

## **Diplomarbeit**

PA-TDI: Neuartige echokardiographische Methode zur  
Bestimmung der „total atrial conduction time“ und dem  
Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern bei TAVI-  
Patienten/innen

eingereicht von

**Melitta Winkler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**  
**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Klemens Ablasser**

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniel Scherr**

Graz, am 05. 04. 2016

## *Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 05. 04. 2016*

*Melitta Winkler eh*

## Vorwort

Der Weg zu dieser Diplomarbeit begann im klinisch praktischen Jahr an der kardiologischen Abteilung am Klinikum Traunstein, wo ich die Gelegenheit bekam an einem Grundkurs für transthorakale Echokardiographie teilzunehmen. Schon während des Studiums hatte mich die Echokardiographie besonders interessiert und ich war auf Anhieb begeistert, als ich die vielfältigen Möglichkeiten realisierte, die diese elegante diagnostische Methode bietet um kardiale Erkrankungen zu erforschen. Nachdem ich mich im Echokardiographie-Kurs eingehend mit den theoretischen Grundlagen beschäftigt hatte, traf ich im Rahmen des nächsten PJ-Praktikums auf OA Ing. Dr. med. Dieter Pätzold der es mir ermöglichte, unter Anleitung meine praktischen Fertigkeiten in der Echokardiographie zu erweitern. So kam es zu dem Entschluss dieses Interesse im Sinne einer Diplomarbeit weiterzuführen und ich verdanke es meinem Betreuer Dr. med. univ. Klemens Ablasser, dass ich ein so spannendes Thema bearbeiten durfte und dabei viele neue Einsichten gewonnen habe - mit dem Ergebnis, dass diese Arbeit in mir das Bestreben ausgelöst hat, meine Kenntnisse im Fachgebiet Kardiologie fortwährend zu erweitern...

## Danksagungen

Ich danke meinem Betreuer Dr. med. univ. Klemens Ablasser, dass er mir die Bearbeitung dieses spannenden Themas ermöglicht hat. Er hat mich von Beginn an hervorragend betreut und mir sowohl den nötigen Freiraum zum Erlernen der echokardiographischen Techniken geboten, als auch all meine kritischen Fragen stets geduldig und ausführlich beantwortet.

Weiters möchte ich OA PD Dr.<sup>in</sup> Josepha Binder und Dr. med. univ. Johannes Schmid für Ihre Hilfestellung bei der Datensammlung danken.

Mein großer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter die mir ein sorgenfreies Studium ermöglichte, sowie Caro, Karin und vor allem Dieter dafür, dass sie mir in allen Lebenslagen zur Seite stehen.

## Zusammenfassung

*Einleitung:* Postoperatives Vorhofflimmern (VHF) ist eine häufige Komplikation nach Transkatheter–Aortenklappenimplantation (TAVI) und korreliert mit verlängerter Hospitalisierungsdauer, höherem Schlaganfallrisiko und erhöhter Mortalität. Die PA-TDI-Dauer ist ein neuer, einfach zu bestimmender echokardiographischer Parameter zur Vorhersage von postoperativem VHF. Ziel dieser Studie ist es, zu eruieren, ob sich die PA-TDI-Dauer bei TAVI-PatientInnen zur Vorhersage von postoperativem VHF eignet und sie mit den bisherigen Prädiktoren zu vergleichen.

*Methode:* 84 PatientInnen mit Aortenstenose, die eine Transkatheter-Aortenklappe erhielten, wurden retrospektiv eingeschlossen. Präoperativ wurden das linksatriale Volumen (LAV), der linksatriale Volumsindex (LAVI) und die PA-TDI-Dauer in der transthorakalen Echokardiographie bestimmt. Die PA-TDI-Dauer wurde als das Zeitintervall zwischen dem Beginn der P-Welle im EKG bis zur lateralen A´ Welle im Gewebedoppler der linken Vorhofwand definiert. Zur Detektion von postoperativem VHF wurden bei allen PatientInnen innerhalb der Zeiträume von einem, 3 und 6-12 Monate nach TAVI EKG-Kontrollen durchgeführt.

*Ergebnisse:* Postoperatives VHF trat in 10,7% (n=9) der PatientInnen auf. Es zeigte sich eine signifikant verlängerte PA-TDI-Dauer bei den PatientInnen die postoperativ Vorhofflimmern entwickelten im Vergleich zu PatientInnen, die einen Sinusrhythmus beibehielten ( $176 \pm 30,5$  ms vs.  $137 \pm 43,5$  ms,  $p < 0,001$ ). Der retrospektive Cut-off Wert für die PA-TDI-Dauer wurde bei 147,5 ms (Sensitivität: 66,7%, Spezifität: 68%) festgelegt und ergab einen negativ prädiktiven Wert von 94% und einen positiven prädiktiven Wert von 20%. Receiver-Operating-Characteristics-Analyse ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,779 (95% Konfidenzintervall 0,64 – 0,92) und zeigt somit, dass es sich um einen zuverlässigen Prädiktor für postoperatives VHF handelt. Die konventionellen Prädiktoren wie Alter, LAV und LAVI eigneten sich nicht zur Vorhersage von postoperativem VHF bei TAVI-PatientInnen.

*Conclusio:* Die PA-TDI-Dauer zeigte sich im Gegensatz zu konventionellen Parametern als zuverlässiger Prädiktor für postoperatives Vorhofflimmern bei TAVI-PatientInnen.

## Abstract

**Background:** Postoperative atrial fibrillation (POAF) has been shown to be a common finding after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). It is often related to adverse effects, such as prolonged hospitalization, increased stroke risk and increased mortality. PA-TDI-duration is a relatively new echocardiographic parameter to predict POAF. The aim of the present study was to evaluate the predictive power of PA-TDI-duration regarding POAF in patients undergoing TAVI and to compare PA-TDI with conventional predictors.

**Methods:** A total of 84 patients undergoing TAVI procedure for aortic valve stenosis were retrospectively enrolled. Preoperative left atrial volume (LAV), left atrial volume indexed to body surface area (LAVI) and PA-TDI-duration were obtained during transthoracic echocardiography. PA-TDI-duration was defined as the time interval from the onset of the p-wave on ECG to the peak A' wave on tissue Doppler imaging of the left atrial wall. To detect the primary outcome in terms of POAF, postoperative ECG recordings were performed in the period of 1, 3 and 6-12 months following TAVI.

**Results:** POAF occurred in 10.7 % (n=9). Patients who developed POAF showed a significantly prolonged PA-TDI-duration compared to patients who maintained sinusrhythm ( $176 \pm 30.5$  ms vs.  $137 \pm 43.5$  ms,  $p < 0,001$ ). A retrospective cut-off value was set at 147.5 ms (sensitivity: 66.7%, specificity: 68%), representing a negative predictive value of 94% and a positive predictive value of 20%. Receiver-operating-characteristics-analysis of PA-TDI revealed an area under the curve of 0,779 (95% CI 0.64 – 0.92) indicating a reliable prediction for POAF. The conventional parameters, such as age, LAV and LAVI could not be proven to predict POAF in TAVI-patients.

**Conclusions:** PA-TDI-duration is in contrast to conventional parameters a reliable predictor for postoperative atrial fibrillation in TAVI-patients.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort .....	iii
Danksagungen .....	iv
Zusammenfassung .....	v
Abstract .....	vi
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Glossar und Abkürzungen .....	x
Abbildungsverzeichnis .....	xii
Tabellenverzeichnis .....	xiii
1. Einleitung .....	1
1.1 Aortenklappenstenose .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Ätiologie .....	1
1.1.3 Pathogenese .....	2
1.1.4 Diagnostik .....	3
1.1.5 Indikation zum Aortenklappenersatz .....	4
1.2 Transkatheter Aortenklappenimplantation .....	6
1.2.1 Indikation .....	6
1.2.2 Implantation .....	6
1.3 Vorhofflimmern .....	8
1.3.1 Epidemiologie .....	9
1.3.2 Ätiologie .....	9
1.3.3 Pathogenese .....	10
1.3.4 Klinik .....	10
1.3.5 Klassifikation .....	11
1.4 Postoperatives Vorhofflimmern nach AKE und TAVI .....	12

1.4.1 Epidemiologie.....	12
1.4.2 Zusammenhang mit Mortalität, Schlaganfall und Hospitalisierungsdauer .....	14
1.4.3 Prävention .....	14
1.4.4 Therapie .....	16
1.5 Atriale Weiterleitungszeit .....	18
1.5.1 TACT bei Vorhofflimmern.....	18
1.5.2 Methoden zur Bestimmung der TACT .....	20
1.6 PA-TDI.....	21
1.6.1 PA-TDI und andere Prädiktoren für POAF .....	23
1.6.2 Alternative Methoden .....	26
2. Material und Methoden.....	27
2.1. Basischarakteristika .....	27
2.2 PA-TDI .....	27
2.3 Linksatriales Volumen (LAV) und Linksatrialer Volums-Index (LAVI) .....	28
2.4 LVEF-Messung nach Simpson .....	29
2.5 Statistik .....	30
3. Ergebnisse .....	32
3.1 Deskriptive Statistik.....	32
3.1.1 Patientenkohorte .....	32
3.1.2 Basischarakteristika der Patientenkohorte .....	33
3.1.3 Basischarakteristika Echokardiographie.....	34
3.1.4 Primäre Endpunkte.....	35
3.2 Inferentielle Statistik.....	36
3.2.1 PA-TDI .....	36
3.2.2 PQ-Dauer .....	39
3.2.3 Alter.....	40

3.2.4 LAV .....	42
3.2.5 LAVI .....	43
3.2.6 PA-TDI/LAV .....	45
3.2.7 PA-TDI/LAVI.....	46
3.2.8 Zusammenfassung der Prädiktoren .....	48
3.2.9 Korrelation von prä- und postoperativem VHF und PA-TDI-Dauer.....	51
4. Diskussion.....	53
4.1 PA-TDI als Prädiktor für POAF .....	53
4.2 PQ-Dauer als Prädiktor für POAF .....	55
4.3 Alter als Prädiktor für POAF.....	56
4.4 LAV und LAVI als Prädiktoren für POAF.....	57
4.5 PA-TDI/LAV und PA-TDI/LAVI als Prädiktoren für POAF .....	59
4.6 Korrelation von prä- und postoperativem VHF und PA-TDI-Dauer .....	60
5. Limitationen .....	61
6. Conclusio.....	62
7. Literaturverzeichnis .....	63

## Glossar und Abkürzungen

AKE	Aortenklappenersatz
AST	Aortenklappenstenose
AUC	Fläche unter der Kurve in der ROC-Analyse (engl.: „area under the curve“)
AV- Knoten	Atrioventrikular-Knoten
AV max.	maximale Aortenklappen-Flussgeschwindigkeit
CHADS2 – Score	Akronym der Risikofaktoren Herzinsuffizienz (engl.: „congestive heart failure“), <b>H</b> ypertonus, <b>A</b> lter > 75 Jahre, <b>D</b> iabetes mellitus und früherer <b>S</b> chlaganfall zur Analyse des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern
CI	Konfidenzintervall (engl.: “confidence interval”)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl.: “chronic obstructive pulmonary disease”)
COPPS - Studie	Colchizin zur Prävention des Postkardiotomie Syndromes-Studie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
Et al.	Und andere (lat.: et alii/aliae)
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction (engl.: „ejection fraction“)
Empf.	Empfehlung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	linksatrial
LAV	linksatriales Volumen

LAVI	linksatrialer Volums-Index
LV	linksventrikulär
max.	maximal
ml	Milliliter
MPG	mittlerer Druckgradient (engl.: „mean pressure gradient“)
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunden
POAF	postoperatives Vorhofflimmern (engl.: „post operative atrial fibrillation“)
PA-TDI	Zeitintervall von der P-Welle bis zur A-Welle im Gewebedoppler
PPG	maximaler Druckgradient (engl.: “peak pressure gradient”)
PV	Pulmonalvenen
ROC - Kurve	Receiver-operating-characteristics-Kurve
SA-ECG	Signal-gemitteltes EKG (engl.: “signal-averaged electrocardiogram”)
SEM	Standardfehler d. Mittelwerte (engl.: standard error of the mean)
SR	Sinusrhythmus
SVES	supraventrikuläre Extrasystole
TACT	atriale Weiterleitungszeit (engl.: “total atrial conduction time”)
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation (engl.: „transcatheter aortic valve implantation“)
TDI	Gewebedoppler (engl. „tissue doppler imaging“)
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 MEDTRONIC COREVALVE® (ONLINE VERFÜGBAR UND MODIFIZIERT NACH: HTTP://WWW.CTS.USC.EDU/CLINICALTRIALS-COREVALVE.HTML ) .....	7
ABBILDUNG 2 VORHOFFLIMMERN VS. SINUSRHYTHMUS.....	8
ABBILDUNG 3 KARDIALE ERREGUNGSLEITUNG (ONLINE VERFÜGBAR UND MODIFIZIERT NACH: HTTP://WWW.RHYTHMOLOGIE-AARGAU.CH/HERZRHYTHMUSSTOERUNGEN/INDEX.HTML.....	18
ABBILDUNG 4 ENTSTEHUNGS- UND ERHALTUNGSMECHANISMEN VON VORHOFFLIMMERN (MODIFIZIERT NACH (28)) .....	19
ABBILDUNG 5 MESSUNG DER PA-TDI .....	21
ABBILDUNG 6 VERLÄNGERTE PA-TDI DAUER VOR AUFTRETEN VON POSTOPERATIVEM VHF .....	22
ABBILDUNG 7 FLÄCHEN UND LÄNGEN ZUR BERECHNUNG DES LINKSATRIALEN VOLUMENS .....	29
ABBILDUNG 8 MESSUNG DER LVEF NACH SIMPSON .....	30
ABBILDUNG 9 GESCHLECHTSVERTEILUNG DER STUDIENKOHORTE.....	33
ABBILDUNG 10 HISTOGRAMM DER PA-TDI-MITTELWERTE .....	37
ABBILDUNG 11 PA-TDI-DAUER BEI PATIENTINNEN OHNE/MIT POSTOPERATIVEM VHF .....	37
ABBILDUNG 12 ROC-KURVE FÜR PA-TDI.....	38
ABBILDUNG 13 HISTOGRAMM DER PQ-DAUER-MITTELWERTE .....	39
ABBILDUNG 14 PQ-DAUER BEI PATIENTINNEN OHNE/MIT POSTOPERATIVEM VHF.....	40
ABBILDUNG 15 HISTOGRAMM DER ALTERS-MITTELWERTE .....	41
ABBILDUNG 16 ALTER BEI PATIENTINNEN OHNE/MIT POSTOPERATIVEM VHF .....	41
ABBILDUNG 17 HISTOGRAMM DER LAV-MITTELWERTE .....	42
ABBILDUNG 18 LAV BEI PATIENTINNEN OHNE/MIT POSTOPERATIVEM VHF .....	43
ABBILDUNG 19 HISTOGRAMM DER LAVI-MITTELWERTE .....	44
ABBILDUNG 20 LAVI BEI PATIENTINNEN OHNE/MIT POSTOPERATIVEM VHF .....	44
ABBILDUNG 21 HISTOGRAMM DER PA-TDI/LAV-MITTELWERTE .....	45
ABBILDUNG 22 PA-TDI/LAV BEI PATIENTINNEN OHNE/MIT POSTOPERATIVEM VHF .....	46
ABBILDUNG 23 HISTOGRAMM DER PA-TDI/LAVI-MITTELWERTE .....	47
ABBILDUNG 24 PA-TDI/LAVI BEI PATIENTINNEN OHNE/MIT POSTOPERATIVEM VHF .....	47
ABBILDUNG 25 ROC-KURVE FÜR PA-TDI, ALTER UND PQ-DAUER.....	48
ABBILDUNG 26 ROC-KURVE FÜR PA-TDI, LAV UND LAVI .....	49
ABBILDUNG 27 ROC-KURVE FÜR PA-TDI, PA-TDI/LAV UND PA-TDI/LAVI .....	50
ABBILDUNG 28 HÄUFIGKEITEN PRÄ- UND POSTOPERATIVES VHF.....	51
ABBILDUNG 29 HISTOGRAMM DER PA-TDI-MITTELWERTE BEI PRÄ- UND POSTOPERATIVEM VHF .....	52
ABBILDUNG 30 KORRELATION PRÄ- UND POSTOPERATIVES VHF UND PA-TDI-DAUER.....	52

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 KLASSEIFIKATION DER SCHWEREGRADE DER AORTENKLAPPENSTENOSE .....	3
TABELLE 2 INDIKATION ZUM KLAPPENERSATZ BEI AORTENKLAPPENSTENOSE .....	5
TABELLE 3 EMPFEHLUNGEN ZUR PRÄVENTION VON POSTOPERATIVEM VORHOFFLIMMERN .....	15
TABELLE 4 EMPFEHLUNGEN ZUR THERAPIE VON POSTOPERATIVEM VORHOFFLIMMERN .....	17
TABELLE 5 REFERENZWERTE FÜR LINKSATRIALE VOLUMS-PARAMETER .....	25
TABELLE 6 BASISCHARAKTERISTIKA .....	33
TABELLE 7 BASISCHARAKTERISTIKA MEDIKATION .....	34
TABELLE 8 BASISCHARAKTERISTIKA ECHOKARDIOGRAPHIE .....	34
TABELLE 9 PRIMÄRE ENDPUNKTE: RHYTHMUS, SCHRITTMACHER, MORTALITÄT .....	35
TABELLE 10 PRÄDIKTOREN FÜR POSTOPERATIVES VORHOFFLIMMERN .....	48

# 1. Einleitung

## 1.1 Aortenklappenstenose

Das Krankheitsbild Aortenklappenstenose (AST) beschreibt eine verminderte Öffnungsfläche der Aortenklappe. Die normale Klappenöffnungsfläche liegt im Bereich zwischen 2,6 – 3,5 cm<sup>2</sup>. (20)

### 1.1.1 Epidemiologie

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Klappenerkrankung in den westlichen Industriestaaten, mit einer Inzidenz von 2-9% bei den über 65-Jährigen. (1) Dazu kommt eine aufgrund der zunehmenden Lebenserwartungen steigende Tendenz der kalzifizierenden Aortenklappensklerose, welche in diesen Ländern die Hauptursache der AST darstellt. In einer Studie von Stewart et al. aus dem Jahre 1997 ist die Aortenklappensklerose bei bis zu 26% der über 65-Jährigen nachgewiesen worden. (1)

In Bezug auf die demographische Entwicklungen in Europa scheint es somit nicht verwunderlich, dass die Aortenklappenstenose in Europa bereits als dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung, nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit, rangiert. (2)

### 1.1.2 Ätiologie

Unter den Ursachen für eine stenotische Aortenklappe lassen sich angeborene und erworbene Pathologien unterscheiden.

Die häufigste erworbene Stenoseform ist die kalzifizierte Aortenklappe. Auf dem Boden einer Aortensklerose entwickelt sich durch die Kalzifizierung des Klappenringes und der Klappentaschen eine eingeschränkte Öffnungsfläche der Aortenklappe. Die individuelle Progression der Sklerose ist schwer vorherzusagen und umfasst rapide sowie sehr langsame Verläufe. (3) Im Durchschnitt kommt es zu einer Abnahme der Klappenöffnungsfläche (KÖF) von 0,1 cm<sup>2</sup> pro Jahr. Entsprechend der verringerten KÖF kommt es zu einer Zunahme des prävalvulären Druckes gegenüber dem postvalvulären. Die jährliche KÖF-Abnahme von 0,1 cm<sup>2</sup>

wird daher von einem Anstieg des mittleren Druckgradienten um 7 mmHG/Jahr begleitet. (3)

Angeborene Fehlbildungen der Aortenklappe, wie beispielsweise eine bikuspidale Klappe, neigen noch stärker zu Verkalkungen und werden daher oft schon bei jüngeren PatientInnen < 60 Jahren symptomatisch. (2, 3)

Hingegen begegnet man der postreumatischen Form der Aortenklappenstenose in Ländern mit einem modernen Gesundheitssystem inzwischen sehr selten. Dank der frühzeitigen antibiotischen Behandlung von Streptokokkeninfektionen kommt es kaum mehr zur Ausbildung dieser entzündlichen Stenoseform. (20)

### 1.1.3 Pathogenese

Die verminderte Klappenöffnungsfläche bewirkt, je nach Schweregrad der Stenose, durch den verringerten Auswurf des linken Ventrikels, eine Abnahme des Herzzeitvolumens. In den frühen Stadien kann die Auswurfleistung dadurch erhalten werden, dass sich durch eine Zunahme der Herzmuskelmasse (konzentrische Hypertrophie) die Kontraktilität des Ventrikels steigert. Aufgrund dieses Kompensationsmechanismus können die PatientInnen bis zum Erreichen einer Klappenöffnungsfläche < 0,6 mm völlig beschwerdefrei bleiben. (3)

Mit der Zeit kommt es durch die unverhältnismäßige Hypertrophie allerdings zur Einschränkung der Compliance des Muskelgewebes. Dies führt schließlich - zusätzlich zur systolischen Druckerhöhung - auch zu einem Ansteigen des diastolischen Drucks. Demzufolge entwickelt sich eine diastolische Relaxationsstörung und schließlich eine Lungenstauung. Dies macht sich als Leistungsminderung und Dyspnoe bemerkbar. (4, 20)

Im Spätstadium der Erkrankung bestehen meist eine reduzierte Auswurfleistung und eine geringe Kontraktilität aufgrund der übermäßigen Volumenbelastung des Ventrikels. Da mit dem abnehmenden Herzvolumen die Sauerstoffversorgung des Herzens und des gesamten Körpers nicht mehr gewährleistet ist, kann es zu Angina pectoris, Schwindel und Synkopen bis hin zum plötzlichen Herztod kommen. Die Schädigungen des Herzens durch diese Mechanismen und die Symptomatik, die die PatientInnen dabei verspüren, machen einen Klappenersatz in diesem Stadium erforderlich. (2)

Solange eine Aortenklappenstenose asymptomatisch bleibt, besteht selbst bei einer schweren AST ein geringes Risiko von 1% pro Jahr für einen plötzlichen Herztod.

