-9.
23. Nair CK, Aronow WS, Stokke K, Mohiuddin SM, Thomson W, Sketch MH. Cardiac conduction defects in patients older than 60 years with aortic stenosis with and without mitral anular calcium. *Am J Cardiol* 1984 Jan 1;53(1):169-72.
24. Moldovanu CM, Pandele GI, Ambarus V, Ionescu S. [The treatment with statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors in degenerative aortic stenosis--up to date]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2009 Oct;113(4):964-74.
25. Wolff, Weihrauch. *Herz. Internistische Therapie* 2008 2009. 17 ed. Urban & Fischer; 2009. p. 389-90.
26. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003 Jul;24(13):1231-43.
27. Tscheliessnig K-H, Uranüs S, Pierer G. *Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie*. Verlag Wilhelm Maudrich Wien-München-Berlin; 2005. p. 192-4.

28. Roques. What is euroSCORE? 4-5-2010. URL:
http://www.euroscore.org/what_is_euroscore.htm
29. STS. STS Adult Cardiac Surgery Database Risk Model Variables - Data Version 2.61, editor. 2010. URL:
<http://209.220.160.181/STSWebRiskCalc261/STS%20Web%20Risk%20Calculator%20Descriptor.pdf>
30. Starr-Edwards aortic valve, model 2400. 2010. Straight to the Heart: Technologies for Cardiac Intervention. URL:
<http://www.hhmi.org/biointeractive/museum/exhibit98/content/h12info.html>
31. Beholz S, Repossini A, Livi U, Schepens M, El GM, Matschke K, Trivedi U, Eckel L, Dapunt O, Zamorano JL. The Freedom SOLO valve for aortic valve replacement: clinical and hemodynamic results from a prospective multicenter trial. *J Heart Valve Dis* 2010 Jan;19(1):115-23.
32. Yerebakan C, Kaminski A, Westphal B, Kundt G, Ugurlucan M, Steinhoff G, Liebold A. Thrombocytopenia after aortic valve replacement with the Freedom Solo stentless bioprosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008 Aug;7(4):616-20.
33. Glauber, Solinas, Karimov. Technique for implant of the stentless aortic valve Freedom Solo. *Multimedia Manual of Cardio Thoracic Surgery* . 18-10-2007. European Association for Cardio-thoracic Surgery. URL:
<http://mmcts.ctsnetjournals.org/cgi/content/full/2007/1018/mmcts.2007.002618>
34. Ziekenhuis Oost-Limburg. Herzklappenoperationen. 2010. ©2008 Ziekenhuis Oost-Limburg. URL:
http://www.zol.be/Internet/cardiochirurgie/algemeen_NL.asp?id=1415
35. Doguet F, Godin M, Lebreton G, Eltchaninoff H, Cribier A, Bessou JP, Litzler PY. Aortic valve replacement after percutaneous valvuloplasty - an approach in otherwise inoperable patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 Mar 23.

36. Zajarias A, Cribier AG. Outcomes and safety of percutaneous aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2009 May 19;53(20):1829-36.
37. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002 Dec 10;106(24):3006-8.
38. Schenk S, Fritzsche D, Atoui R, Koertke H, Koerfer R, Eitz T. EuroSCORE-predicted mortality and surgical judgment for interventional aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2010 Jan;19(1):5-15.
39. Kallenbach K, Karck M. [Percutaneous aortic valve implantation - contra]. *Herz* 2009 Mar;34(2):130-9.
40. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, Sinhal A, Carere RG, Munt B, Ricci D, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007 Aug 14;116(7):755-63.
41. Cattaneo S, Lagrotta M. Transcatheter implantation of an aortic valve: anesthesiological management. *Minerva Anestesiol* 2010 Apr;76(4):287-9.
42. Diagnostic and Invasive Cardiology. German Appeals Court Says CoreValve Does Not Infringe Edwards' Patent. *Diagnostic and Invasive Cardiology*, editor. 11-2-2010. *Diagnostic and Invasive Cardiology*; Scranton Gillette Communications, Inc., 3030 W. Salt Creek Lane, Suite 201, Arlington Heights, IL 60005-5025. URL: <http://www.dicardiology.net/node/36192/3>
43. Shapiro. Edwards Lifesciences Heart Valve Method Is Tested at Columbia. 7-1-2009. DOTmed.com. URL: <http://www.dotmed.com/news/story/7862/>