Entwickeln die PatientInnen mit einer AST jedoch eine klinische Symptomatik (z.B. Angina pectoris oder Synkope), so verringert sich die durchschnittliche Lebenserwartung auf 2 bis 3 Jahre. (2)

#### 1.1.4 Diagnostik

Den Goldstandard zur Diagnostik einer AST stellt die transthorakale Echokardiographie dar. Mit dieser Untersuchung lässt sich sowohl die Klappenmorphologie darstellen, als auch der Schweregrad der Stenose bestimmen. Wichtigster Parameter zur Schweregradbestimmung stellt die maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe (AV max.) dar. Diese stellt den stärksten Prädiktor für das klinische Outcome dar, steht aber im Zusammenhang mit dem Flussvolumen und kann dadurch bei stark erniedrigten bzw. erhöhten Schlagvolumen den Stenosegrad unter- bzw. überschätzen. Ein weiterer hilfreicher Parameter in solchen Fällen ist die Berechnung der absoluten Klappenöffnungsfläche durch die Kontinuitätsgleichung. Zusätzlich wird meist noch der mittlere Druckgradient (MPG = engl.: „mean pressure gradient“) zur Klassifizierung verwendet. Dieser ergibt sich aus dem Druckunterschied zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta während der Systole und berechnet sich aus der mittleren Flussgeschwindigkeit und ist daher ähnlich der AV max. vom Flussvolumen abhängig. (40)

<b>Klassifikation der Schweregrade der Aortenklappenstenose (40)</b>			
	<b>AV max. (m/s)</b>	<b>MPG (mmHg)</b>	<b>Klappenöffnungsfläche (cm<sup>2</sup>)</b>
<b>Leichtgradige Aortenklappenstenose</b>	< 3,0	< 30	>1,5
<b>Mittelgradige Aortenklappenstenose</b>	3,0 – 4,0	30-50	1,5 – 1,0
<b>Schwere Aortenklappenstenose</b>	> 4,0	>50	<1,0

*Tabelle 1 Klassifikation der Schweregrade der Aortenklappenstenose (MPG = Mittlerer Druckgradient, AV max. = Max. transvalvuläre Flussgeschwindigkeit)*

### 1.1.5 Indikation zum Aortenklappenersatz

Die European Society of Cardiology (ESC) hat sich in den 2012 Leitlinien zum Management von PatientInnen mit Herzklappenerkrankungen eingehend mit der Indikationsstellung zum Aortenklappenersatz befasst. (21)

In diesen Leitlinien wird die ehestmögliche Durchführung eines Aortenklappenersatzes für symptomatische PatientInnen mit schwerer Aortenstenose empfohlen. Hingegen ist bei asymptomatischen PatientInnen die Indikation zum Klappenersatz umstritten. (21)

Zur genauen Auflistung der Indikationen zum Aortenklappenersatz siehe Tabelle 2. Man beachte dabei nachfolgende Empfehlungs- und Evidenzgradeinteilung:

Empfehlungsgrad I wird im Falle von vorhandener Evidenz und/oder eines generellen Expertenkonsens zur Effektivität einer Behandlung ausgesprochen. Empfehlungsgrad IIa wird im Falle, dass die Evidenz und/oder der Expertenkonsens eher zugunsten der Effektivität einer Behandlung ausfallen, ausgesprochen. Empfehlungsgrad IIb gilt für eine(n) weniger etablierte(n) Evidenz/Konsens zur Effektivität einer Behandlung. Empfehlungsgrad III gilt für Behandlungen die aufgrund der Evidenz oder des Expertenkonsenses keinen Nutzen darstellen und in manchen Fällen sogar schädlich sein können.

Evidenzgrad A beschreibt ein Zustandekommen der Empfehlung durch Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen. Evidenzgrad B beschreibt ein Zustandekommen der Empfehlung durch Daten aus einer einzelnen randomisierten Studie oder großen nicht-randomisierten Studien. Evidenzgrad C beschreibt ein Zustandekommen der Empfehlung durch Daten aus kleinen, retrospektiven Studien oder dem allgemeinen Expertenkonsens. (21)

Indikation zum Klappenersatz b. Aortenklappenstenose Entspr. d. ESC Guidelines für Klappenerkrankungen 2012 (21)	Empf.- grad	Evid.- grad
Aortenklappenersatz (AKE) wird empfohlen bei symptomatischen PatientInnen mit schwerer Aortenstenose (AST).	I	B
AKE wird empfohlen bei PatientInnen mit schwerer AST, die eine herzchirurgische OP (Bypass, Aorta-Ascendens-Ersatz,...) benötigen.	I	C
AKE wird empfohlen bei asymptomatischen PatientInnen mit schwerer AST und einer aufgrund der Stenose bedingten systolischen linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) < 50%.	I	C
AKE wird empfohlen bei asymptomatischen PatientInnen mit schwerer AST und pathologischem Belastungstest mit aufgrund der Stenose bedingtem Auftreten von Symptomen.	I	C
AKE soll erwogen werden bei asymptomatischen PatientInnen mit schwerer AST und pathologischem Belastungstest, die einen Blutdruckabfall unter den Ausgangswert zeigen.	IIa	C
AKE soll erwogen werden bei PatientInnen mit mittelgradiger AST, die eine herzchirurgische OP (Bypass, Aorta-Ascendens-Ersatz,...) bedürfen.	IIa	C
AKE soll erwogen werden bei symptomatischen PatientInnen mit einer schweren low flow, low gradient (<40mmHg) AST mit reduzierter LVEF & vorhandener Flussreserve.	IIa	C
AKE soll erwogen werden bei symptomatischen PatientInnen mit einer low flow, low gradient (<40mmHg) AST mit normaler LVEF nach sorgfältiger Abklärung der schweren AST.	IIa	C
AKE soll erwogen werden bei asymptomatischen PatientInnen mit normaler LVEF, normalen Belastungstest & niedrigem Operationsrisiko, wenn folgendes zutrifft: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sehr schwere AST, definiert durch eine AV max. &gt; 5,5 m/s, oder</li> <li>- Stark verkalkte Klappe und einer jährlichen Progression der AV max. ≥ 0,3 m/s</li> </ul>	IIa	C
AKE kann erwogen werden in symptomatischen PatientInnen mit schwerer low flow, low gradient AST und LV Dysfunktion ohne Flussreserve.	IIb	C
AKE kann erwogen werden bei asymptomatischen PatientInnen mit schwerer AST, normaler LVEF, normalen Belastungstest, mit niedrigem operativem Risiko, wenn ein oder mehrere der folgenden Punkte zutreffen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deutlich erhöhtes NT-proBNP, mehrmals gemessen und ohne alternativer Erklärungsmöglichkeit</li> <li>- Anstieg des MPG unter Belastung von &gt; 20 mmHg,</li> <li>- Exzessive LV Hypertrophie ohne zugrundeliegende Hypertonie</li> </ul>	IIb	C

*Tabelle 2 Indikation zum Klappenersatz bei Aortenklappenstenose*

## 1.2 Transkatheter Aortenklappenimplantation

Seit 2002 wird die TAVI (engl.: „transcatheter aortic valve implantation“) als minimalinvasive Alternative zum offenen chirurgischen Klappenersatz durchgeführt und gewinnt seitdem immer mehr an Bedeutung. Bei diesem Verfahren wird mittels Katheter eine Bioprothese aus Rinder- oder Schweineperikard, welche in ein Stentgerüst eingebettet ist, an Stelle der degenerierten Klappe platziert.

### 1.2.1 Indikation

Der chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) gilt nach wie vor als Goldstandard.

Sollten allerdings Kontraindikationen zur AKE vorliegen oder die PatientInnen aufgrund von fortgeschrittenem Alter und Komorbiditäten einem erhöhtem Operationsrisiko ausgesetzt sein, kann eine TAVI in Betracht gezogen werden. Grundsätzlich sollten TAVIs nur in jenen Kliniken durchgeführt werden, die über eine herzchirurgische Abteilung sowie über ein multidisziplinäres Expertenteam, bestehend aus Herzchirurgen und Kardiologen („heart team“) verfügen. Die Indikation zur TAVI soll durch das „heart team“ für jene PatientInne mit schwerer Aortenklappenstenose gestellt werden, welche sich aufgrund schwerer Komorbiditäten nicht für eine chirurgische AKE eignen. (22)

### 1.2.2 Implantation

Es gibt mit den retrograden transaortalen, transsubklavikulären und transfemorale Zugängen sowie dem direkten apikalen Zugang unterschiedlichste Implantationswege.

Zudem stehen verschiedene Klappensysteme zur Auswahl. Am Universitätsklinikum Graz wurden während des Studienzeitraumes hauptsächlich zwei Klappentypen verwendet. Zum einen die Edwards Sapien XT® Prothese und die Medtronic CoreValve®. Diese Klappen sind in verschiedenen Größen für einen Aortenanulus-Durchmesser von 18 bis 29 mm einsetzbar. Präinterventionell wird daher anhand der Echokardiografie der Durchmesser des Aortenanulus bestimmt. Beim chirurgischen Klappenersatz wird die neue Herzklappe in die Aortenwand eingenäht. Da dies bei den Bioprothesen, die im Rahmen der TAVI verwendet werden, nicht möglich ist, wird die Klappe etwas größer gewählt, um paravalvuläre

Insuffizienzen zu vermeiden. Trotz dieser Vorsichtsmaßnahme sind postoperative paravalvuläre Insuffizienzen häufig. (5, 20)

Im Folgenden wird die transfemorale Implantation einer Medtronic CoreValve näher beschrieben, da in der vorliegenden Studienpopulation hauptsächlich diese Art der Klappenimplantation durchgeführt worden ist.

Im Zuge dieses Verfahrens wird erst die Arteria femoralis punktiert, eine Schleuse gelegt und ein Katheter bis zum linksventrikulären Ausflusstrakt vorgeschoben. Mit einem Führungsdraht wird die stenotische Aortenklappe passiert und eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt. Während dieses Vorganges wird das Herz mit einem passageren Schrittmacher mit einer Frequenz von bis zu 230 Schlägen pro Minute stimuliert. Dadurch wird vorübergehend verhindert, dass es zu einem Auswurf der Herzkammer kommt. Dies ermöglicht die Positionierung und Entfaltung des Valvuloplastieballons, mit dem die stenotische Klappe gesprengt wird. Anschließend wird mittels Katheter die Bioprothese, welche in ein Stentgerüst eingebettet ist, bis zum Aortenannulus vorgeschoben und dort auf Höhe der degenerierten Klappe platziert. Durch die Selbstexpansion des Metall-Stents dehnt sich die zusammengefaltete Ersatzklappe zu ihrer vollen Größe aus. Die neue Herzklappe übernimmt daraufhin sofort ihre Funktion. (3, 5)

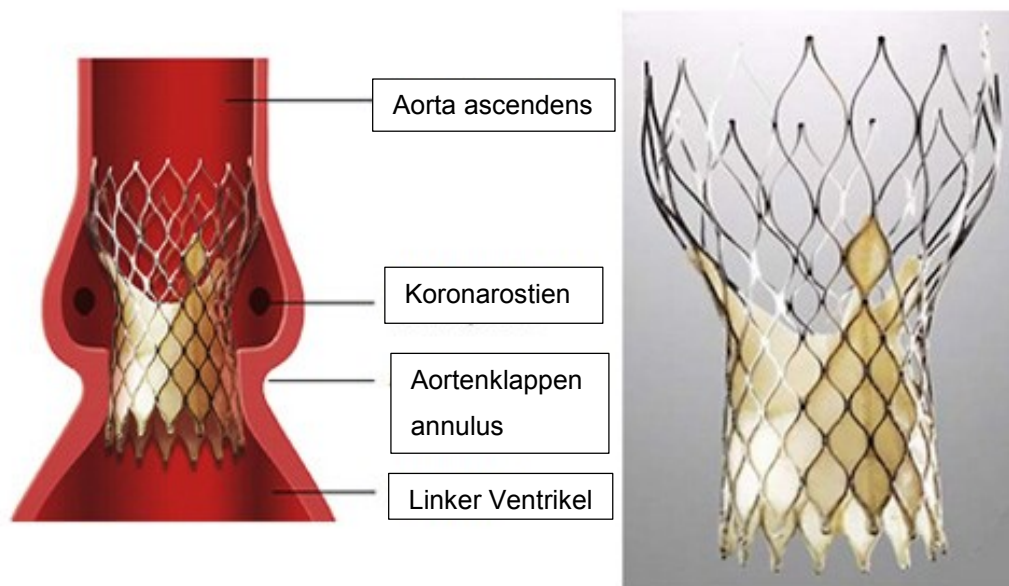


Abbildung 1 Medtronic CoreValve®

### 1.3 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) bezeichnet eine Herzrhythmusstörung, die durch folgende Charakteristika definiert ist:

1. Bei VHF zeigt sich eine absolute Arrhythmie der Herzaktionen, gekennzeichnet durch irreguläre RR-Intervalle im Oberflächen-EKG.
2. Im EKG finden sich keine eindeutig abgrenzbaren P-Wellen.
3. Sofern die elektrischen Vorhofimpulse durch das EKG erfasst werden, zeigt sich ein kurzes, variables Intervall zwischen zwei Vorhofaktivierungen. Die Frequenz der Vorhofflimmerwellen liegt dabei üblicherweise  $> 300/\text{min}$ . (22)

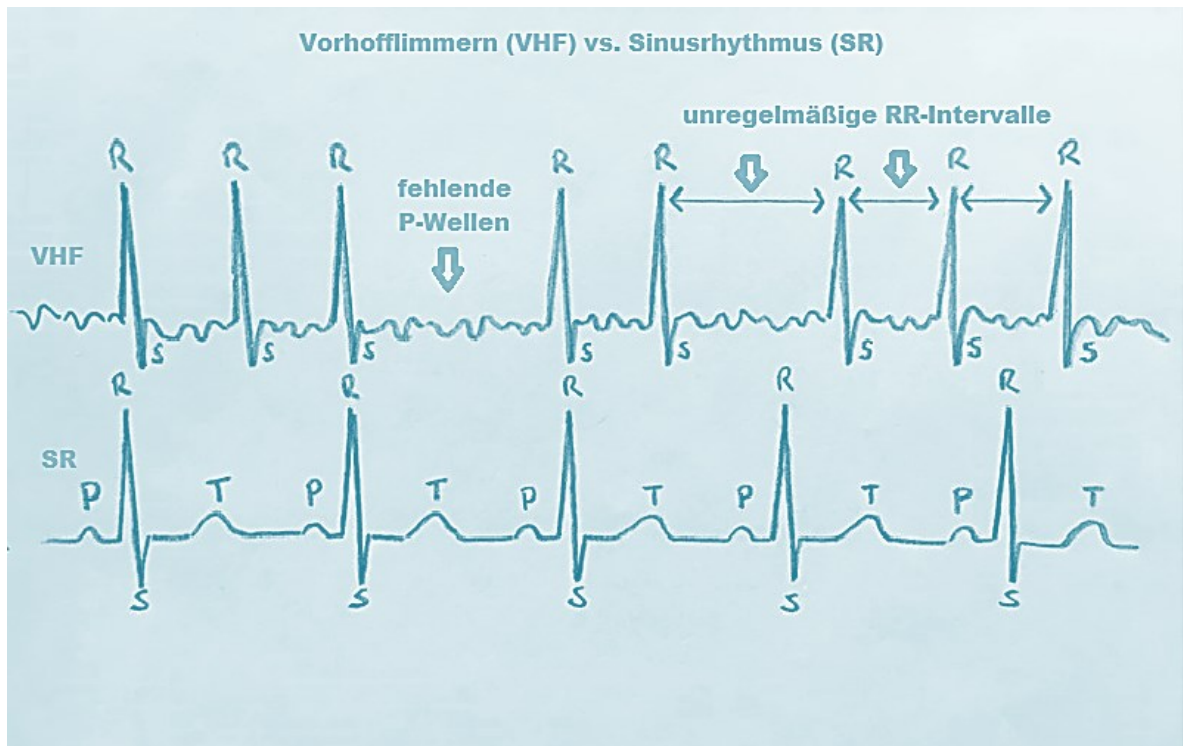


Abbildung 2 Vorhofflimmern vs. Sinusrhythmus

### 1.3.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des Vorhofflimmerns wird auf 1,5 – 2% in der Bevölkerung der westlichen Welt geschätzt und findet sich gehäuft im fortgeschrittenen Alter > 75 Jahren. (22)

In Österreich wird die Zahl der PatientInnen mit VHF auf 120.000 bis 180.000 geschätzt. Aufgrund des Häufigkeitsgipfels von VHF im Alter zwischen 75 - 85 Jahren und den aktuellen demographischen Entwicklungen in Österreich könnte sich in den nächsten 30 Jahren die Zahl der PatientInnen mit VHF verdoppeln. (23)

### 1.3.2 Ätiologie

Ein hoher Anteil der PatientInnen mit Vorhofflimmern leidet an einer organischen Erkrankung, die das VHF bedingt. Sowohl kardiale Grunderkrankungen als auch nicht-kardiale Erkrankungen können Vorhofflimmern auslösen und erhalten. (24)

Bei den kardialen Grunderkrankungen werden valvuläre und nicht-valvuläre Ursachen von VHF unterschieden. Zum valvulär bedingten VHF führen zum Beispiel die Aortenklappenstenose und die Mitralklappenstenose, die durch die Volumenbelastung des linken Vorhofs und den daraus resultierenden Umbauvorgängen im Herzmuskel die Erregungsweiterleitung beeinträchtigen. Nicht-valvuläres VHF kann durch eine Vielzahl an myokardialen Schädigungen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz (>50% bei NYHA IV), koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie, Myokarditis, Perikarditis und Herzoperationen verursacht werden. (24)

Neben diesen kardialen Erkrankungen existieren einige nicht-kardiale Faktoren, die VHF auslösen können. Dazu gehört beispielsweise langjähriger Bluthochdruck, die Schilddrüsenüberfunktion, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD), Diabetes mellitus, Lungenembolie, sowie Alkohol („holiday-heart-syndrome“) und Medikamente. (24)

Des Weiteren wird in der Literatur das Erkrankungsbild des idiopathischen VHF („lone atrial fibrillation“) beschrieben, bei dem VHF bei herzgesunden PatientInnen auftritt. (24)

### 1.3.3 Pathogenese

Die dem VHF zugrunde liegenden Mechanismen sind komplex und bei weitem noch nicht vollständig erforscht. Nach derzeitigem Wissensstand wird zum einen die Entstehung von VHF durch unterschiedliche Faktoren getriggert und zum anderen die Erkrankung durch eine konsekutive Strukturänderung der Vorhöfe („atriales Remodelling“) unterhalten.

Als eine der zu VHF führenden Ursache konnten ektope Foci im Mündungsbereich der Pulmonalvenen (PV) identifiziert werden. In einer elektrophysiologischen Studie aus dem Jahre 1998 haben Haissaguerre et al. demonstriert, dass häufige supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) zu intermittierenden Vorhofflimmern führen können. Der Ursprung dieser SVES konnte überwiegend im Mündungsbereich der Pulmonalvenen lokalisiert werden. In der Studie sind von 69 gefundenen ektope Foci 31 in der linken oberen PV, 17 in der rechten oberen PV, 11 in der linken unteren PV und 6 in der rechten unteren PV gelegen. Mit dieser bedeutenden Arbeit wurde der Grundstein für die Therapie des VHF durch die Pulmonalvenenisolation gelegt. (25)

Ein weiteres Erklärungsmodell bietet die Mikro-Reentry-Störung nach der „Multiple wavelet theory“ von Moe et al. aus dem Jahre 1964. Diese hat die Existenz mehrerer Erregungswellen im Vorhof als Basis für VHF beschrieben. Eine verringerte Leitungsgeschwindigkeit im Atrium führt dazu, dass die Erregungsfront ganz langsam im Vorhof kreist und dabei immer wieder auf erregbares Gewebe trifft (Re-Entry). Ein vergrößerter Vorhof kann zugleich mehrere Wellenfronten beherbergen. Beide Faktoren, vergrößerter Vorhof und verringerte Leitungsgeschwindigkeit, begünstigen VHF. (24, 27)

### 1.3.4 Klinik

Der Vorhof flimmert mit einer Frequenz von 350-600 pro Minute und verhindert so eine effektive Vorhofkontraktion. Dadurch wird bei gesunden PatientInnen das Herzzeitvolumen um 15% verringert, bei PatientInnen mit Linksherzinsuffizienz sogar um 40%. Durch den AV-Knoten wird nur ein Teil der Vorhofflimmerwellen an die Ventrikel weitergeleitet. Dies resultiert in einer absoluten Arrhythmie mit Frequenzen zwischen 100-150/min. Aufgrund der unregelmäßigen

Kammerkontraktionen und der unterschiedlichen diastolischen Füllungsdauer kommt es zu wechselnden Schlagvolumina. Als Konsequenz ergibt sich ein unregelmäßiger, schwankender systolischer Blutdruck und bei zunehmender Tachyarrhythmie ein vermindertes Herzzeitvolumen. Dies führt zu vielfältigen Symptomen wie Schwäche, Atemnot, Müdigkeit und Synkopen. Die hohen Vorhoffrequenzen nehmen viele PatientInnen als Palpationen wahr. Oft wird das Auftreten von Vorhofflimmern jedoch auch überhaupt nicht bemerkt. (24)

### 1.3.5 Klassifikation

Vorhofflimmern ist eine fortschreitende Erkrankung und lässt sich demzufolge in fünf Stadien einteilen:

Erstmanifestation: Darunter fällt jedes erstmalige Auftreten von VHF, unabhängig von Dauer und Ausprägung.

Paroxysmales VHF: Diese anfallsartigen Episoden der Krankheit können bis zu sieben Tage dauern, sistieren in der Regel jedoch spontan und innerhalb von < 48 Stunden. Dauert die Episode von VHF > 48 Stunden, ist eine Spontankonversion in den Sinusrhythmus unwahrscheinlich und eine Antikoagulation sollte in Betracht gezogen werden.