44. Abbott. Prostar XL Suture-Mediated Closure (International). Copyright © 2006-2010 Abbott Laboratories. Abbott Park IUSA, editor. 2010. URL:
http://www.abbottvascular.com/av_dotcom/url/content/en_US/10.10.415.20:20/general_content/Abtdiv_General_Content_0000146.htm
45. Hasan Jilaihawi Mohamed Jeilan TSDCELJK. Abbildung TAVI. HMP Communications, editor. 1-4-2009. URL:
<http://www.invasivecardiology.com/articles/Early-Regression-Left-Ventricular-Wall-Thickness-following-Percutaneous-Aortic-Valve-Replac>
46. clevelandclinic.org, editor. 2010. URL:
<https://www.clevelandclinic.org/heartcenter/pub/guide/percutaneous/percutaneous-Valve.htm>
47. Routledge HC, Lefevre T, Morice MC, De MF, Salmi L, Cormier B. Percutaneous aortic valve replacement: new hope for inoperable and high-risk patients. *J Invasive Cardiol* 2007 Nov;19(11):478-83.
48. Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, Roselli EE, Stewart A, Williams M, Anderson WN, Brown D, Leon M, Lytle B, Moses J, Mack M, Tuzcu M, Smith C. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg* 2008 Jul;86(1):46-54.
49. Rajani R, Buxton W, Haworth P, Khawaja MZ, Sohal M, Brum RL, Hutchinson N, de BA, Trivedi U, Hildick-Smith D. Prognostic benefit of transcatheter aortic valve implantation compared with medical therapy in patients with inoperable aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009 Dec 22.
50. Al Ali AM, Altwegg L, Horlick EM, Feindel C, Thompson CR, Cheung A, Carere RG, Humphries K, Ye J, Masson JB, Webb JG. Prevention and management of transcatheter balloon-expandable aortic valve malposition. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008 Oct 1;72(4):573-8.

51. Blazek Stephan. Cerebrale Magnetresonanztomographie zur Erfassung von mikroembolischen cerebralen Läsionen nach perkutanem Aortenklappenersatz. Medizinische Universität Graz; 2010.
52. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, Brehmer K, Gunther RW, Autschbach R, Marx N, Hoffmann R. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2010 Mar 27.
53. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, Cribier A, De JP, Fournial G, Kappetein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr F, Nataf P, Pierard L, Pomar JL, Schofer J, Tornos P, Tuzcu M, van HB, Von Segesser LK, Walther T. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European association of cardio-thoracic surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention* 2008 Aug;4(2):193-9.
54. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, Sauren B, Mohr FW, Walther T, Zickmann B, Iversen S, Felderhoff T, Cartier R, Bonan R. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jul 3;50(1):69-76.
55. Van BH, Neyt M. Safety of percutaneous aortic valve insertion. A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:45.
56. Herold G. Stoffwechselerkrankungen. *Innere Medizin*. 17 ed. Köln: Dr.med. Gerd Herold; 2009. p. 667-71.
57. Herold G. Nephrologie. *Innere Medizin*. 2009. p. 566-617.