Persistierendes Vorhofflimmern: Dabei handelt es sich um VHF, das bereits länger als 7 Tage vorliegt und/oder durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion konvertiert werden kann.

Langanhaltend persistierendes VHF: liegt vor, wenn das VHF bereits seit über ein Jahr besteht und einer rhythmuserhaltenden Therapie zugeführt wird.

Permanentes VHF: bezeichnet eine langjährige Form von VHF, bei der keine rhythmuserhaltenden Maßnahmen mehr durchgeführt werden. (22)

## 1.4 Postoperatives Vorhofflimmern nach AKE und TAVI

Als postoperatives Vorhofflimmern (engl. „postoperative atrial fibrillation“ = POAF) wird das Auftreten von VHF nach einer Operation und bei PatientInnen mit keiner bekannten Vorgeschichte hinsichtlich VHF bezeichnet. Eine genaue Definition des Begriffs, vor allem hinsichtlich der Dauer des neuauftretenden Vorhofflimmerns, gibt es allerdings bisher nicht. Das Valve Academic Research Consortium hat daher vorgeschlagen, POAF als im Rahmen der Hospitalisierung neuauftretendes VHF mit einer Mindestdauer von 30 Sekunden am Rhythmus-Streifen bzw. 12-Kanal-EKG zu definieren. (13)

### 1.4.1 Epidemiologie

Präoperatives Auftreten von VHF ist in der Patientenpopulation, die sich einer AKE oder TAVI unterzieht, aufgrund des hohen Alters und der vielen kardialen Vorerkrankungen relativ häufig. Die Prävalenz von VHF vor AKE wird mit 7% bis 43% angegeben und jene vor TAVI mit 22% bis 41%. (14)

Postoperativ liegt die Inzidenz von VHF bei einer AKE zwischen 31% bis 64% und nach TAVI bei 4% bis 32%. (14)

Es wird vermutet, dass die weniger invasive Implantationsmethode der TAVI die Ursache für das seltenere Auftreten von POAF ist. Beim chirurgischen Klappenersatz wird angenommen, dass durch das mechanische Trauma, vor allem des rechten Vorhofs im Rahmen der venösen Kanülierung für die Herz-Lungen-Maschine, eine postoperative Entzündung ausgelöst wird, die eine Prädisposition dieser PatientInnen für POAF hervorruft. (14)

Auch die Art des Zugangsweges im Rahmen der TAVI spielt bezüglich der postinterventionellen Häufigkeit von VHF eine Rolle. Beim transapikalen TAVI-Zugang wird mit einer Inzidenz von 38% - 65% ein häufigeres Auftreten von POAF beobachtet als beim transfemorale Zugang, bei dem POAF nur in 0%-16% festgestellt werden konnte. (15,16)

Zudem gibt es Hypothesen dazu, ob die bei der TAVI verwendeten unterschiedlichen Klappensysteme (Medtronic CoreValve® bzw. Edwards Sapien XT®) und deren unterschiedliche Implantationsmethoden zu einer

unterschiedlichen Inzidenz von POAF führen können. Bisher gibt es allerdings keine Studien, die diese beiden Prothesenarten mit dem Eintreten von POAF vergleichen. (14)

Die Herangehensweisen der einzelnen Studien, die sich mit postoperativem VHF beschäftigen, weichen ebenfalls stark voneinander ab. So ist die Dauer des postoperativen Monitorings von Studie zu Studie unterschiedlich. Meist wird das Monitoring vom Zeitpunkt der Intervention bis zum dritten oder siebenten postoperativen Tag durchgeführt. Andere Studien hingegen wenden ein durchgehendes Monitoring während der gesamten Hospitalisierungsphase der PatientInnen an. (14)

Generell besteht das Risiko, das postoperative Auftreten von VHF zu überschätzen. Da Vorhofflimmerepisoden in vielen Fällen asymptomatisch vonstattengehen und bei den wenigsten PatientInnen präoperativ ein länger andauerndes Monitoring durchgeführt wird, finden sich viele PatientInnen, die schon präoperativ kurze VHF-Phasen durchlebt haben, diese jedoch nie aufgezeichnet worden sind und somit nicht in ihrer medizinischen Vorgeschichte aufscheinen. Zukünftige Studien, die sich dieser Fehlerquelle entledigen, könnten demnach auf völlig andere Häufigkeiten an postoperativem VHF stoßen. (14)

In einer Studie von Amat-Santos et al. aus dem Jahr 2012 ist darauf hingewiesen worden, dass POAF in 41% innerhalb von 24 Stunden, 22% im Zeitraum 24 – 48 Stunden, 18% während der 48. – 72. Stunde und 18% erst über 72 Stunden nach TAVI aufgezeichnet werden konnte. Zugleich konnte bei Amat-Santos et al. gezeigt werden, dass ein Drittel der POAF-Episoden nach TAVI nur für maximal eine Stunde angehalten haben. (15) Eine andere Studie von Motloch et al. hat hingegen eine mittlere POAF-Dauer von 10 Stunden für die ersten drei postoperativen Tage nach TAVI beschrieben. (16)

Die meisten Studien über POAF wenden die Telemetrie nur für die ersten postoperativen Tage an. Aus diesem Grund herrscht noch Unwissenheit über die Entwicklung von POAF im längerfristigen Zeitraum nach TAVI, und eine optimale Dauer für das Monitoring zum POAF-Screening konnte bisher nicht festgelegt werden.

#### 1.4.2 Zusammenhang mit Mortalität, Schlaganfall und Hospitalisierungsdauer

Zahlreiche Studien haben einen Zusammenhang zwischen POAF und dem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen bei TAVI-PatientInnen beschrieben. Stortecky et al. haben beispielsweise eine erhöhte Mortalität der POAF-PatientInnen im ersten Jahr nach dem Eingriff gezeigt. Konkret sind 31% der PatientInnen mit POAF innerhalb eines Jahres verstorben, wohingegen in der Vergleichsgruppe der PatientInnen ohne POAF die 1-Jahres-Mortalität bei 14% gelegen ist. Dabei ist die Mortalität bei POAF-PatientInnen unabhängig davon gestiegen, ob es sich um paroxysmales, persistierendes oder permanentes VHF handelte. (17)

Darüber hinaus wird ein gehäuftes Vorkommen von postoperativen Schlaganfällen bei POAF-PatientInnen beschrieben. Amat-Santos et al. haben mit ihrer Studie darauf aufmerksam gemacht, dass PatientInnen die POAF entwickelten, in 14% einen Schlaganfall erlitten haben, im Gegensatz zu 3% der PatientInnen ohne postoperativem VHF. (15)

Im Zusammenhang mit diesen Komplikationen, die die Gesundheit der POAF-PatientInnen beeinträchtigen, konnte berichtet werden, dass die Dauer des Krankenaufenthaltes der POAF-PatientInnen deutlich länger ist. Ein Review mit TAVI-PatientInnen hat von einer durchschnittlichen Hospitalisierungsdauer von 9 Tagen für PatientInnen mit POAF vs. 6 Tage bei PatientInnen mit Sinusrhythmus berichtet. (14)

Damit wird deutlich, dass es sich hier um eine ernstzunehmende Erkrankung handelt, die im Sinne des Patientenwohles eine effektive Prävention dringend notwendig macht.

#### 1.4.3 Prävention

Betablocker sind die am häufigsten eingesetzten prä- und postoperativen Pharmazeutika und somit in ihrer prophylaktischen Wirkung auf das postoperative Eintreten von POAF der am besten untersuchte Wirkstoff. Daraus ergibt sich eine deutliche Empfehlung der Deutschen Gesellschaft der Kardiologie für Betablocker zur Prävention von POAF.

Zu den Empfehlungen zur Prävention von postoperativem Vorhofflimmern siehe Tabelle 3. (Notabene: Für die aufgeführten Empfehlungs- und Evidenzgrade gelten dieselben Definitionen wie in Tabelle 2)

Empfehlungen zur Prävention von postoperativem Vorhofflimmern	Empf.-grad	Evidenzgrad
Entsprechend d. Deutschen Gesellschaft f. Kardiologie (22)		
Orale Betablocker werden bei fehlenden Kontraindikationen empfohlen, um nach herzchirurgischen Eingriffen postoperatives VHF zu verhindern.	I	A
Eine bestehende Betablockertherapie (oder andere orale Antiarrhythmika zur VHF-Therapie) sollte bis zum Tag der Operation beibehalten werden.	I	B
Die präoperative Gabe von Amiodaron kann als prophylaktische Therapie bei PatientInnen mit hohem Risiko für postoperatives VHF erwogen werden.	IIa	A
Sotalol kann zur Prävention von VHF nach herzchirurgischen Eingriffen eingesetzt werden, geht aber mit einem Risiko für Proarrhythmie einher.	IIb	A

*Tabelle 3 Empfehlungen zur Prävention von postoperativem Vorhofflimmern*

Die 2014 Leitlinie der American Heart Association/ American College of Cardiology/ Heart Rhythm Society erwähnt ebenfalls die präoperative Gabe von Amiodaron (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad A) und Sotalol (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad B) als Prophylaxe bei PatientInnen mit hohem Risiko für postoperatives VHF. (18) Dies wird durch eine Meta-Analyse von Crystal et al. gestützt, die beschreibt, dass die Gabe von Amiodaron, Sotalol und Betablockern die Häufigkeit von POAF nach herzchirurgischen Eingriffen mit ähnlicher Effektivität reduzieren können. Eine geringfügige Überlegenheit schreiben Crystal et al. dabei dem Sotalol gegenüber den herkömmlichen Betablockern zu, wobei die proarrhythmischen Nebenwirkungen des Sotalols diese Überlegenheit wieder in Frage stellen. Amiodaron hingegen sehen die Autoren als gute Alternative zu Betablockern bei Kontraindikation gegen diese Substanzklasse. (19)

Ebenfalls suggeriert wird in der 2014 Leitlinie der American Heart Association/ American College of Cardiology/ Heart Rhythm Society eine postoperative

Verabreichung von Colchizin (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad B) zur Reduktion von POAF nach herzchirurgischen Eingriffen. Dies basiert auf den Ergebnissen einer Substudie der COPPS (Colchizin zur Prävention des Postkardiotomie Syndromes) welche gezeigt hat, dass unter Colchizin-Therapie POAF mit 12% seltener aufgetreten ist, als in der Vergleichsgruppe ohne Colchizin (22%). (18)

Weiters wird die prophylaktische Wirkung einer präoperativen Statin-Therapie diskutiert. In einer Meta-Analyse von PatientInnen bei denen eine koronare Revaskularisation durchgeführt wurde, hat sich ein selteneres Auftreten von POAF in der Gruppe mit Statin-Therapie zur Gruppe ohne Statin-Therapie gezeigt. Aufgrund fehlender Studien zu einem PatientInnenkollektiv mit herzchirurgischen Operationen finden sich derzeit noch keine Empfehlungen für eine Statintherapie als POAF-Prophylaxe. (18)

Um diese Strategien zur Prophylaxe von POAF zielgerichtet einsetzen zu können, wird daher dringend eine zuverlässige Methode benötigt, um HochrisikopatientInnen aus dem PatientInnenkollektiv der Herzchirurgie zu filtern.

#### 1.4.4 Therapie

Entsprechend der Leitlinien für das Management von Vorhofflimmer - herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - wird eine Antikoagulation bei postoperativen VHF, welches länger als 48 Stunden besteht, empfohlen, sofern keine Kontraindikationen bestehen. (22)

Zur Empfehlung zur Therapie von postoperativem Vorhofflimmern siehe Tabelle 4. (Notabene: Für die aufgeführten Empfehlungs- und Evidenzgrade gelten dieselben Definitionen wie bei Tabelle 2)

TAVI wird insbesondere bei jenen PatientInnen durchgeführt, die ein hohes operatives Risiko und mehrere Komorbiditäten aufweisen. Dies äußert sich auch in einem hohen Risiko für Thromboembolien, sofern sich bei diesen PatientInnen POAF postprozedural entwickelt. Es hat sich gezeigt, dass der/die durchschnittliche TAVI-PatientIn einen CHADS2-Score von 3 aufweist. (15) Dieser Score dient zur Evaluation, ob PatientInnen mit VHF eine Antikoagulation erhalten sollten oder nicht. Ab einem Wert von 2 ist eine Antikoagulation empfohlen.

Amat-Santos et al. haben in ihrer Studie beobachtet, dass bei 4 von 10 POAF-PatientInnen ohne Antikoagulation Thromboembolie-assoziierte Komplikationen im postoperativen Zeitraum von 30 Tagen aufgetreten sind. Bei diesen PatientInnen ist aufgrund eines hohen Blutungsrisikos oder einer kurzen VHF-Episode < 12 Stunden keine Antikoagulation begonnen worden. (15)

Empfehlungen zur Therapie von postoperativem Vorhofflimmern	Empf.- Grad	Evidenz- grad
Entsprechend d. Deutschen Gesellschaft f. Kardiologie (22)		
Eine frequenzkontrollierende Behandlung wird bei postoperativem VHF ohne hämodynamische Instabilität empfohlen.	I	B
Eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus durch elektrische Kardioversion wird bei postoperativem VHF und hämodynamischer Instabilität empfohlen.	I	C
Bei fehlenden Kontraindikationen sollte eine antithrombotische Medikation/Antikoagulation bei postoperativem VHF erwogen werden, wenn das VHF für mehr als 48 Stunden anhält.	Ila	A
Nach erfolgreicher Wiederherstellung des Sinusrhythmus sollte die Antikoagulation für mind. 4 Wochen erwogen werden. Wenn Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen vorliegen, sollte eine verlängerte Antikoagulation erwogen werden.	Ila	B
Eine antiarrhythmische Therapie sollte zum Erhalt des Sinusrhythmus erwogen werden, wenn postoperatives VHF persistiert oder rezidiert.	Ila	C

Tabelle 4 Empfehlungen zur Therapie von postoperativem Vorhofflimmern

## 1.5 Atriale Weiterleitungszeit

Die atriale Weiterleitungszeit (engl. „total atrial conduction time“ = TACT) ist definiert als die Zeit vom Beginn der Depolarisation des atrialen Myokards, die meist vom Sinusknoten ausgeht, bis hin zur elektrischen Erregung der linken lateralen Vorhofwand, welche üblicherweise der zuletzt erregte Anteil des Vorhofs ist. (6)

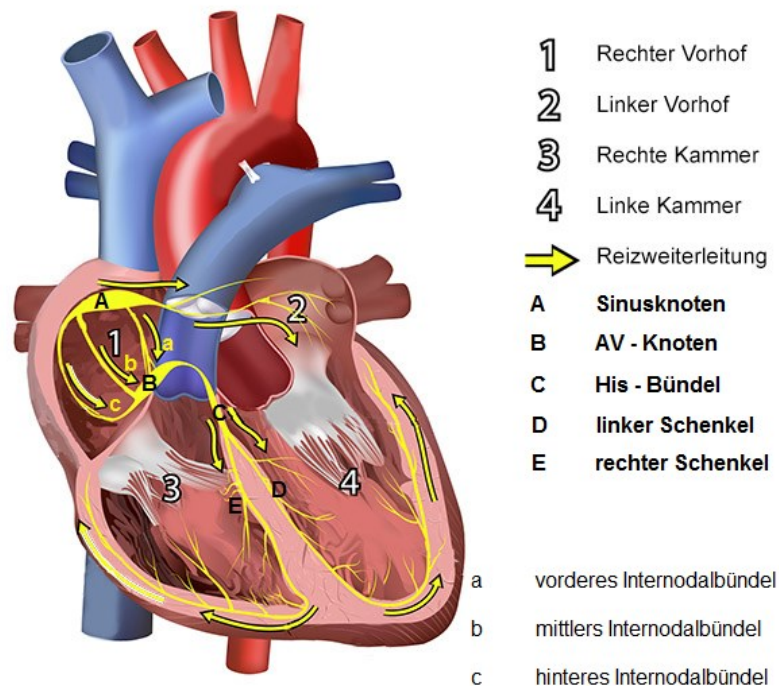


Abbildung 3 Kardiale Erregungsleitung

### 1.5.1 TACT bei Vorhofflimmern

Wie bereits in Kapitel 1.3.4 beschrieben, wird VHF durch unterschiedliche Faktoren getriggert und durch eine konsekutive Strukturänderung der Vorhöfe („atriales Remodelling“) unterhalten.

Zahlreiche strukturelle und funktionelle kardiale Erkrankungen verursachen oder reflektieren die strukturellen Umbauvorgänge der Vorhöfe. Dadurch beeinflussen sie die atriale Weiterleitungszeit direkt oder indirekt. (7)

Atriale Dilatation und atriale Fibrose sind die beiden Hauptfaktoren dieser Umbauvorgänge, welche die atriale Weiterleitungszeit (TACT) verzögern und damit das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen. (6)

Somit zeigt sich, dass die atriale Weiterleitungszeit (TACT), als Parameter aller Umbauvorgänge im Vorhof, eine wichtige Kenngröße zur Vorhersage der Entwicklung von VHF darstellt.

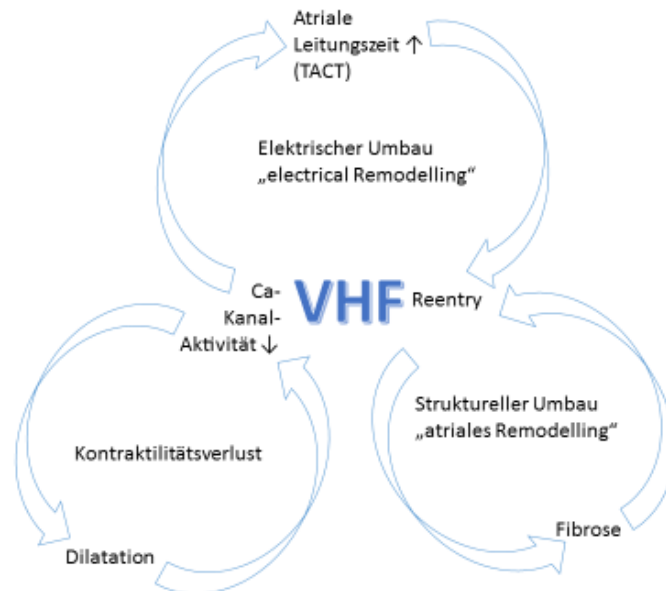


Abbildung 4 Entstehungs- und Erhaltungsmechanismen von Vorhofflimmern

Abbildung 4 zeigt vereinfacht dargestellt die Zusammenhänge der Entstehungs- und Erhaltungsmechanismen von Vorhofflimmern. Beim Auftreten von VHF kommt es zu einem elektrischen und strukturellen Umbau des Vorhofes sowie zum Kontraktilitätsverlust. Abbildung 4 verdeutlicht, dass sich die einzelnen Mechanismen gegenseitig beeinflussen. Bereits 1995 ist durch Studien am Tiermodell gezeigt worden, dass der elektrische Umbau bereits innerhalb weniger Tage nach dem Auftreten von VHF stattfindet. Der strukturelle Umbau hingegen passiert über einen längeren Zeitraum (Monate bis Jahre) und wird zudem durch zugrunde liegende kardiale Erkrankungen beeinflusst. Zahlreiche nachfolgende Studien haben festgestellt, dass die während der Vorhofflimmerphasen verringerte Aktivität von Kalzium-Kanälen, der Auslöser für den elektrischen Umbau ist. Durch die verminderte zytosolische Kalziumkonzentration kommt es zu einer Verkürzung des atrialen Aktionspotenziales, welches die Entstehung von wiederkehrenden Erregungsfronten („Reentry“), als Grundlage des Vorhofflimmerns, erleichtert.

Darauf basiert die These, dass Vorhofflimmern, sobald es auftritt, sich selbst erhält.  
(28)

### 1.5.2 Methoden zur Bestimmung der TACT

Bereits 1981 ist von Buxton et al. in einer Studie gezeigt worden, dass die einfachste Methode, um die TACT zu bestimmen, die Messung der Dauer der P-Welle im EKG darstellt. (12) Basierend auf dieser Erkenntnis ist das „Signalaveraged-Electrocardiogramm“ (SA-ECG) entwickelt worden. Das SA-ECG stellt eine verbesserte Methode dar, bei der aus multiplen aufgezeichneten P-Wellen die Mittelwerte berechnet werden und so eine genauere Bestimmung möglich ist, als mit einer einzelnen P-Wellendauer.

Ein weiteres Vorgehen zur Berechnung der TACT ist die elektrophysiologische Untersuchung, bei der mehrere Stimulations- und Ableitungselektroden im Herzen platziert werden und anhand dieser die Reizleitungsgeschwindigkeiten im Vorhof bestimmt werden können.

2005 ist von Merckx et al. (6) mit der Messung der PA-TDI in der TTE eine neue, nichtinvasive Methode zur Messung der TACT vorgestellt worden.

## 1.6 PA-TDI

Die PA-TDI beschreibt das Zeitintervall vom Beginn der P-Welle in der zweiten Ableitung des Oberflächen-EKGs bis zur Spitze der lateralen A-Welle im Gewebedoppler der linkslateralen Vorhofwand oberhalb des Mitralringes. Es empfiehlt sich, die PA-TDI in drei Herzzyklen zu messen und daraus einen Mittelwert zu berechnen.