58. Arena R, Lavie CJ. The obesity paradox and outcome in heart failure: is excess bodyweight truly protective? *Future Cardiol* 2010 Jan;6(1):1-6.
59. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D, Feit F, Gore JM, Hillis LD, Lambrew CT, Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. *Ann Intern Med* 1991 Aug 15;115(4):256-65.
60. Hillis LD, Borer J, Braunwald E, Chesebro JH, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Knatterud G, Ludbrook P, . High dose intravenous streptokinase for acute myocardial infarction: preliminary results of a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1985 Nov;6(5):957-62.
61. TIMI Definitions. 2010. 27-4-2010. URL: <http://www.timi.org/definitions.htm>
62. Sunil V.Rao, Kristi O'Grady, Karen S.Pieper, Christopher B.Granger, L.Kristin Newby, A.Michael Lincoff, et al. A Comparison of the Clinical Impact of Bleeding Measured by Two Different Classifications Among Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 47, 809-816. 2006.
63. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994 Mar 31;330(13):877-84.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Normale Aortenklappe mit drei Klappensegeln ⁷	3
Abbildung 2: Bikuspidale Aortenklappe mit verschmolzenen Segeln ⁷	3
Abbildung 3: Lokalisation der Aortenklappe; Öffnung/Schluss ⁹	5
Abbildung 4: Systolischer Gradient ¹¹	6
Abbildung 5: CW-Doppler über einer AST	7
Abbildung 6: Maximaler instantaner Gradient ¹¹	7
Abbildung 7: Mittlerer systolischer Gradient ¹¹	8
Abbildung 8: Kontinuitätsgleichung ¹³	9
Abbildung 9: Doppelflügelklappenprothese: St. Judes Medicals Regent Klappe ⁷	26
Abbildung 10: Kippscheibenprothese: Medtronic Easy-Fit Hall-Klappen ⁷	26
Abbildung 11: Kugelprothese: Starr-Edwards aortic valve, Modell 2400 ³⁰	27
Abbildung 12: Biologische Prothese mit Rahmen: Edwards Bioprosthetic Heart Valve ⁷ ..	28
Abbildung 13: Stentlose Bioprothese: Freedom Solo Sorin ³⁴	28
Abbildung 14: Die erste Klappe vor Implantation umgeben von einem 30mm Ballon ²³ ...	36
Abbildung 15: CoreValve-Klappenprothese ⁴²	40
Abbildung 16: Edwards-Sapien-Klappenprothese in 26mm und 23mm Größe ⁴³	40
Abbildung 17: Prostar XL ⁴⁴	41
Abbildung 18: im Klappenring expandierte CoreValve- Prothese ⁴⁵	42
Abbildung 19: Implantation einer Edwards-Sapien-Klappenprothese ⁴⁶	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung Stenosegrade der Aortenklappe anhand der KÖF ²	10
Tabelle 2: Die vier Schweregrade der Vitien nach der NYHA-Klassifikation ¹	15
Tabelle 3: Duke-Kriterien ¹	31
Tabelle 4: Ergebnisse nach der Implantation ³⁷	37
Tabelle 5: 30-Tage-Mortalitätsraten	49
Tabelle 6: Einteilung der Adipositas Schweregrade ⁵⁶	55
Tabelle 7: TIMI-Blutungs-Klassifikation ⁶²	56
Tabelle 8: Demographische Daten	61
Tabelle 9: verwendetes Kontrastmittel bei diagnostischer RLHK	65

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Epidemiologie LV-Herzklappenerkrankungen in Europa ¹	1
Diagramm 2: Überblick über die epidemiologische Verteilung ätiologischer Faktoren ⁷ ...	11
Diagramm 3: Geschlechtsverteilung in der Studienpopulation.....	51
Diagramm 4: BMI	61
Diagramm 5: Signifikanzdarstellung der Hämoglobindifferenzen	62
Diagramm 6: Signifikanz von GFR.....	64
Diagramm 7: Übersicht der Verteilung von Erythrozytenkonzentraten.....	66

Formelverzeichnis

Formel 1: Gorlin-Formel ¹²	8
Formel 2: modifizierte Bernoulli-Gleichung ¹²	9
Formel 3: Errechnung des Body-mass-Index ⁵⁷	55
Formel 4: Formel für TIMI-Klassifikation ⁶¹	56
Formel 5: Formel für GFR ⁵⁷	58

Anhang –Projektplan

Oktober 2009

- Besprechung des Themas

November 2009

- Festlegung der Datenerfassung
- Beginn der Datenerhebung

Februar 2010

- Abschluss der Datenerhebung
- Annahme und Präsentation des Abstracts “X-ray dose, blood loss, dose of radiocontrast agent and renal function in a series of 95 consecutive transcatheter aortic valve implantation patients - a single centre experience” beim “2nd Joint Meeting of the 28th Cardiovascular Surgical Symposium and the 5th Cardiac Surgery Update and Progress Meeting (CSUP)” in Zürs.