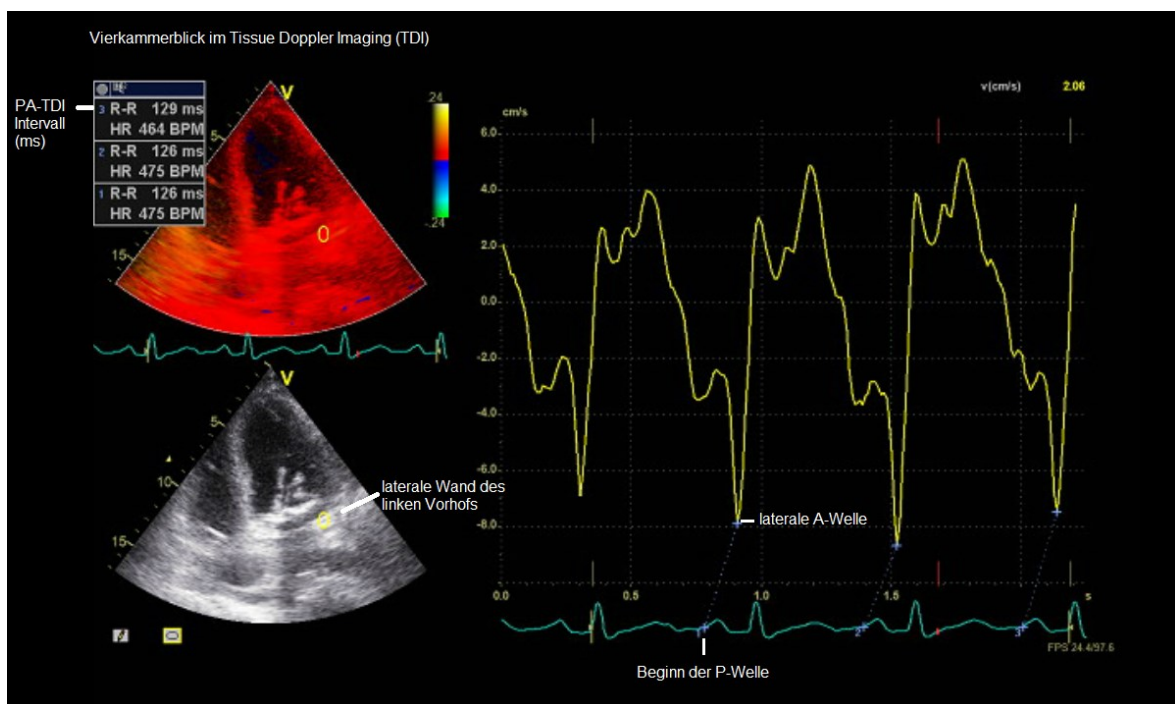


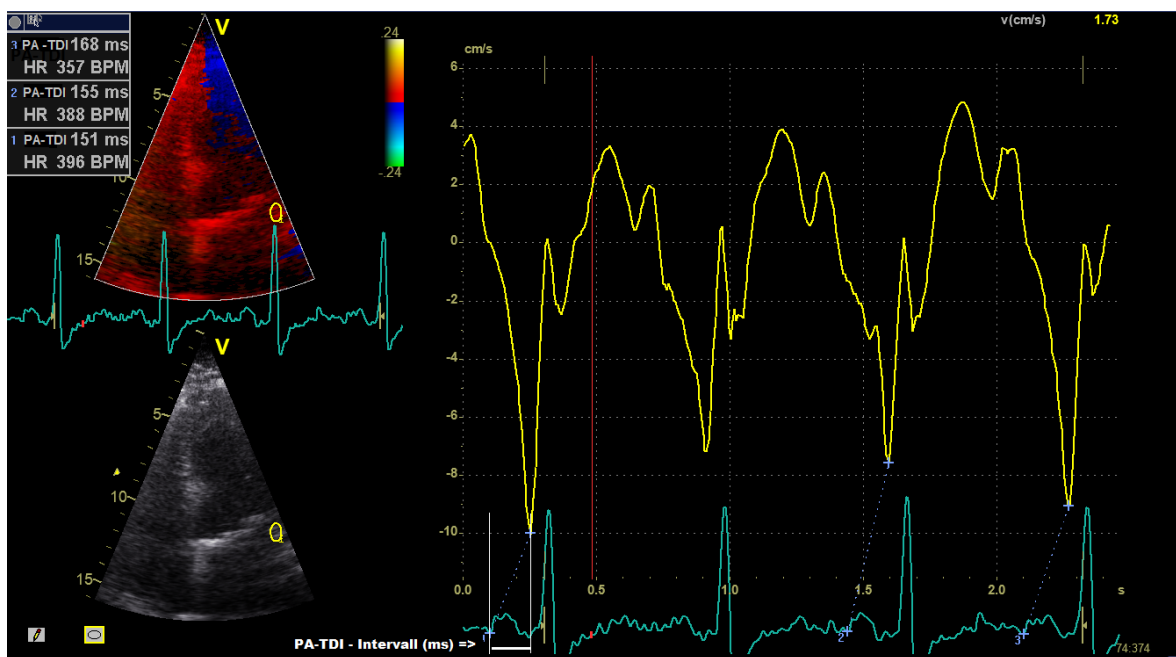
Abbildung 5 Messung der PA-TDI

In einer wegweisenden Arbeit aus dem Jahre 2005 von Merckx et al. (6) ist diese neuartige Methode, um die TACT „total atrial conduction time“ zu bestimmen, erstmals beschrieben worden.

Bis zu diesem Zeitpunkt ist üblicherweise das SA-EKG „signal-averaged electrocardiogram“ zur Prädiktion für das Auftreten von Vorhofflimmern angewendet worden. Bei dieser Methode wird die Dauer der P-Welle im Oberflächen EKG mithilfe eines speziellen Computerprogrammes ausgewertet. Dies stellt jedoch ein sehr aufwändiges Verfahren dar und beansprucht laut Berechnungen von Merckx

et al. einen Zeitaufwand von  $20 \pm 5$  Minuten. Vermutlich aus diesem Grund und wegen der benötigten speziellen Software, hat sich das SA-ECG im klinischen Alltag bisher nicht als Standard zur Risikostratifizierung von Vorhofflimmern durchsetzen können. (6)

Die PA-TDI hingegen eignet sich infolge der einfachen Handhabung und schnellen Durchführung gut als Prädiktor für VHF im klinischen Setting. Benötigt werden dazu nur der Gewebedoppler im Rahmen der Routineechokardiographie und die simultane Ableitung des Oberflächen-EKGs



*Abbildung 6 Verlängerte PA-TDI Dauer vor Auftreten von postoperativem VHF*

Es hat sich in der Studie von Merckx et al. (6) gezeigt, dass die PA-TDI Messung ein etwas längeres Zeitintervall für die TACT vorhersagt als das SA-ECG. Dies beruht vermutlich darauf, dass das PA-TDI Intervall sowohl die Zeit für die Ausbreitung des Erregungsimpulses im Vorhof, als auch die Zeit der elektromechanischen Kopplung im linken Vorhof beinhaltet. Da das Intervall der elektromechanischen Kopplung konstant zu sein scheint, wird die Aussagekraft der PA-TDI aber nicht beeinflusst.

In weiterer Folge haben Merckx et al. (6) bewiesen, dass die PA-TDI-Messung in signifikanter Korrelation mit dem bisher verwendeten SA-ECG Modell steht. Die Autoren weisen darauf hin, dass sich die PA-TDI ebenso gut wie das SA-ECG zur

Vorhersage des Vorhofflimmerns eignet und zudem einfacher und schneller durchzuführen ist. Für die Bestimmung der TACT mittels PA-TDI wird ein zusätzlicher Zeitaufwand von  $1 \pm 0,5$  Minuten zu einer echokardiographischen Standarduntersuchung angegeben.

#### 1.6.1 PA-TDI und andere Prädiktoren für POAF

In den letzten zwei Jahrzehnten sind viele Studien zu klinischen und echokardiographischen Parametern sowie Komorbiditäten und operativen Charakteristika als Prädiktoren für postoperatives Vorhofflimmern publiziert worden. Jedoch haben sich all diese Faktoren durch die Studien hindurch nicht als beständig erwiesen. Einzige Ausnahme stellt das fortgeschrittene Lebensalter der PatientInnen dar, welches ein zuverlässiger Prädiktor für postoperatives Vorhofflimmern zu sein scheint. (30)

So ist beispielsweise in der Studie von Weijs et al. (7) aus dem Jahre 2011 analysiert worden, welche Erkrankungen der Verlängerung der TACT zugrunde liegen. Die PA-TDI als Äquivalent der TACT ist bei allen PatientInnen gemessen worden und in einer multivariaten linearen Regressionsanalyse sind klinische und echokardiographische Parameter von 522 PatientInnen, die an verschiedensten kardialen Erkrankungen gelitten haben (darunter auch VHF in 273 PatientInnen) in Relation mit der PA-TDI gesetzt worden. Dabei hat sich gezeigt, dass folgende klinische Charakteristika unabhängig mit einer verlängerten PA-TDI ( $\geq 157$  ms) korrelieren: VHF in der Vorgeschichte ( $p < 0.001$ ), arterieller Hypertonus ( $p < 0.01$ ), klinisch relevante Klappenerkrankung ( $p < 0.03$ ), Alter ( $p < 0.001$ ) und BMI ( $p < 0.026$ ). Von den echokardiographischen Charakteristika korrelieren der Aortendurchmesser ( $p < 0.009$ ), die linksatrialen Dimensionen ( $p < 0.001$ ), die E-Wellen-Dezelerationszeit über der Mitralklappe ( $p < 0.001$ ), die Aorteninsuffizienz ( $p < 0.008$ ) und die Mitralinsuffizienz ( $p < 0.003$ ) unabhängig mit einer verlängerten PA-TDI.

#### Klinische und echokardiographische Parameter:

Die klinischen Parameter wie arterieller Hypertonus, Klappenerkrankungen und Alter führen über eine Vielzahl von Mechanismen zur Schädigung des Herzens. Gemeinsame Endstrecken bilden dabei wiederum die Dilatation der Vorhöfe und die atriale Fibrosierung.

Der beschriebene Zusammenhang zwischen BMI und verlängerter PA-TDI könnte durch eine Studie von Babcock et al. erklärt werden, welche dokumentiert, dass bei adipösen PatientInnen perikardiales Fett die atriale Leitungsgeschwindigkeit herabsetzt. (9)

Die echokardiographischen Parameter suggerieren, dass vor allem eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion und erhöhte linksatriale Druckverhältnisse einen Hinweis für das Auftreten von VHF liefern könnten. (7)

Der Zusammenhang von arteriellem Hypertonus und postoperativem VHF bestätigt sich durch eine Studie von Fuenmayor et al. (10) aus dem Jahr 2005. In dieser Studie hat sich eine Verkürzung der TACT nach Kontrolle des Blutdrucks bei hypertensiven PatientInnen mit linksventrikulärer Hypertrophie gezeigt. Dies verdeutlicht die mögliche präventive Wirkung von POAF durch eine intensiviertere Therapie der Risikofaktoren.

Prävention & adäquate Therapie der zugrundeliegenden Krankheiten, wie Hypertonus, diastolische Dysfunktion und Adipositas könnten dementsprechend zu einer Normalisierung der TACT führen und damit das Auftreten von VHF verhindern. (7)

#### Linksatriales Volumen (LAV) und linksatrialer Volums-Index (LAVI):

Die atriale Dilatation ist, wie bereits beschrieben, ein wichtiger Mechanismus in der Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF. Sie lässt sich mithilfe des echokardiographisch ermittelten Volumens der Vorhöfe quantifizieren. Dabei wird das linksatriale Volumen (LAV) mittels der biplanen Flächen-Längen-Formel berechnet. Ein erhöhtes linksatriales Volumen ist assoziiert mit einem erhöhten ventrikulären Füllungsdruck und einer diastolischen Dysfunktion. (Siehe Tabelle 5 zu den Referenzwerten für die linksatrialen Volums-Parameter LAV und LAVI). Tsang et al. haben in einer Studie demonstriert, dass ein erhöhter LAV-Index mit dem Auftreten von VHF und weiteren kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist. (33)

Referenzwerte für linksatriale Volums-Parameter (modifiziert nach (32))								
	Frauen				Männer			
	Normwert	Leichtgradig erhöht	Mittelgradig erhöht	Hochgradig erhöht	Normwert	Leichtgradig erhöht	Mittelgradig erhöht	Hochgradig erhöht
<b>LAV (cm<sup>3</sup>)</b>	22 – 52	53 - 62	63 - 72	≥ 73	18 - 58	59 – 68	69 - 78	≥ 79
<b>LAVI (cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	22 ± 6	29 - 33	34 - 39	≥ 40	22 ± 6	29 – 33	34 - 39	≥ 40

*Tabelle 5 Referenzwerte für linksatriale Volums-Parameter*

### Atriale Fibrose:

Die atriale Fibrose wiederum kann mittels histologischer Färbung von Gewebeproben aus den Vorhöfen quantifiziert werden. Dies ist 2013 in einer Studie von Müller et al. (34) nachgewiesen worden. Dabei sind Gewebeproben von PatientInnen während eines herzchirurgischen Eingriffes gewonnen worden und der Fibrosegrad mit dem Auftreten von postoperativem VHF korreliert worden. Es hat sich dabei gezeigt, dass ein hoher Fibrosegrad ein Risikofaktor für POAF ist und mit einer verlängerten TACT einhergeht. Ebenfalls mit dieser Fragestellung, haben sich Daccarett et al. (8) befasst, die bei PatientInnen mit stattgehabten Schlaganfall mittels MRT den Fibrosegrad der Vorhöfe bestimmt haben. Dabei hat sich gezeigt, dass PatientInnen mit einem höheren CHADS2- Score, welcher zusätzlich zum Schlaganfall die klinischen Eckpunkte Herzinsuffizienz, Hypertonus, Alter > 75 Jahre und Diabetes mellitus umfasst, einen höheren Fibrosegrad aufweisen als PatientInnen ohne diesen Erkrankungen.

## 1.6.2 Alternative Methoden

### P-A-(mv) - Intervall

Fuenmayor et al. (11) haben in einer vorhergehenden Publikation aus dem Jahre 2002 eine Technik zur echokardiographischen Bestimmung der TACT beschrieben. Dabei wird das Zeitintervall vom Beginn der P-Welle im EKG bis zum Beginn der A-Welle, die mittels Echo-Doppler *über der Mitralklappe* (P-A-(mv)-Intervall) gemessen. Zusätzlich wird das PA-mv-Intervall korrigiert durch Korrelation mit der Herzfrequenz.

In dieser Arbeit von Fuenmayor et al. (11) wird eine Relation der PA-mv zur elektrophysiologisch bestimmten TACT bewiesen. Jedoch unterschätzt diese Technik die TACT tendenziell, da die zuletzt stattfindende Depolarisierung im Vorhof im Sinusrhythmus in der linkslateralen Wand lokalisiert ist. Basierend auf dieser Arbeit konnten Merckx et al. die PA-TDI - Methode entwickeln.

### Atriale elektromechanische Bildgebung („Imaging“) AEMI:

Diese Methode ist 2007 von Roshanali et al. (39) publiziert worden. Sie ähnelt stark der PA-TDI, misst jedoch nur das Intervall vom Beginn der P-Welle im EKG bis zum *Beginn* (anstatt der *Spitze*) der A-Welle der linkslateralen Vorhofwand.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Basischarakteristika

In die Studie sind alle PatientInnen eingeschlossen worden, die sich im Zeitraum von April 2011 bis März 2015 einer elektiven Transkatheter-Aortenklappenimplantation an der Klinischen Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universität Graz unterzogen haben. Alle PatientInnen haben eine Einverständniserklärung unterzeichnet und die Studie ist von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt worden.

Präoperativ sind bei allen PatientInnen im Rahmen der Routineabklärung ein 12-Kanal-EKG, eine Blutabnahme sowie eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt worden. Alle PatientInnen die in der präoperativen Echokardiographie keinen Sinusrhythmus gezeigt haben, sind aus der Studie ausgeschlossen worden.

PatientInnencharakteristika, medizinische Vorerkrankungen und Medikation sind aus der zentralen Datenbank MEDOCS gesammelt worden.

Die Original-EKGs der PatientInnen sind gesammelt und retrospektiv analysiert worden. Es sind von jedem/r Patienten/Patientin ein präoperatives EKG (bis 1 Monat vor TAVI-Implantation) sowie die EKGs im Follow-Up im Intervall von 1, 3 und 6-12 Monat(e) postoperativ analysiert worden. PatientInnen mit einem präoperativ bekannten Schrittmacher sind von der Studie ausgeschlossen worden. Die EKG-Beurteilung hat die Analyse des Rhythmus, der PQ-Dauer, des QRS-Intervalles und von neuauftretenden Schenkelblockbildern beinhaltet.

### 2.2 PA-TDI

Alle PatientInnen wurden einer Standard-2D-Echokardiographie unterzogen. Diese wurde von einer erfahrenen Kardiologin im Rahmen der präoperativen Routine-Echokardiographie durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten in der linkslateralen Dekubitus Position mit dem Ultraschallgerät VIVID 7 von GE Healthcare.

Die Aufnahmen wurden in den Standard-Projektionen (parasternale kurze und lange Achse, subkostal, apikaler Vier-, Fünf-, und Zweikammerblick) durchgeführt.

Parameter zur Klassifizierung der Aortenstenose (max. Aortenklappen-Flussgeschwindigkeit, mittlerer Druckgradient, maximaler Druckgradient, KÖF, Aortenannulusdurchmesser etc.) wurden bestimmt, sowie Charakteristika des linken Vorhofs erfasst (linksatrialer Durchmesser, linksatriale Länge, linksatriales Volumen) und diastolische Funktionsparameter mittels Dopplerfluss-Messungen über der Mitralklappe (E-Welle, A-Welle) wurden entsprechend der Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie erfasst. Zusätzlich wurden kurze Sequenzen des Gewebedopplers („tissue doppler“) in den verschiedensten Projektionen aufgenommen. Aus diesen Aufnahmen wurde retrospektiv bei allen PatientInnen, die im Sinusrhythmus waren, die PA-TDI bestimmt. Dabei wurde im apikalen Vierkammerblick der Gewebedoppler-Sequenz ein spezieller Bereich („region of interest“) an der lateralen Wand des linken Atriums, kurz oberhalb des Mitralannulus, ausgewählt. Die PA-TDI wurde als das Zeitintervall vom Beginn der P-Welle im Oberflächen-EKG bis zur Spitze der A-Welle definiert. Es wurden je PatientIn drei Intervalle gemessen und daraus der Mittelwert errechnet. (siehe Abbildung 5 & Abbildung 6)

### 2.3 Linksatriales Volumen (LAV) und Linksatrialer Volums-Index (LAVI)

Das linksatriale Volumen wurde nach der biplanen Flächen-Längen-Formel entsprechend den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (32) berechnet. Die biplane Flächen-Längen-Methode basiert auf folgender Formel:

$$LA - Volumen = \frac{8}{3\pi} \times \frac{A1 \times A2}{L}$$

A1 und A2 bezeichnen hierbei die maximale Fläche des linken Vorhofs im Vierkammer- und Zweikammerblick. L ist die Länge der Längsachse des linken Vorhofs, gemessen von der Mitte der Mitralingebene bis zum obersten Punkt des Vorhofes. Die Längsachse des linken Vorhofs wird sowohl im Vierkammerblick als auch im Zweikammerblick gemessen und die kürzere von beiden zur Berechnung herangezogen.

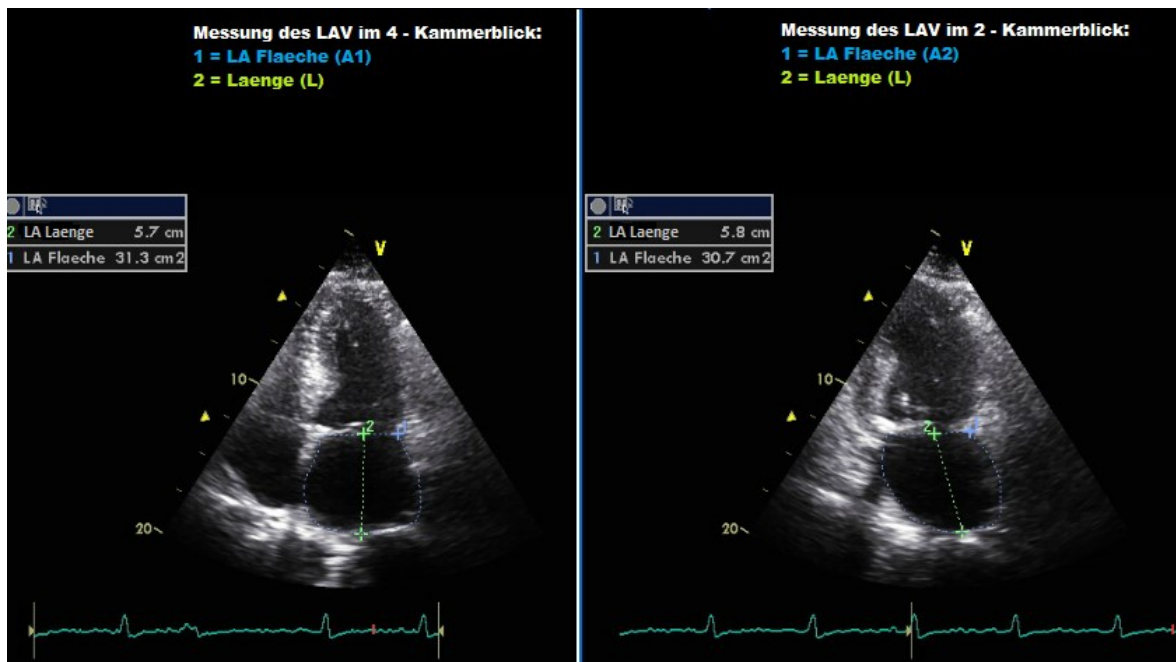


Abbildung 7 Flächen und Längen zur Berechnung des linksatrialen Volumens

Anschließend wurde das linksatriale Volumen noch in Relation mit der Körperoberfläche (berechnet aus Körpergewicht und Körperlänge nach der DuBois-Formel) der PatientInnen gesetzt. Daraus ergibt sich der linksatriale Volumens-Index (LAVI). (29, 32)

$$LAVI = \frac{LAV}{Körperoberfläche}$$

#### 2.4 LVEF-Messung nach Simpson

Die Messung der linksventrikulären Volumina und der Auswurffraktion („ejection fraction“ = EF) erfolgte mittels der biplanen Simpson-Methode. Bei dieser Methode werden die inneren Grenzen des linken Ventrikels von der Ventrikelspitze bis zu einer Verbindungslinie der Mitralringebene nachgezogen. Die Papillarmuskeln werden hierbei ausgespart. Die Messung erfolgt im Zweikammer- und Vierkammerblick jeweils endsystolisch und enddiastolisch. Die Berechnung der LVEF erfolgte mittels LVEF-Funktion im EchoPAC.