Februar 2010- Mai 2010

- Statistische Auswertung der Daten
- Verfassung der Diplomarbeit

Mai 2010

- Abgabe der Diplomarbeit
- Annahme oben genannten abstracts bei der Jahrestagung der "Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft" 2010 in Salzburg

Lebenslauf

Sandra Elisa Schmidt

Riesplatz 1/1, A-8010 Graz

Tel.: 0699/17077942

email: sandra.elisa.@utanet.at

Geboren am 04.06.1985 in Wien, ledig, keine Kinder

Nationalität: Österreich

Religionsbekenntnis: röm. kath.

Schulische und universitäre Ausbildung

- | | |
|-------------|--|
| 1992-1995 | Pflichtschule |
| 1995-2003 | AHS, Gymnasium mit Französisch, Schulschiff Bertha v. Suttner
(06.06.2003 mündliche Matura mit ausgezeichnetem Erfolg) |
| 10/2003 | Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Wien |
| 05/2005 | Abschluss des 1.Studienabschnitts, 1.Diplomprüfung |
| 10/2005 | Beginn des 2. Studienabschnitts an der Medizinischen Universität Graz |
| 09/2009 | Abschluss des 2. Studienabschnitts, 2. Diplomprüfung |
| 10/09-07/10 | 3. Studienabschnitt („Praktisches Jahr“) am LKH Graz, davon 10 Wochen an der Fachabteilung für Kardiologie |

10 Wochen an der Fachabteilung für Thorax- und Hyperbare
Chirurgie

5 Wochen an der Fachabteilung für Neonatologie

5 Wochen Allgemeinmedizinfamulatur (Dr. Pfniß, Graz)

Spezielle Ausbildung

Spezielle Studienmodule

12/2005	Klinisch-topographische Anatomie der Extremitäten
04/2007	Grundlagen der Ernährung, oxidativer Stress und Sport
11/2007	Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
04/2008	Case-based Learning in Klinik und Praxis
01/2009	Stationäre Psychosomatik und Psychotherapie: Krankheitsbilder und Therapieansätze

Famulaturen

07/2006	an der Fachabteilung für Unfallchirurgie am Humanis Klinikum Niederösterreich in Korneuburg unter der Leitung von Prim. Dr. Hintringer (4 Wochen)
02/2008	an der Fachabteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe am LKH Weinviertel Korneuburg unter der Leitung von Prim. Dr. Safar (3 Wochen)
08/2008	an der Fachabteilung für Pädiatrie am Hôpital Arnaud de Villeneuve, in Montpellier, Frankreich unter der Leitung von Prof. Dr. Voisin (4 Wochen)

- 12/2008 **an der Fachabteilung für Psychosomatik und Psychotherapie** an der Klinik Bad Aussee unter der Leitung von Prim. Univ.-Prof. Dr. Nickel (4 Wochen)
- 08/2009 **an der Fachabteilung für Strahlentherapie-Radioonkologie** am LKH Graz unter der Leitung von Univ. Prof. Kapp (2 Wochen)

Wahlfachausbildung

Biochemie: Naturwissenschaftliche Grundlagen
Anthropologie: Einführung Religions- und Bewusstseinsforschung
Philosophie: Philosophisch-biologisches Seminar
Gerichtsmedizin: Verkehrsmedizin, Schleudertrauma der HWS
Klassische Homöopathie I
Physikalische Therapie
Seminar aus Innerer Medizin
Innere Medizin
Palliativmedizin in der Neurologie
Pharmakotherapie bei geriatrischen PatientInnen
Arzneimittelpflanzen und andere Therapieformen in der TCM -
Einführung

Sprachen und Auslandserfahrung

- Englisch:** fließend (acht Jahre Unterricht am Gymnasium; drei Wochen Aufenthalt in Battle, England)
- Französisch:** sehr gute Kenntnisse (sechs Jahre Unterricht am Gymnasium, zweiwöchige Sprachreise nach St.Malo und Paris, Frankreich; vierwöchige, selbstorganisierte Auslandsfamulatur in Montpellier, Frankreich)
- Latein:** gute Kenntnisse (vier Jahre Unterricht am Gymnasium)