Abbildung 8 zeigt die Messung der linksventrikulären Volumina im 4 und 2-Kammerblick endsystolisch

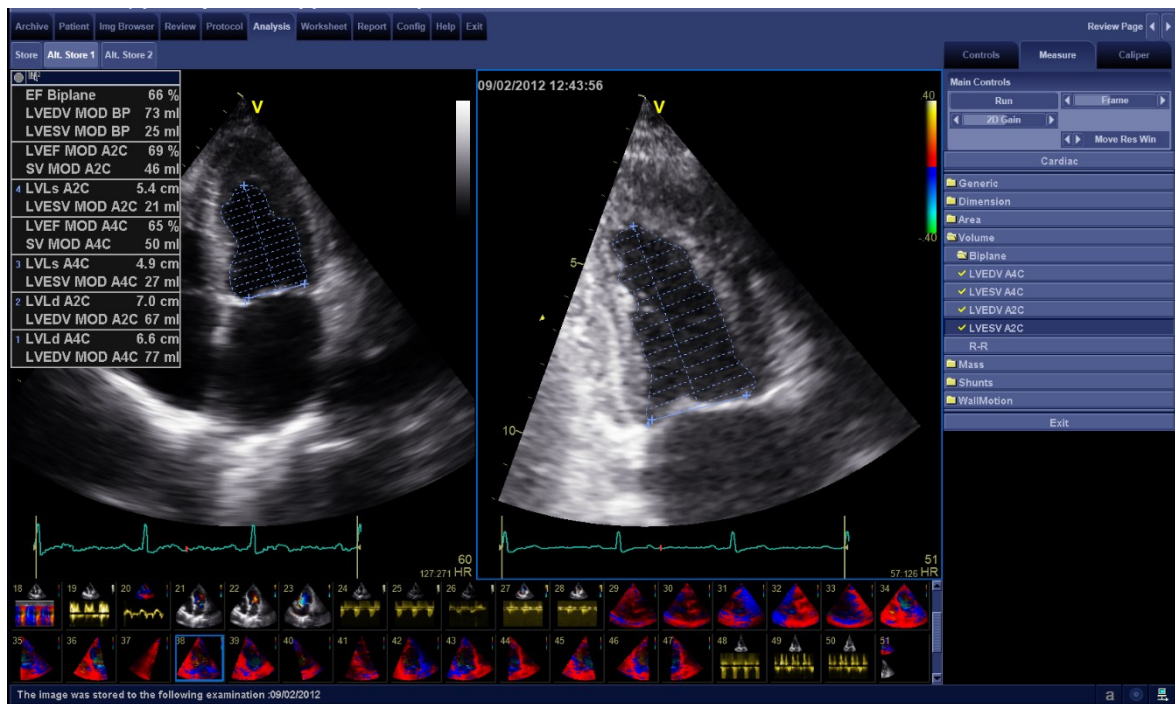


Abbildung 8 Messung der LVEF nach Simpson

## 2.5 Statistik

Die Daten sind in Microsoft Excel gesammelt worden und die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse ist mit Hilfe von Microsoft Excel und der Software IBM® SPSS® Version 23 durchgeführt worden.

Die Haupt- und Nebenzielgrößen sind definiert und die entsprechenden Hypothesen formuliert worden. Die Nullhypothese lautet, dass sich die Mittelwerte zweier Stichproben nicht signifikant unterscheiden. Bezogen auf die Hauptzielgröße der vorliegenden Arbeit besagt die Nullhypothese also, dass sich die PA-TDI Intervalle der PatientInnen mit und der PatientInnen ohne postoperativem Vorhofflimmern nicht signifikant unterscheiden. Die Alternativhypothese dagegen lautet, dass ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der beiden Vergleichsgruppen besteht. Hinsichtlich der Hauptzielgröße der vorliegenden Arbeit besagt die Alternativhypothese also, dass sich die PA-TDI Intervalle der PatientInnengruppe mit und der PatientInnengruppe ohne postoperativem Vorhofflimmern signifikant unterscheiden.

Die Variablen sind bezüglich ihrer Normalverteilung mithilfe des Levene-Tests beurteilt worden. Zur Überprüfung der Nullhypothese ist ein parametrischer Test,

der Student'sche t-Test, gewählt worden. Als Entscheidungsgrundlage für das Signifikanzniveau ist ein p-Wert  $< 0,05$  angenommen worden. Ist der p-Wert daher  $> 0,05$  wurde die Nullhypothese beibehalten, das heißt es zeigt sich kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Nimmt der p-Wert im durchgeführten T-Test einen Wert  $< 0,05$  an, so zeigt dies einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte der beiden Vergleichsgruppen. Die Nullhypothese wird somit verworfen und es wird die Alternativhypothese angenommen.

Die einzelnen Parameter sind in Bezug auf ihren prädiktiven Wert einer Receiver-Operating-Characteristics(ROC)-Analyse unterzogen worden. Die erhaltenen ROC-Kurven sind eine graphische Darstellung der Diskriminationsfähigkeit des überprüften Testverfahrens. An der Ordinate ist die Sensitivität aufgetragen, während die Abszisse die Werte von 1-Spezifität des jeweiligen Tests angibt. Die Diagonale von der linken unteren Ecke zur rechten oberen Ecke repräsentiert ein Diagnoseverfahren, welches keinerlei Vorhersagekraft besitzt. Je mehr sich die Kurve eines getesteten Diagnoseverfahrens der linken oberen Ecke des ROC-Diagramms nähert, desto besser eignet es sich als Prädiktor. Neben dieser visuellen Beurteilungsmöglichkeit besteht auch die Option, die Qualität des Testverfahrens durch konkrete Werte zu verdeutlichen. Dazu wird die Fläche unter der ROC-Kurve (engl.: area under the curve (AUC)) angewandt. Die Fläche von der linken oberen Ecke bis zur Diagonale lässt sich in die Abschnitte von 1,0 – 0,9 – 0,8 – 0,7 – 0,6 – 0,5 einteilen. Liegt die AUC eines Diagnoseverfahrens bei 1,0 – 0,9, hat es eine hervorragende Vorhersagekraft mit einer hohen Sensitivität und Spezifität. Liegt die AUC bei 0,9 – 0,8 handelt es sich um eine sehr gute Vorhersagekraft, bei 0,8 – 0,7 zeigt dies eine gute, bei 0,7 – 0,6 eine eher mäßige und bei 0,6 – 0,5 ist die Vorhersagekraft des Tests sehr limitiert und nähert sich dem Zufallsprinzip.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

#### 3.1.1 Patientenkohorte

Analysiert sind die Daten aller PatientInnen, die im Zeitraum von April 2011 bis März 2015 eine Transkatheter-Aortenklappe an der Universitätsklinik für Kardiologie der Medizinischen Universität Graz erhalten haben und die Einverständniserklärung unterzeichnet haben. Die anfängliche Studienpopulation hat somit 251 Frauen und Männer ab einem Mindestalter von 18 Jahren, ohne Einschränkung durch ein Höchstalter, umfasst.

Aus dieser Studienpopulation sind noch jene PatientInnen ausgeschlossen worden, bei denen folgende Charakteristika vorgelegen sind:

- kein Sinusrhythmus während der transthorakalen Echokardiographie (TTE) (n = 144, 57,4%),
- mangelhafte Qualität des Oberflächen EKGs (n = 12, 4,8%),
- intra- oder postoperativ frühzeitig verstorben (n = 5, 2%),
- vorbekannter permanenter Schrittmacher (n = 3, 1,2%),
- fehlende EKGs im Follow-Up (n = 1, 0,4%).

Schlussendlich sind somit 84 PatientInnen in der Studie verblieben. Die Daten der Basischarakteristika basieren auf der Patientenkohorte ohne den ausgeschlossenen intra- und postoperativen Verstorbenen. Daher beziehen sich diese Daten auf eine Ausgangspopulation von 87 PatientInnen.

### 3.1.2 Basischarakteristika der Patientenkohorte

Von den 87 StudienteilnehmerInnen sind 41% Frauen und 59% Männer.



Abbildung 9 Geschlechtsverteilung der Studienkohorte

Das durchschnittliche Alter aller PatientInnen liegt bei 81,1 Jahren. Der/die Jüngste ist 65 Jahre und der/die Ältteste ist 94 Jahre alt. Die Standardabweichung beträgt 6,4 Jahre.

Für detailliertere Angaben zu den Basischarakteristika der Studienpopulation siehe Tabelle 6.

**Tabelle 6: Basischarakteristika**

Basischarakteristika	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum – Maximum
Alter	81,1	6,4	65 – 94
Größe	163,5	9,0	145 – 192
Gewicht	70,6	13,1	43 – 98
BMI	26,4	4,2	19 – 42

Tabelle 6 Basischarakteristika

Die Analyse der Medikation zum Zeitpunkt vor TAVI-Implantation zeigt, dass in etwa die Hälfte der PatientInnen Beta-Blocker (54%), ACE-Hemmer (55%) und Diuretika (53%) eingenommen haben. 6% der StudienteilnehmerInnen haben Digitalis eingenommen. Ein Wirkspiegel der digitalisierten PatientInnen liegt jedoch nicht vor.

**Tabelle 7: Basischarakteristika Medikation**

Medikation	Prozent
Betablocker	54%
ACE-Hemmer / Angiotensin-Rezeptor-Blocker	55%
Diuretika	53%
Digitalis	6%

*Tabelle 7 Basischarakteristika Medikation*

### 3.1.3 Basischarakteristika Echokardiographie

Tabelle 8 zeigt die echokardiographischen Charakteristika der untersuchten StudienteilnehmerInnen. Die Mittelwerte der Aortenklappen-Flussgeschwindigkeiten und der transvalvulären Druckgradienten zeigen hier deutlich dass es sich um PatientInnen mit hochgradigen Aortenklappenstenosen handelt. (Zur Klassifikation der Schweregrade der Aortenstenose siehe Tabelle 1.)

**Tabelle 8: Basischarakteristika Echokardiographie**

Echokardiographische Parameter	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum - Maximum
PA-TDI (Mittelwert aus 3 Messungen)	140,7	33,7	71 – 259
AV max (m/s)	4,9	0,8	3,1 – 6,8
AV mean (m/s)	3,5	0,6	1,9 – 4,8
PPG (mmHG)	97,1	31,2	11,0 – 185,8
MPG (mmHG)	57,2	17,7	17,4 – 103,0
LVEF (Simpson)	55,3	14,7	19 – 89
LA Volumen	110,0	30,6	44,7 – 182,3
LA Volumen Index	62,9	17,4	26,9 – 104,2
PA-TDI / LAV	1,4	0,5	0,7 – 3,1
PA-TDI / LAVI	2,4	0,9	1,1 – 6,1

*Tabelle 8 Basischarakteristika Echokardiographie*

*(AV max./mean = maximale/mittlere Aortenklappen-Flussgeschwindigkeit, PPG/MPG = „peak/mean pressure gradient“ = maximaler/mittlerer Druckgradient, LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction)*

### 3.1.4 Primäre Endpunkte

Von 87 PatientInnen haben 9 PatientInnen (10,2%), innerhalb des ersten postoperativen Jahres, ein neuauftretendes Vorhofflimmern entwickelt. Schließt man von den ursprünglichen 87 die drei PatientInnen, die innerhalb des ersten postoperativen Monats verstorben sind, aus, beträgt der Prozentsatz an postoperativem VHF 10,7%.

**Tabelle 9: Primäre Endpunkte: Rhythmus, Schrittmacher, Mortalität**

Primäre Endpunkte	Prozent	Anzahl
Prä TAVI Sinusrhythmus	100%	n = 87
Prä TAVI Vorhofflimmern	0%	n = 0
1M Post TAVI Sinusrhythmus	89,7%	n = 78
1M Post TAVI Vorhofflimmern	6,9%	n = 6
1M Post TAVI Schrittmacher erhalten	20%	n = 17
1M Post TAVI verstorben	3,4%	n = 3
1J Post TAVI Sinusrhythmus	83,9%	n = 75
1J Post TAVI Vorhofflimmern	10,3%	n = 9
1J Post TAVI Schrittmacher erhalten	21%	n = 18
1J Post TAVI verstorben	5,7%	n = 5

*Tabelle 9 Primäre Endpunkte: Rhythmus, Schrittmacher, Mortalität (M = Monat, J = Jahr)*

Bei den drei Todesfällen innerhalb des ersten Monats nach TAVI- Implantation handelt es sich um zwei PatientInnen, die intraoperativ aufgrund einer Ventrikelruptur und Perikardtamponade verstorben sind und um einen Patienten der 18 Tage postoperativ aufgrund einer Aortendissektion verstorben ist. Weitere zwei Todesfälle haben sich im Einjahres Follow-Up ergeben, in einem Fall aufgrund eines AVB III° mit Asystolie.

## 3.2 Inferentielle Statistik

### 3.2.1 PA-TDI

Die mittlere PA-TDI-Dauer für das gesamte PatientInnenkollektiv ist  $141 \pm 34$  ms. Abbildung 10 zeigt die Verteilung der präoperativen PA-TDI Mittelwerte (in ms) bei PatientInnen, die kein Vorhofflimmern entwickelten (blau) im Vergleich zur Patientengruppe, die postoperativ VHF entwickelten (grün).

Ein t-Test für unabhängige Stichproben ist angewandt worden, um die PA-TDI-Dauer der PatientInnen mit neuauftretenden postoperativem Vorhofflimmern mit jenen PatientInnen, welche durchgehend einen Sinusrhythmus beibehielten, zu vergleichen ( $t(82) = 3,44$ ,  $p < 0,001$ ). Es zeigt sich eine signifikant verlängerte PA-TDI-Dauer bei den PatientInnen, die postoperativ neuauftretendes Vorhofflimmern entwickelten ( $176 \pm 14,5$  ms vs.  $137 \pm 3,5$  ms,  $p < 0,001$ ).

Abbildung 11 zeigt die mittlere PA-TDI-Dauer beider Vergleichsgruppen und den jeweiligen Standardfehler (SEM) ( $176 \pm 14,5$  ms vs.  $137 \pm 3,5$  ms,  $p < 0,001$ ). Das 95% Konfidenzintervall (CI) liegt bei 61,2 - 16,32 ms.

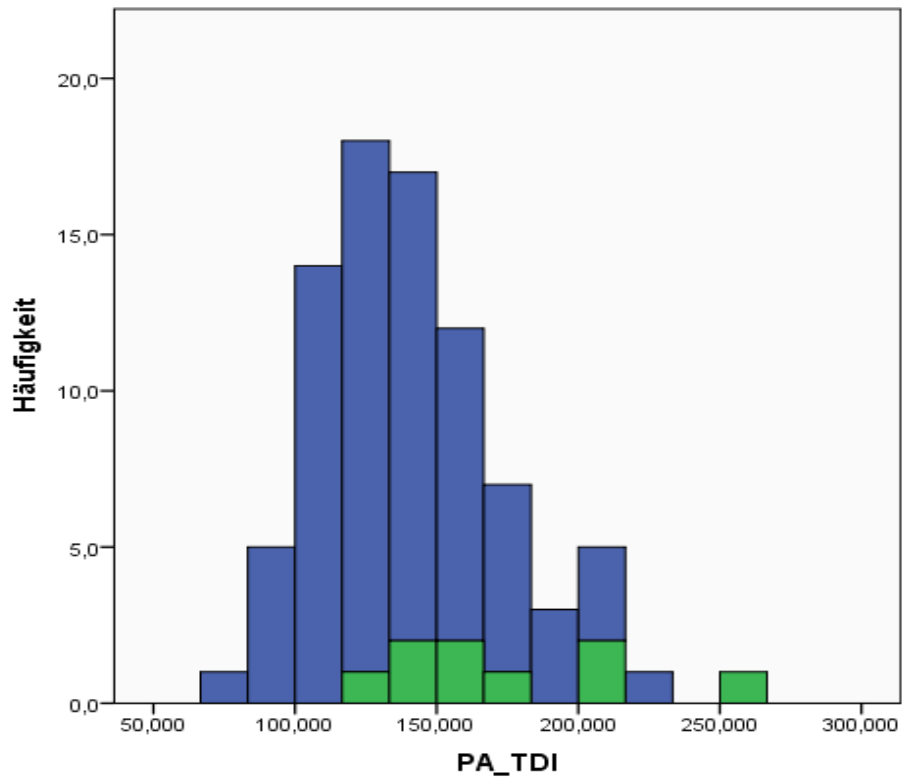


Abbildung 10 Histogramm der PA-TDI-Mittelwerte

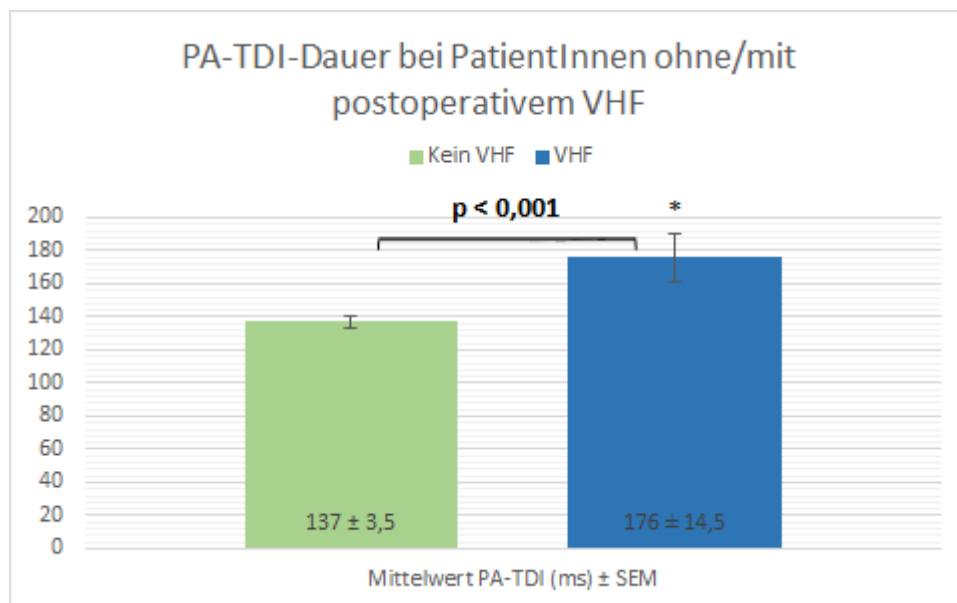


Abbildung 11 PA-TDI-Dauer bei PatientInnen ohne/mit postoperativem VHF

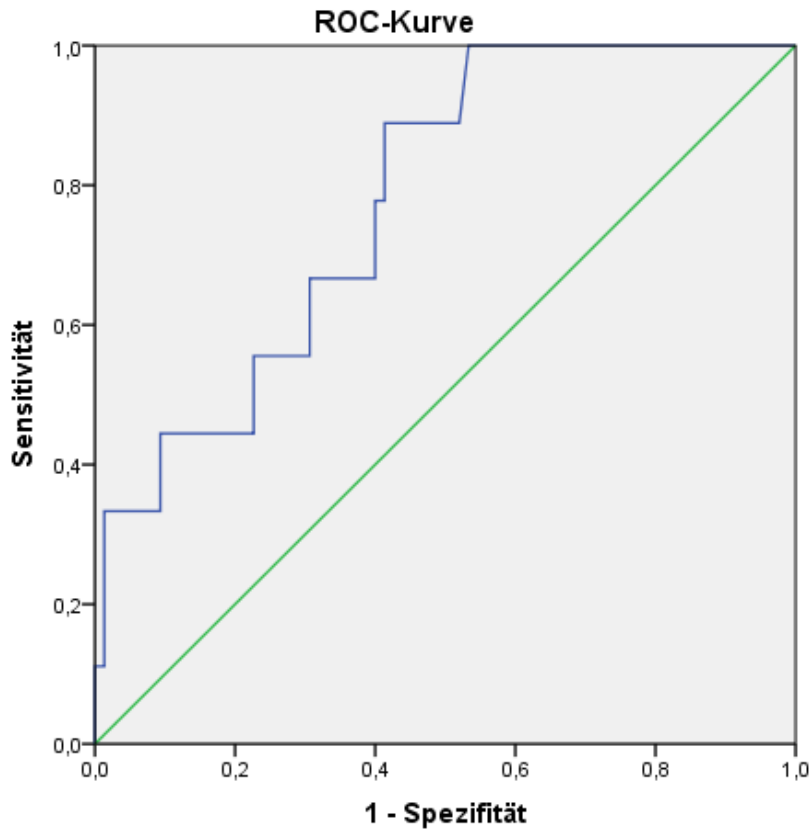


Abbildung 12 ROC-Kurve für PA-TDI

Abbildung 12 zeigt die Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurve als graphische Darstellung zur prädiktiven Qualität der PA-TDI-Dauer. Die Fläche unter der ROC-Kurve für die mittlere PA-TDI-Dauer ist 0,779 (95% Konfidenzintervall, 0,64 – 0,92). Die ROC-Kurve veranschaulicht somit die gute Vorhersagekraft für postoperatives Vorhofflimmern durch die mittlere PA-TDI-Dauer. Der retrospektive Cut-off Wert für das mittlere PA-TDI-Intervall ist bei 147,5 ms (Sensitivität: 66,7%, Spezifität: 68%) festgelegt worden. Der positive prädiktive Wert liegt bei 20% und der negativ prädiktive Wert bei 94%.

### 3.2.2 PQ-Dauer

Abbildung 13 zeigt die Häufigkeitsverteilung der mittleren präoperativen PQ-Dauer (in ms) bei PatientInnen, die kein Vorhofflimmern entwickelt haben (blau), im Vergleich zur Patientengruppe, die postoperativ VHF entwickelt haben (grün).

Im anschließenden t-Test für parametrische Variablen zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der präoperativen PQ-Dauer von PatientInnen mit POAF vs. PatientInnen mit SR. ( $186 \pm 11,4$  ms vs.  $181 \pm 4,5$  Jahre,  $p = 0,672$ ).

Abbildung 14 zeigt die Mittelwerte der PQ-Dauer beider Vergleichsgruppen und den jeweiligen Standardfehler (SEM) ( $186 \pm 11,4$  ms vs.  $181 \pm 4,5$  Jahre,  $p = 0,672$ ). Das 95% Konfidenzintervall (CI) liegt bei 20,9 bis 32,3 ms.

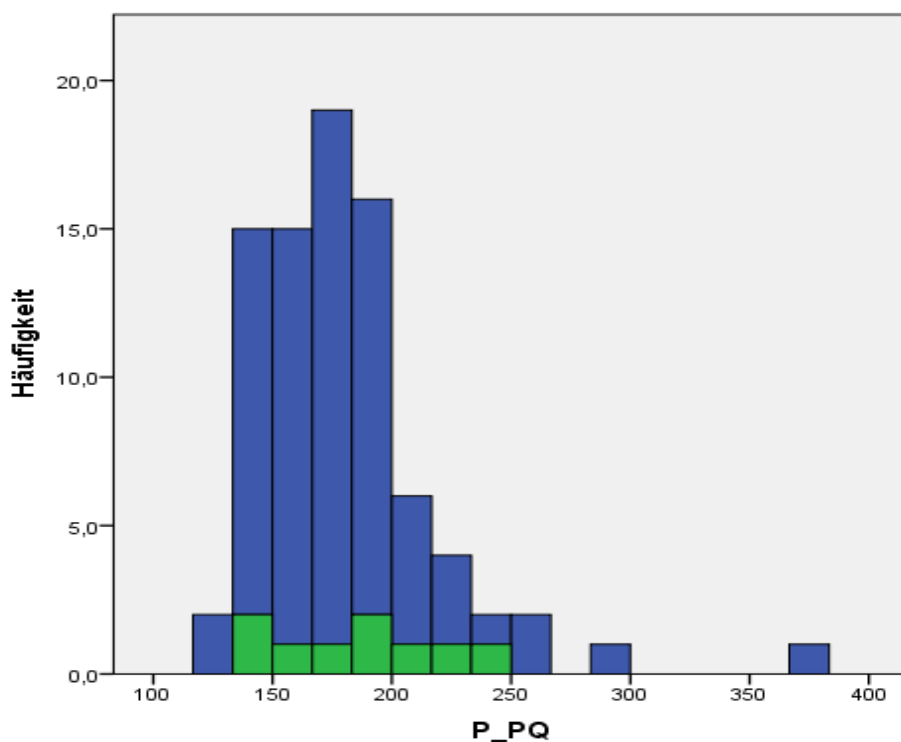


Abbildung 13 Histogramm der PQ-Dauer-Mittelwerte

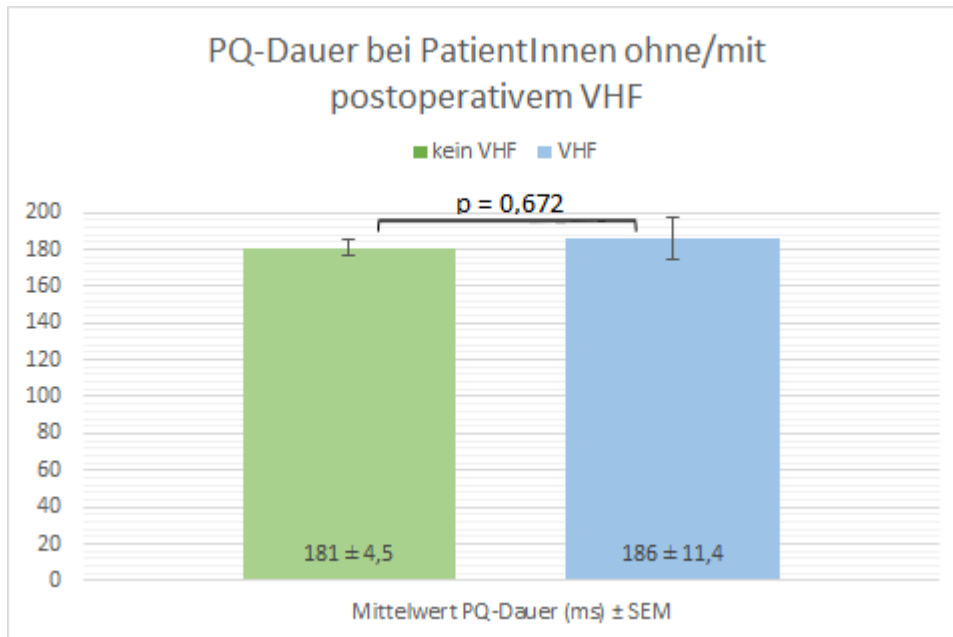


Abbildung 14 PQ-Dauer bei PatientInnen ohne/mit postoperativem VHF

### 3.2.3 Alter

Abbildung 15 zeigt die Häufigkeitsverteilung des mittleren Alters (in Jahren) bei PatientInnen, die kein Vorhofflimmern entwickelt haben (blau) im Vergleich zur Patientengruppe, die postoperativ VHF entwickelt haben (grün).

Im durchgeführten t-Test für parametrische Variablen zeigt sich keine signifikante Altersdifferenz bei jenen PatientInnen, die postoperativ neuauftretendes Vorhofflimmern entwickelten haben im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $81,4 \pm 0,7$  Jahre vs.  $77,7 \pm 1,9$  Jahre,  $p = 0,100$ ).

Abbildung 16 zeigt das mittlere Alter beider Vergleichsgruppen und den jeweiligen Standardfehler (SEM) ( $81,4 \pm 0,7$  Jahre vs.  $77,7 \pm 1,9$  Jahre,  $p = 0,100$ ). Das 95% Konfidenzintervall (CI) liegt bei 0,7 bis 8,2 Jahren.

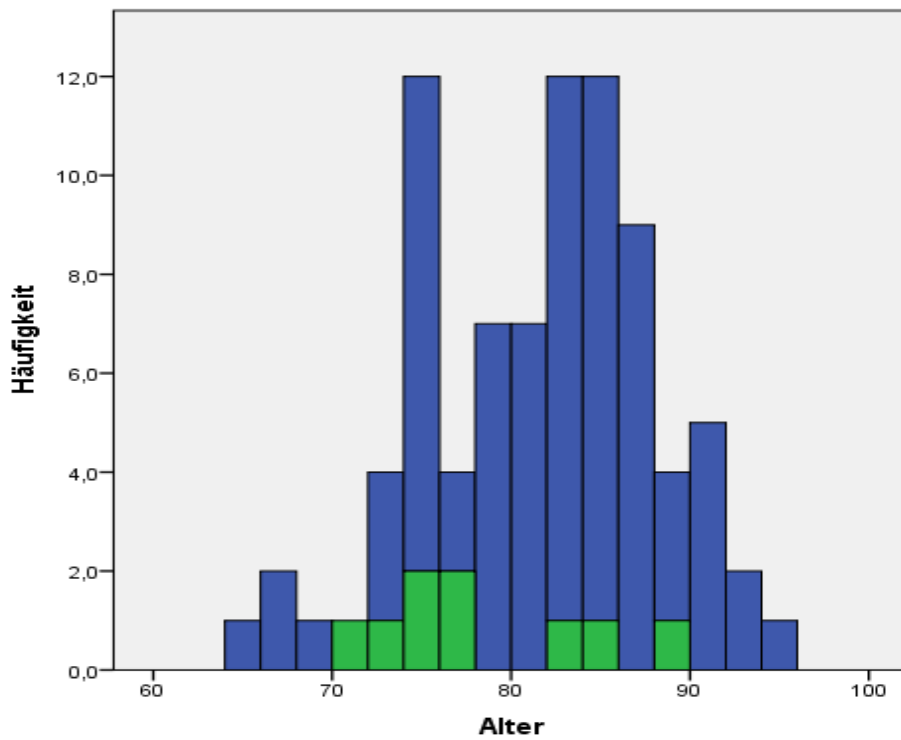


Abbildung 15 Histogramm der Alters-Mittelwerte

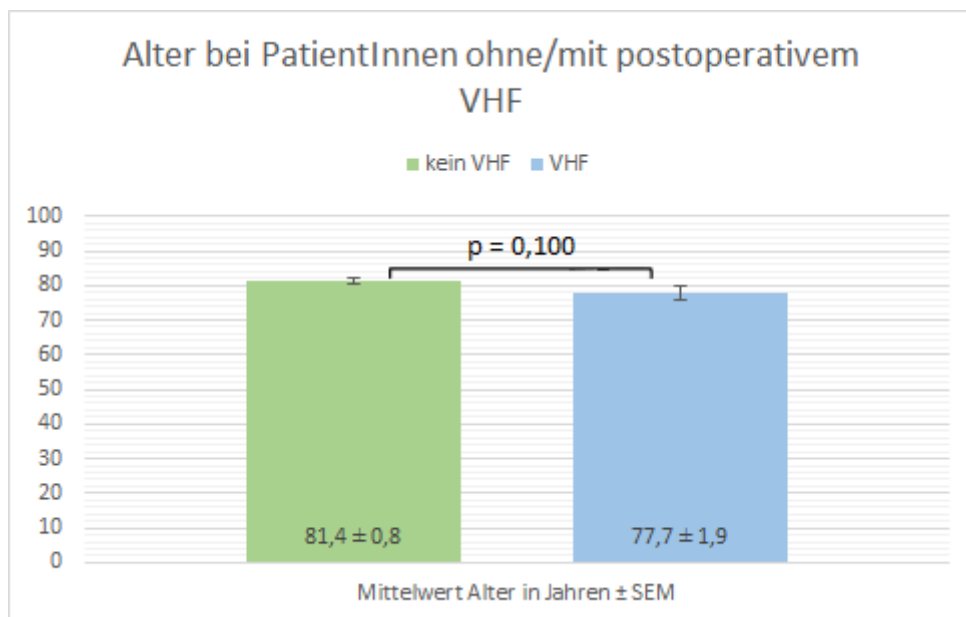


Abbildung 16 Alter bei PatientInnen ohne/mit postoperativem VHF

### 3.2.4 LAV

Abbildung 17 zeigt die Häufigkeitsverteilung des mittleren linksatrialen Volumens (LAV) (in cm<sup>3</sup>) bei PatientInnen, die kein Vorhofflimmern entwickelt haben (blau) im Vergleich zur Patientengruppe, die postoperativ VHF entwickelt haben (grün).

Im t-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied des linksatrialen Volumens (LAV) in der PatientInnengruppe mit postoperativem VHF im Vergleich zur Gruppe ohne postoperativem VHF ( $121 \pm 8,9 \text{ cm}^3$  vs.  $108 \pm 3,7 \text{ cm}^3$ ,  $p = 0,245$ ).

Abbildung 18 zeigt die Mittelwerte des linksatrialen Volumens (LAV) beider Vergleichsgruppen und den jeweiligen Standardfehler (SEM) ( $121 \pm 8,9 \text{ cm}^3$  vs.  $108 \pm 3,7 \text{ cm}^3$ ,  $p = 0,245$ ). Das 95% Konfidenzintervall (CI) liegt bei 34,5 bis 8,9 cm<sup>3</sup>.

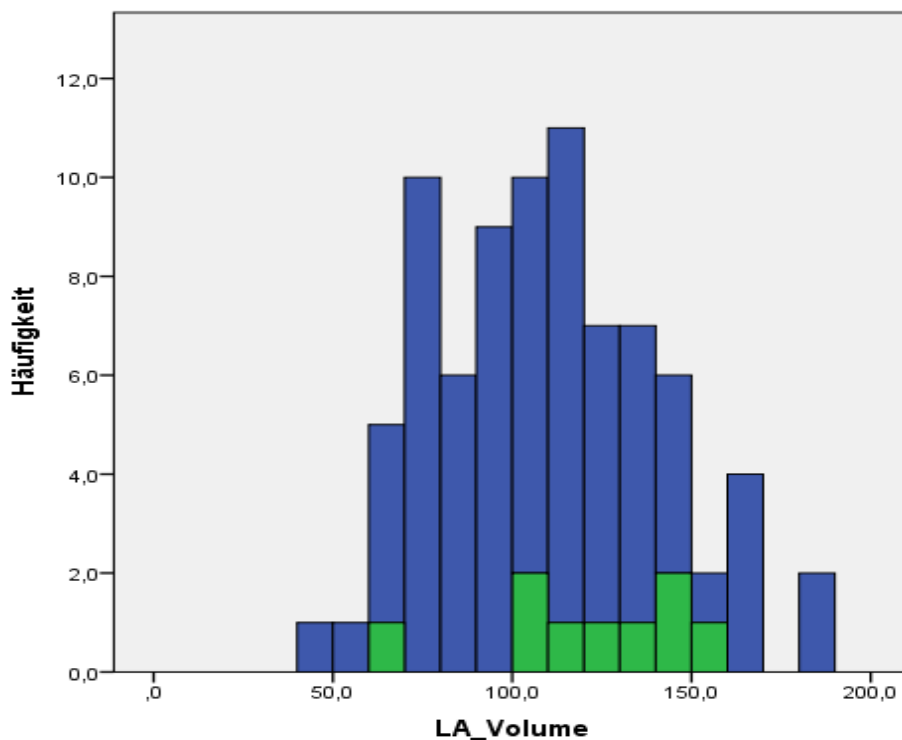


Abbildung 17 Histogramm der LAV-Mittelwerte

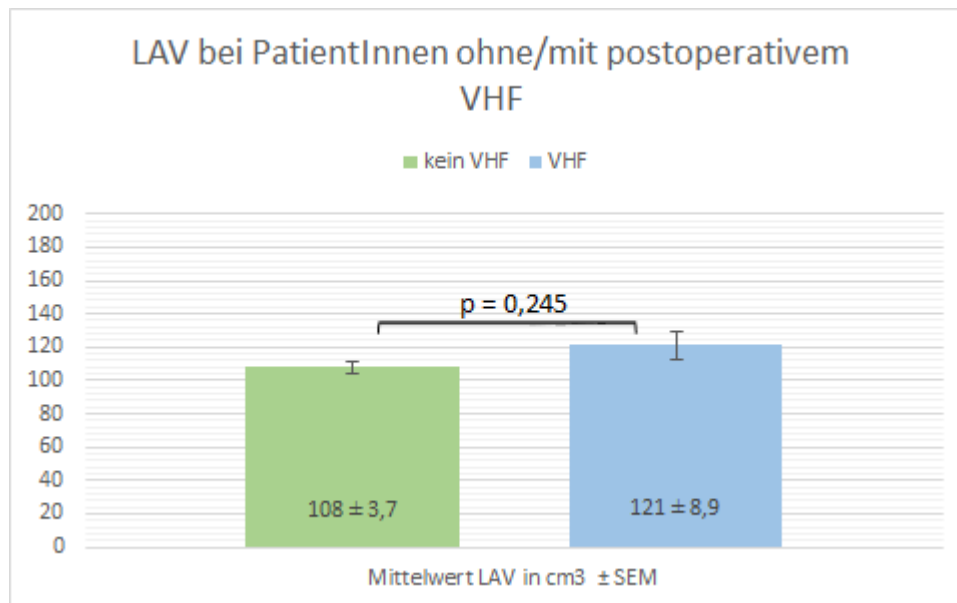


Abbildung 18 LAV bei PatientInnen ohne/mit postoperativem VHF

### 3.2.5 LAVI

Abbildung 19 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte des LAV-Index (LAVI) (in  $\text{cm}^3/\text{m}^2$ ) bei PatientInnen, die kein Vorhofflimmern entwickelt haben (blau) im Vergleich zur Patientengruppe, die postoperativ VHF entwickelt haben (grün).

Im t-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied des linksatrialen Volums-Index (LAVI) in der PatientInnengruppe mit postoperativem VHF im Vergleich zur Gruppe ohne postoperativem VHF ( $67 \pm 5,3 \text{ cm}^3/\text{m}^2$  vs.  $62 \pm 2,1 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ ,  $p = 0,413$ ).

Abbildung 20 zeigt die Mittelwerte des linksatrialen Volums-Index (LAVI) der POAF-PatientInnen im Vergleich zu PatientInnen mit SR und den jeweiligen Standardfehler (SEM) VHF ( $67 \pm 5,3 \text{ cm}^3/\text{m}^2$  vs.  $62 \pm 2,1 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ ,  $p = 0,413$ ). Das 95% Konfidenzintervall (CI) liegt bei  $17,5 - 7,3 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ .

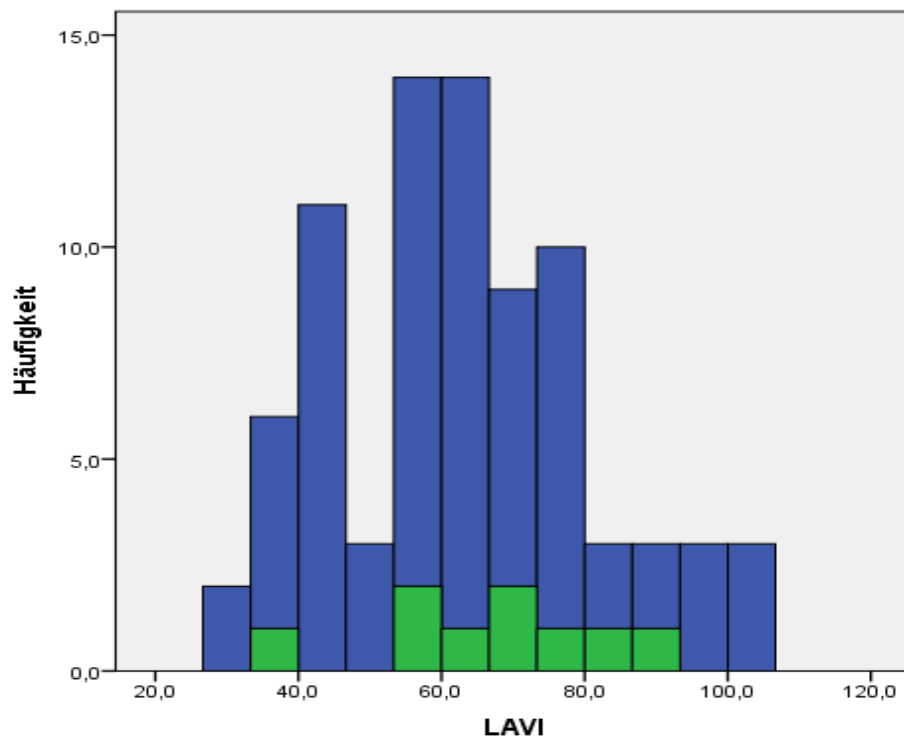


Abbildung 19 Histogramm der LAVI-Mittelwerte

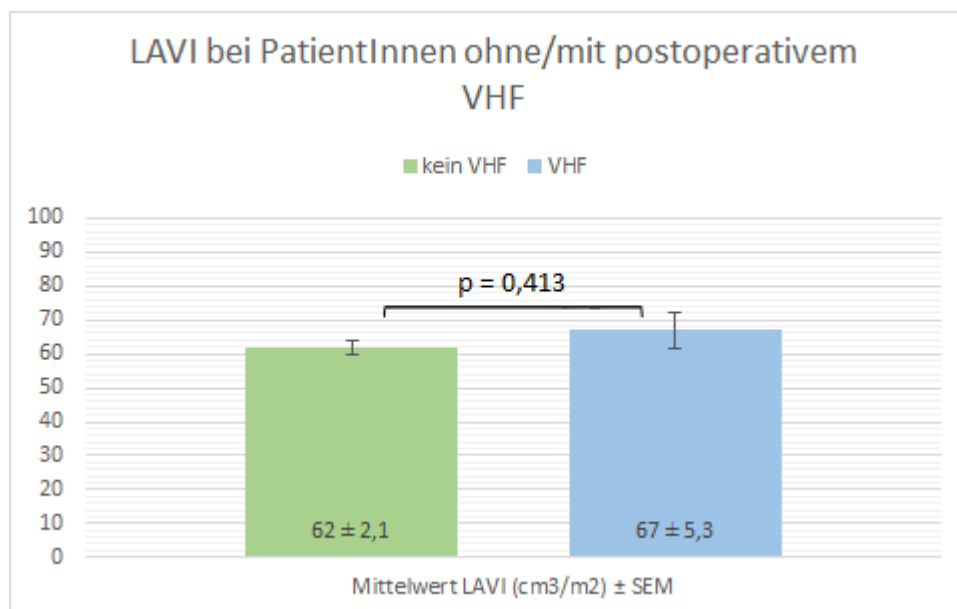


Abbildung 20 LAVI bei PatientInnen ohne/mit postoperativem VHF

### 3.2.6 PA-TDI/LAV

Abbildung 21 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte von PA-TDI/LAV (in  $\text{ms}/\text{cm}^3$ ) bei PatientInnen, die kein Vorhofflimmern entwickelt haben (blau) im Vergleich zur Patientengruppe, die postoperativ VHF entwickelt haben (grün).

Im t-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte von PA-TDI/LAV im Vergleich zwischen POAF-PatientInnen und PatientInnen ohne postoperatives VHF ( $1,6 \pm 0,2 \text{ ms}/\text{cm}^3$  vs.  $1,4 \pm 0,1 \text{ ms}/\text{cm}^3$ ,  $p = 0,240$ ).

Abbildung 22 zeigt die Mittelwerte des PA-TDI/LAV von PatientInnen mit POAF vs. ohne POAF und den jeweiligen Standardfehler (SEM) ( $1,6 \pm 0,2 \text{ ms}/\text{cm}^3$  vs.  $1,4 \pm 0,1 \text{ ms}/\text{cm}^3$ ,  $p = 0,240$ ). Das 95% Konfidenzintervall (CI) liegt bei  $0,6 - 0,1 \text{ ms}/\text{cm}^3$ .

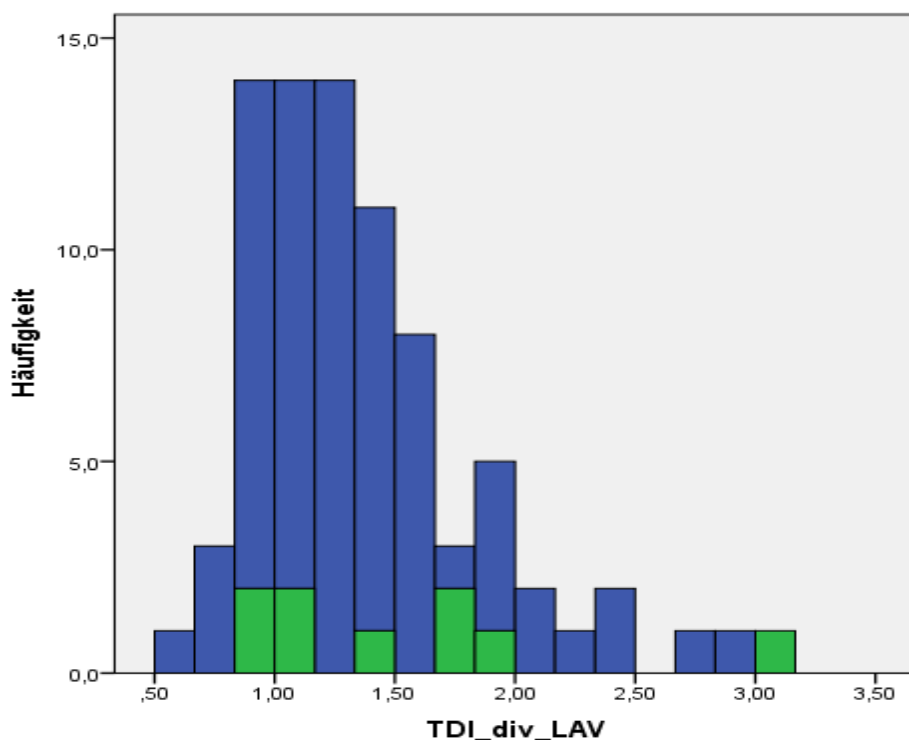


Abbildung 21 Histogramm der PA-TDI/LAV-Mittelwerte

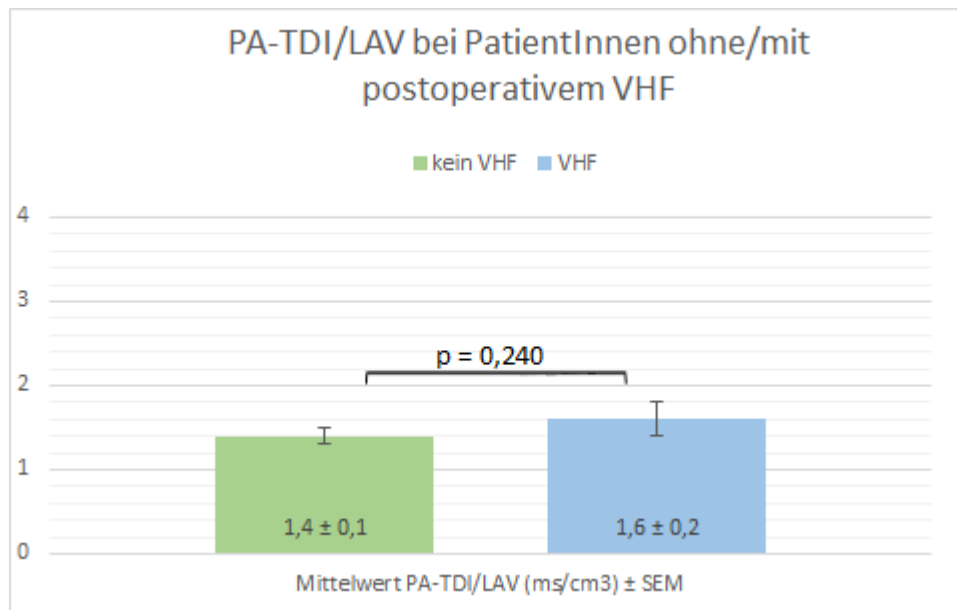


Abbildung 22 PA-TDI/LAV bei PatientInnen ohne/mit postoperativem VHF

### 3.2.7 PA-TDI/LAVI

Abbildung 23 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte von PA-TDI/LAVI (in  $\text{ms}/\text{cm}^3/\text{m}^2$ ) bei PatientInnen, die kein Vorhofflimmern entwickelt haben (blau) im Vergleich zur Patientengruppe, die postoperativ VHF entwickelt haben (grün).

Für die Mittelwerte von PA-TDI/LAVI in der Gruppe mit POAF vs. ohne POAF zeigt sich im t-Test kein signifikanter Unterschied ( $2,9 \pm 0,5 \text{ ms}/\text{cm}^3/\text{m}^2$  vs.  $2,4 \pm 0,1 \text{ ms}/\text{cm}^3/\text{m}^2$ ,  $p = 0,145$ ).

Abbildung 24 zeigt die Mittelwerte des PA-TDI/LAVI beider Vergleichsgruppen und den jeweiligen Standardfehler (SEM) ( $2,9 \pm 0,5 \text{ ms}/\text{cm}^3/\text{m}^2$  vs.  $2,4 \pm 0,1 \text{ ms}/\text{cm}^3/\text{m}^2$ ,  $p = 0,145$ ). Das 95% Konfidenzintervall (CI) liegt bei  $0,2 - 1,1 \text{ ms}/\text{cm}^3/\text{m}^2$ .

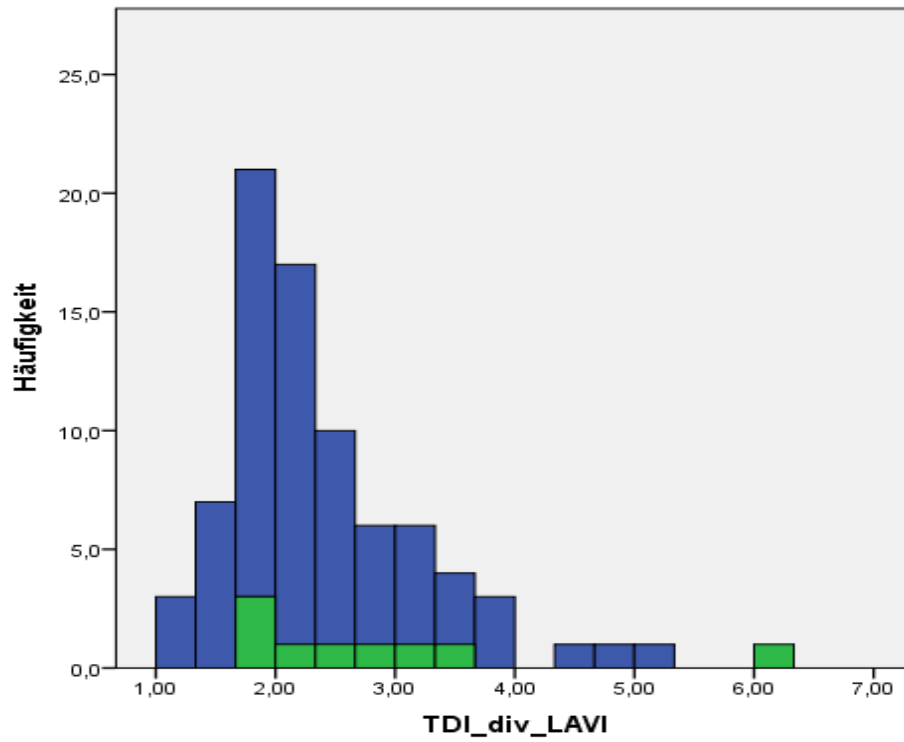


Abbildung 23 Histogramm der PA-TDI/LAVI-Mittelwerte

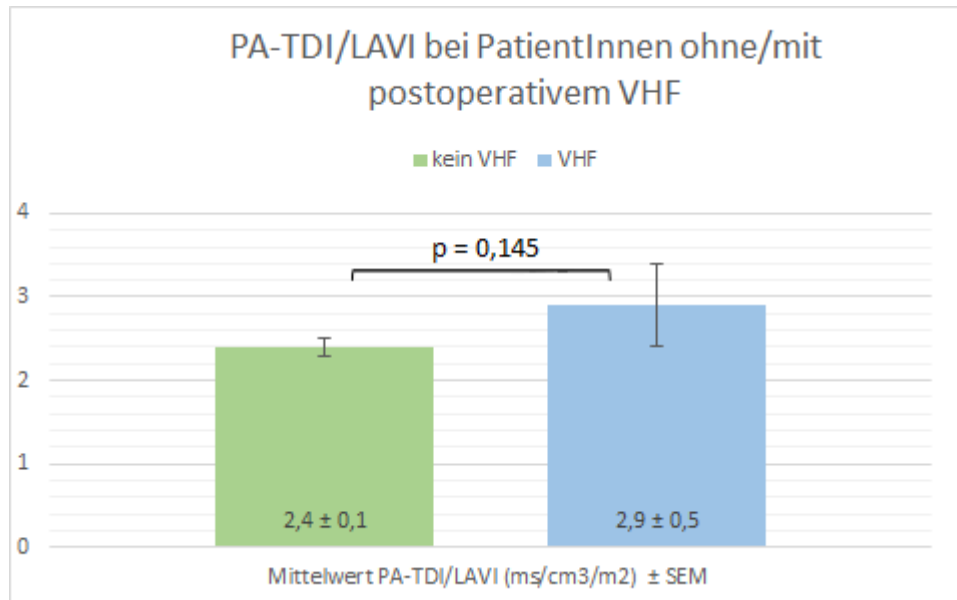


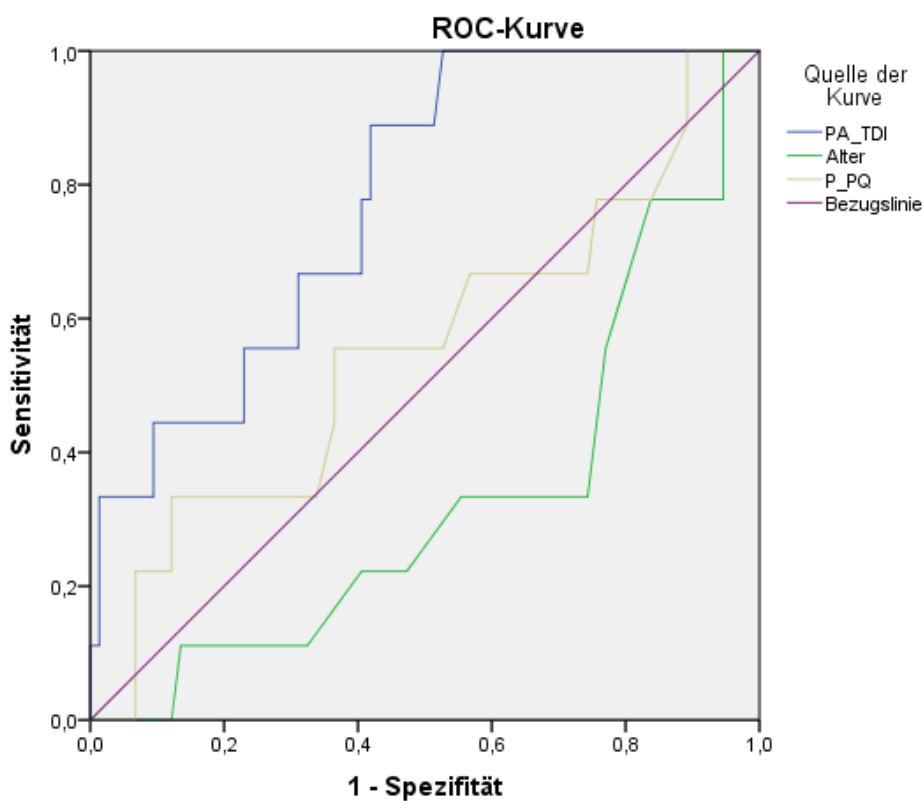
Abbildung 24 PA-TDI/LAVI bei PatientInnen ohne/mit postoperativem VHF

### 3.2.8 Zusammenfassung der Prädiktoren

**Tabelle 10: Prädiktoren für postoperatives Vorhofflimmern**

Prädiktoren	Kein postoperatives VHF (n = 75)	Postoperatives neues VHF (n = 9)	p - Wert
PA-TDI	137 ± 3,5	176 ± 14,5	<b>0,001</b>
Alter	82 ± 0,7	78 ± 1,9	0,100
PQ - Zeit	186 ± 11,3	181 ± 4,5	0,672
LAV	108 ± 3,7	121 ± 8,9	0,245
LAVI	62 ± 1,9	69 ± 5,1	0,226
PA-TDI/LAV	1,4 ± 0,06	1,6 ± 0,23	0,240
PA-TDI/LAVI	2,4 ± 0,1	2,8 ± 0,5	0,145

*Tabelle 10 Prädiktoren für postoperatives Vorhofflimmern*



*Abbildung 25 ROC-Kurve für PA-TDI, Alter und PQ-Dauer*

In Abbildung 25 werden die bisher gebräuchlichen Prädiktoren für postoperatives Vorhofflimmern mit der Vorhersagekraft der PA-TDI-Dauer verglichen. Es zeigt sich dabei mit einer AUC von 0,779 eine eindeutige Überlegenheit der prognostischen Fähigkeit der

PA-TDI-Dauer gegenüber dem Alter (AUC 0,327, 95% CI 0,145 – 0,508) sowie der PQ-Zeit (AUC 0,553, 95% CI 0,338 – 0,767).

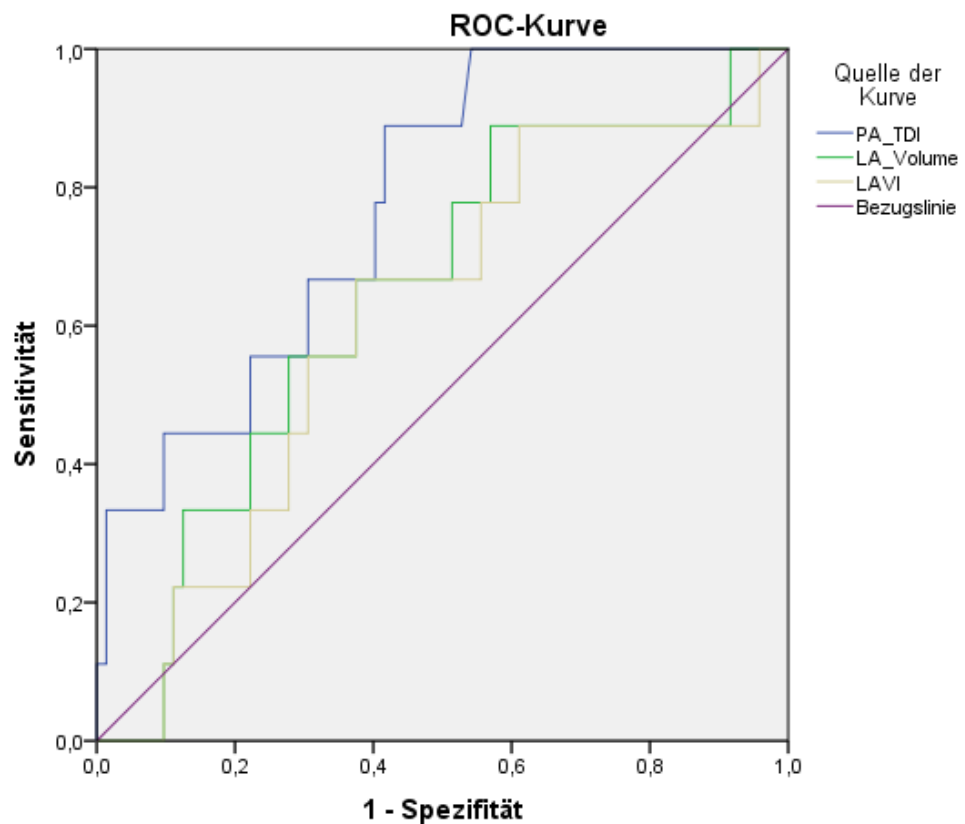


Abbildung 26 ROC-Kurve für PA-TDI, LAV und LAVI

In Abbildung 26 zeigt sich ein ähnliches Bild für den Vergleich von PA-TDI mit LAV und LAVI als Prädiktoren. Die in einigen neueren Studien gezeigte gute Vorhersagekraft von LAV und LAVI für postoperatives Vorhofflimmern konnte mit den Daten der vorliegenden Studienpopulation nicht nachgewiesen werden. Die PA-TDI zeigt sich auch im Vergleich mit LAV und LAVI als überlegenes diagnostisches Verfahren. Konkret liegt die AUC der PA-TDI-Dauer mit 0,779 über der von LAV (AUC 0,664, 95% CI 0,461 – 0,826) und derjenigen von LAVI (AUC 0,610, 95% CI 0,424 – 0,796).

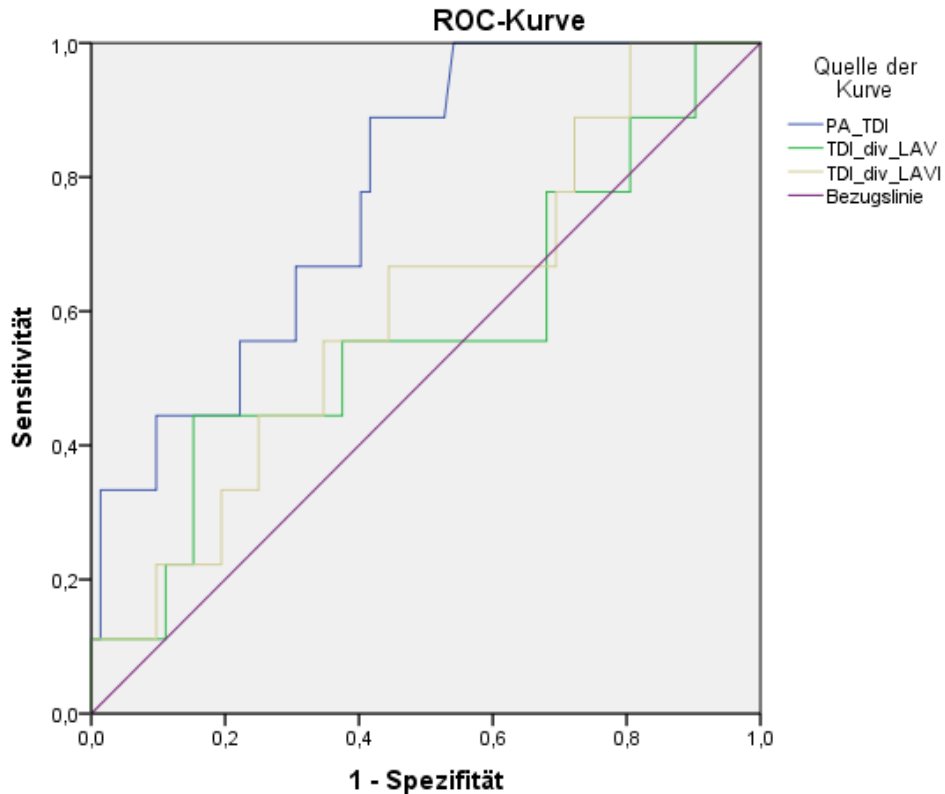


Abbildung 27 ROC-Kurve für PA-TDI, PA-TDI/LAV und PA-TDI/LAVI

Abbildung 27 veranschaulicht die prädiktive Validität der zwei neuen Parameter PA-TDI/LAV und PA-TDI/LAVI. Die Intention, basierend auf vorhergehenden Studienerkenntnissen, die eine gute Vorhersagekraft von LAV und LAVI beschrieben haben, ist, mithilfe des Bezuges der PA-TDI-Dauer auf das linksatriale Volumen bzw. dessen Index, einen neuen Prädiktor zu etablieren, der eine bessere diskriminative Fähigkeit für postoperatives Vorhofflimmern aufweist. Jedoch kann mit den vorliegenden Daten diese Annahme nicht bestätigt werden. Dem Prädiktor PA-TDI/LAV-Index wird mit einer AUC von 0,605 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,413 – 0,797 nur eine mäßige Vorhersagekraft für postoperatives Vorhofflimmern zugeordnet.

Auch die AUC unter der ROC-Kurve für PA-TDI/LAV zeigt mit einem Wert von 0,571 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,351 – 0,791 nur eine geringe Vorhersagekraft.

### 3.2.9 Korrelation von prä- und postoperativem VHF und PA-TDI-Dauer

Abbildung 28 zeigt die Häufigkeit von prä- und postoperativem VHF am Gesamtkollektiv.

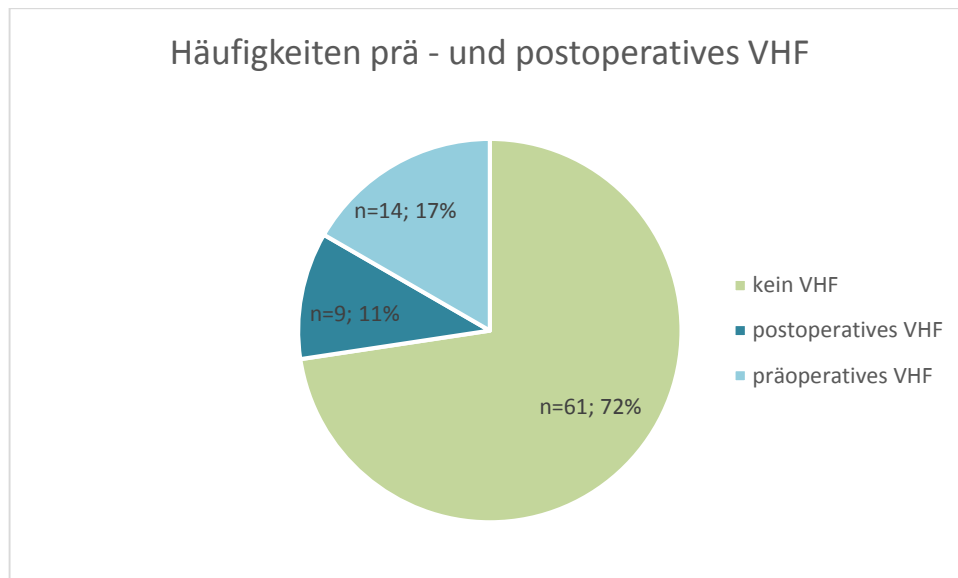


Abbildung 28 Häufigkeiten prä- und postoperatives VHF

Abbildung 29 zeigt die Häufigkeitsverteilung der mittleren PA-TDI-Dauer (in ms) bei PatientInnen, bei denen präoperativ bereits VHF bekannt gewesen ist inklusive der PatientInnen die postoperativ VHF entwickelt haben (grün) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Vorhofflimmern (blau).

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der PA-TDI-Dauer in der PatientInnengruppe mit prä- und postoperativem VHF im Vergleich zur Gruppe ohne VHF ( $151 \pm 8,8$  ms vs.  $138 \pm 3,8$  ms,  $p = 0,126$ ).

Abbildung 30 zeigt die Mittelwerte der PA-TDI- Dauer beider Vergleichsgruppen und den jeweiligen Standardfehler (SEM) ( $151 \pm 8,8$  ms vs.  $138 \pm 3,8$  ms,  $p = 0,126$ ). Das 95% Konfidenzintervall (CI) liegt bei 3,65 bis 29,2 ms.

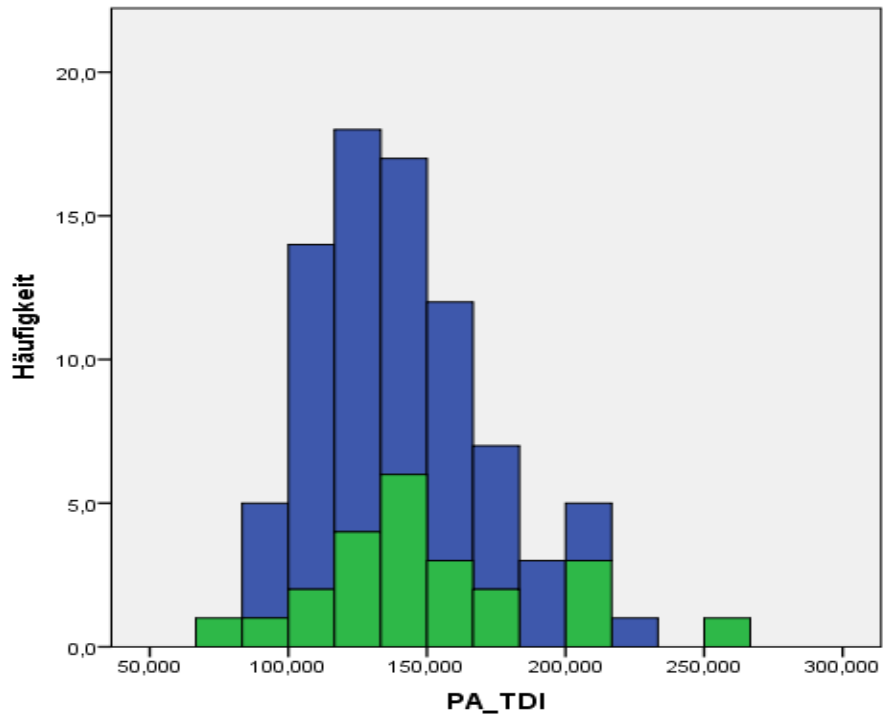


Abbildung 29 Histogramm der PA-TDI-Mittelwerte bei prä- und postoperativem VHF

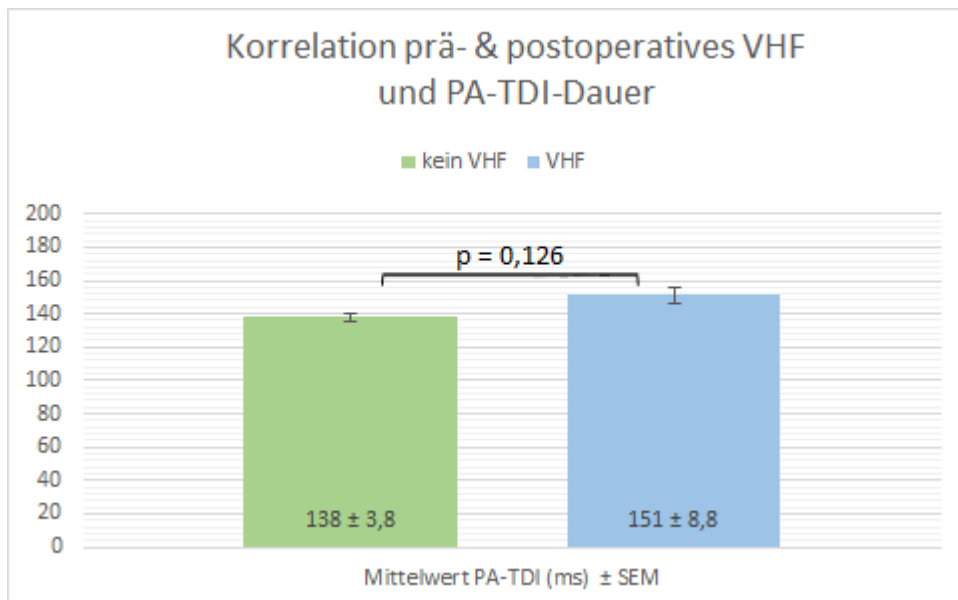


Abbildung 30 Korrelation prä- und postoperatives VHF und PA-TDI-Dauer

## 4. Diskussion

### 4.1 PA-TDI als Prädiktor für POAF

Ziel dieser Studie war es, die prädiktive Validität der PA-TDI-Dauer hinsichtlich des Auftretens von postoperativem VHF bei TAVI-PatientInnen zu eruieren. Es konnte mit dieser Studie erstmalig gezeigt werden, dass die präoperative PA-TDI-Dauer ein zuverlässiger Prädiktor für postoperatives Vorhofflimmern bei TAVI-PatientInnen ist. Die PA-TDI der PatientInnen, die post-TAVI VHF entwickelten, war signifikant länger als in der Kontrollgruppe ( $176 \pm 14,5$  ms vs.  $137 \pm 3,5$  ms,  $p < 0,001$ ). Die Analyse der ROC-Kurve zeigte mit einer AUC von 0,779 (95% Konfidenzintervall 0,64 – 0,92) eine gute prognostische Fähigkeit der PA-TDI-Dauer für postoperatives Vorhofflimmern. Der retrospektiv ermittelte Cut-off Wert für die PA-TDI-Dauer lag bei 147,5 ms und zeigt mit einer Sensitivität von 66,7% und einer Spezifität von 68%, dass es sich um einen zuverlässigen Prädiktor für postoperatives VHF handelt. Für den Cut-off-Wert von 147,5 ms ergaben sich ein positiv prädiktiver Wert von 20% sowie ein negativ prädiktiver Wert von 94%. Dies bedeutet, dass PatientInnen, deren PA-TDI-Dauer unter 147,5 ms liegt ein sehr geringes Risiko aufweisen, postoperatives VHF zu entwickeln. Jedoch sollte beachtet werden, dass der PA-TDI Cut-off-Wert für jede Situation und jede zugrundeliegende kardiale Erkrankung separat ermittelt werden sollte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen im Konsens mit anderen internationalen Studienresultaten.

Eine der wichtigsten Vergleichsstudien stellt die Arbeit von Takahashi et al., die 2014 im Circulation Journal publiziert worden ist, dar. (30) Es handelt sich dabei, ähnlich wie die vorliegende Studie, um ein retrospektives, unicenter und nicht randomisiertes Studiendesign mit kleiner Fallzahl ( $n = 63$ ). Die untersuchte Studienpopulation haben PatientInnen, die einen chirurgischen Aortenklappenersatz benötigt haben, dargestellt. Entsprechend der bekannten höheren Rate an POAF bei AKE und eventuell auch zurückzuführen auf die kontinuierliche, einwöchige EKG-Monitorisierung nach dem Aortenklappenersatz, haben bei Takahashi et al. 65% ( $n = 41$ ) der PatientInnen postoperatives

Vorhofflimmern entwickelt. Auch bei Takahashi et al. hat sich eine verlängerte PA-TDI-Dauer bei PatientInnen mit POAF vs. PatientInnen ohne POAF ( $154,6 \pm 18,7$  ms vs.  $136,7 \pm 12,9$  ms,  $p = 0,0005$ ) gezeigt. Die Analyse der ROC-Kurve für die PA-TDI-Dauer hat eine AUC von 0,804 (95% CI 0,69 – 0,92) gezeigt. Der retrospektive optimale Cut-off Wert ist bei 147,3 ms mit einem positiven prädiktiven Wert von 79 % gelegen. (30) All diese Resultate zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit unseren ermittelten Werten. (30)

Fujiwara et al. (35) haben 2014 im Circulation Journal ihre Studie über PA-TDI als Prädiktor für POAF nach Bypass-Operation ohne Herz-Lungen-Maschine präsentiert. Von den 88 PatientInnen haben 39,8% ( $n=35$ ) innerhalb der einwöchigen postoperativen Monitorisierung VHF entwickelt. PatientInnen mit POAF hatten auch hier eine verlängerte PA-TDI-Dauer im Gegensatz zu PatientInnen mit SR ( $156,3 \pm 19,5$  ms vs.  $128,2 \pm 15,0$  ms,  $p < 0,0001$ ). Die ROC-Analyse hat eine AUC von 0,85 (95% CI 0,77 – 0,93) ergeben. Eine PA-TDI-Dauer  $> 141$  ms hat eine Spezifität von 74,3% und eine Sensitivität von 86,8% in der Vorhersage von postoperativem VHF gezeigt. Darüber hinaus ist festgestellt worden, dass die Hospitalisierung der PatientInnen mit POAF gegenüber der Kontrollgruppe verlängert war ( $44,9 \pm 6,2$  Tage vs.  $37,3 \pm 3,3$  Tage,  $p < 0,04$ ). (35)

Die erste Studie, die sich mit postoperativem VHF und dem Prädiktor PA-TDI beschäftigt hat, ist von Müller et al. (34) im Jahr 2013 im „Journal for Cardiovascular Electrophysiology“ veröffentlicht worden. Hierbei sind 60 PatientInnen ohne Vorgeschichte für VHF, die sich einem herzchirurgischen Eingriff (Bypass-OP und/oder AKE) unterzogen haben, prospektiv untersucht worden. Präoperativ ist die PA-TDI-Dauer gemessen worden und die PatientInnen sind für 10 Tage postoperativ durchgehend monitorisiert worden. Zudem sind intraoperativ Gewebeproben aus dem linken Vorhof der StudienteilnehmerInnen entnommen worden, um mithilfe histologischer Färbungen den Fibrosegrad der Vorhöfe zu bestimmen. Postoperatives VHF ist bei 38% ( $n = 23$ ) der PatientInnen aufgetreten und hat mit einer verlängerten PA-TDI gegenüber der Vergleichsgruppe mit Sinusrhythmus ( $152,1 \pm 3,0$  ms vs.  $120,8 \pm 1,8$  ms,  $p = 0,001$ ) korreliert. Der retrospektive Cut-off Wert von 133 ms, hat eine Sensitivität und Spezifität von 100% bzw. 86% gezeigt. Außerdem ist eine Korrelation der verlängerten PA-TDI-Dauer mit einem erhöhten Fibrosegrad im Vorhof nachgewiesen worden. (34)

Weitere Studien haben sich mit der Vorhersagekraft von PA-TDI für Vorhofflimmern in nichtoperativen Studienpopulationen befasst.

Fukushima et al. (35) und den Uijl et al. (36) haben 2014 bzw. 2011 die Vorhersagekraft von PA-TDI für das erneute Auftreten von VHF nach Radiofrequenz-Ablation bei VHF-PatientInnen festgestellt. Ebenso haben Maffé et al. (37) 2014 dar gelegt, dass bei PatientInnen, deren persistierendes Vorhofflimmern durch elektrische Kardioversion konvertiert wurde, eine verlängerte PA-TDI mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für erneutes VHF einhergeht. Bertini et al. (38) haben 2010 herausgefunden, dass sich die PA-TDI als unabhängiger Prädiktor bei VHF-PatientInnen, die einen implantierbaren Cardioverter-Defibrillator erhalten haben, eignet.

Die eben genannten Studien stellen den Großteil der bisherigen Veröffentlichungen zur PA-TDI dar. Durch alle Studien hindurch zeigt sich die PA-TDI-Dauer als ein überlegener prognostischer Faktor für das Auftreten von Vorhofflimmern und geben damit Anlass, den Einsatz dieses einfach zu handhabenden Parameters im klinischen Alltag in naher Zukunft zu etablieren.

#### 4.2 PQ-Dauer als Prädiktor für POAF

Die Analyse der PQ-Dauer im Vergleich zwischen der PatientInnengruppe mit postoperativem VHF zu der ohne VHF zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch in der Studie von Takahashi et al. ist kein Zusammenhang zwischen der konventionellen PQ-Dauer und dem Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern bewiesen worden. Erst die totale P-Wellen Dauer, welche durch das Übereinanderlagern der P-Wellen in den drei Standardableitungen gemessen worden ist, hat sich als Risikofaktor für POAF enpuppt. Obwohl die P-Wellen-Dauer im 12-Kanal-EKG die einfachste Messung der TACT darstellt, ist es keine sehr zuverlässige Methode. (30) Besser geeignet wäre hierfür die Berechnung der P-Welle mittels des Signal-averaged ECG (SA-ECG), welches jedoch eine eigene Software erfordert und mit einem hohen Zeitaufwand verbunden ist. (siehe 1.5.2 Methoden zur Bestimmung der TACT)

### 4.3 Alter als Prädiktor für POAF

In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass die PatientInnen die postoperativ Vorhofflimmern entwickelt haben, etwas jünger ( $77,7 \pm 1,9$  Jahre) gewesen sind, als die PatientInnen, die einen Sinusrhythmus beibehalten haben ( $81,4 \pm 0,7$  Jahre). Dies steht im Widerspruch zu vielen bisherigen Studien. Ein höheres Lebensalter wird in vielen Studien als ein zuverlässiger prognostischer Parameter für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern angegeben. Takahashi et al. haben in ihrer Studie einen signifikanten Altersunterschied der PatientInnen mit postoperativem VHF zur Kontrollgruppe ( $78,54 \pm 6,1$  Jahre vs.  $71,6 \pm 10,3$  Jahre,  $p < 0,0014$ ) gefunden. (30) Dazu muss jedoch festgehalten werden, dass diese Studien von anders zusammengesetzten Patientenkohorten ausgehen. Beispielsweise ist in der Studie von Takahashi et al. eine Studienpopulation untersucht worden, die sich einem chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) unterzogen hat und somit bedeutend jüngere PatientInnen enthalten hat als die vorliegende Studie. Die Zielgruppe der minimalinvasiven Transkatheter-Aortenklappenimplantation sind ältere, multimorbide PatientInnen mit einem hohen operativen Risiko. Die Werte für die Standardabweichung zeigen eine geringe Varianz im Alter der TAVI-PatientInnen ( $\pm 5,7$  Jahre bzw.  $\pm 6,4$  Jahre), welche im Fall eines Vergleiches der POAF-Gruppe mit der Kontrollgruppe innerhalb dieser homogenen Population, kein signifikantes Ergebnis erlaubt. Es bleibt abzuwarten, ob zukünftige Studien bestätigen können, dass sich das Alter als Prädiktor von postoperativem Vorhofflimmern bei TAVI-PatientInnen nicht eignet. Dies würde bedeuten, dass bei TAVI-PatientInnen einem der bewährtesten Risikofaktoren für die Entwicklung von postoperativem VHF keine Aussagekraft zukommt und damit die PA-TDI-Dauer möglicherweise der einzige zuverlässige präoperative Parameter ist, der ein Auftreten von postoperativem VHF nach TAVI vorhersagen kann.

#### 4.4 LAV und LAVI als Prädiktoren für POAF

In der vorliegenden Studie zeigen sich tendenziell höhere linksatriale Volumina in der PatientInnengruppe mit postoperativem VHF im Vergleich zur Gruppe ohne POAF ( $121 \pm 8,9 \text{ cm}^3$  vs.  $108 \pm 3,7 \text{ cm}^3$ ). Das Ergebnis erreicht in der statistischen Analyse allerdings kein signifikantes Niveau ( $p = 0,245$ ). Auch der linksatriale Volumes-Index ist geringfügig höher bei POAF-PatientInnen als in der Kontrollgruppe ( $67 \pm 5,3 \text{ cm}^3/\text{m}^2$  vs.  $62 \pm 2,1 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ ). Der Unterschied ist aber auch hier nicht statistisch signifikant ( $p = 0,413$ ).

Vorangegangene Studien haben hingegen gezeigt, dass postoperatives Vorhofflimmern auch durch das linksatriale Volumen (LAV) und den linksatrialen Volumenindex (LAVI) prognostiziert werden kann (33). Eine Studie von Osranek et al. (31) hat berichtet, dass ein LAVI  $> 32 \text{ ml}/\text{m}^2$  mit einem bis zu fünffach höheren Risiko von postoperativem VHF bei herzchirurgischen Eingriffen einhergeht, unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Alter und klinischen Faktoren. Der LAV-Index in der Studie von Osranek et al. ist bei den PatientInnen mit POAF mit  $49 \pm 14 \text{ ml}/\text{m}^2$  signifikant höher gewesen als in der Kontrollgruppe ( $39 \pm 16 \text{ ml}/\text{m}^2$ ) und die ROC-Analyse hat eine gute prädiktive Funktion von LAVI mit einer AUC von 0,729 gezeigt. Die Studie hat von Anfang an PatientInnen mit mittel- und höhergradigen Mitralstenosen und Mitralinsuffizienzen oder künstlichen Mitralklappen ausgeschlossen, um potentielle Effekte der Stenose auf die Höhe von LAVI zu vermeiden. (31) Da in der vorliegenden Studie die Präsenz von hochgradigen Mitralklappenvitien sowie Mitralthroesen nicht berücksichtigt worden sind, könnte dies einer der Gründe sein, weshalb hier viel höhere LAVI-Werte detektiert worden sind.

In der Studie von Takahashi et al. sind Mitralinsuffizienzen häufiger bei PatientInnen mit POAF beobachtet worden. Die Auswertung für LAV und LAVI hat dies jedoch ebenfalls nicht berücksichtigt und hat im t-Test nur ein grenzwertiges Signifikanzniveau für die Vorhersage von POAF nachgewiesen. ( $p < 0,047$  für LAV und  $p < 0,043$  für LAV-Index). Die anschließende Analyse von LAV und LAVI in der univariaten Regression hat jedoch keine statistische Signifikanz mehr festgestellt. (30)

Bei Fujiwara et al. ist das linksatriale Volumen bei PatientInnen mit POAF höher als bei PatientInnen mit SR ( $64,6 \pm 26,1$  ml vs.  $51,2 \pm 17,6$  ml,  $p < 0,006$ ) gewesen. Ebenso hat sich der LAV-Index ( $41,1 \pm 16,4$  ml/m<sup>2</sup> vs.  $31,8 \pm 10,6$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,005$ ) verhalten. In der univariaten Regressionsanalyse hat sich jedoch nur LAVI als Prädiktor für POAF ( $p < 0,005$ ) durchgesetzt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in dieser Studie die Berechnung der KÖF mithilfe der Fujimoto-Formel auf die japanische Studienpopulation angepasst worden ist und somit eventuell andere Referenzwerte gelten könnten, als bei der konventionellen Berechnung durch die DuBois-Formel. Es gilt daher zu bedenken, ob die Resultate bezüglich LAVI mit anderen Studien noch vergleichbar sind. Für die untersuchte Studienpopulation haben Fujiwara et al. demonstriert, dass sich ein LAVI  $> 33$  ml/m<sup>2</sup> als Prädiktor für POAF eignet (Sensitivität 65,7%, Spezifität 86,8%). Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC = 0,67, 95% CI 0,55 – 0,79) hat allerdings nur eine mäßige diskriminative Fähigkeit nachgewiesen. Fujiwara et al. sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die PA-TDI Dauer mit einer AUC von 0,85 (95% CI 0,77 – 0,93) eine wesentlich bessere prädiktive Eigenschaft besitzt als LAVI.

Die prognostische Überlegenheit von PA-TDI gegenüber dem linksatrialen Volumens-Index ist auch von den Uijl et al. bestätigt worden. In der ROC-Analyse bei den Uijl et al. hat die PA-TDI mit einer AUC von 0,765 eine stärkere diskriminative Fähigkeit als der maximale LAV-Index mit einer AUC von 0,561 angenommen.

Abbildung 26 fasst die Ergebnisse der ROC-Analyse für die PA-TDI-Dauer, LAV und LAV-Index der untersuchten Studienpopulation zusammen. Dabei wird deutlich, dass auch in der vorliegenden Studie eine eindeutige Überlegenheit von PA-TDI gegenüber LAV und LAV-Index in der prognostischen Vorhersagekraft von postoperativem VHF besteht.

#### 4.5 PA-TDI/LAV und PA-TDI/LAVI als Prädiktoren für POAF

Die Mittelwerte von PA-TDI/LAV zeigen sich bei den PatientInnen mit postoperativem VHF geringfügig höher als bei den PatientInnen mit SR. ( $1,4 \pm 0,1$  ms/cm<sup>3</sup> vs.  $1,6 \pm 0,2$  ms/cm<sup>3</sup>) Ebenfalls zeigt sich ein größerer PA-TDI/LAV -Index in der POAF-Gruppe gegenüber der Gruppe die einen SR beibehält. ( $2,4 \pm 0,1$  ms/cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup> vs.  $2,9 \pm 0,5$  ms/cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>). Für beide Parameter kann jedoch keine statistisch Signifikanz nachgewiesen werden ( $p = 0,240$  für PA-TDI/LAV bzw.  $p = 0,145$  für PA-TDI/LAV-Index).

Die Intention in der Einführung der zwei neuen Parameter PA-TDI/LAV und PA-TDI/LAVI basiert auf den Erkenntnissen über die Entstehungs- und Erhaltungsmechanismen von Vorhofflimmern (siehe Abbildung 2). Die PA-TDI ist ein Maß für die Dauer der Erregungsüberleitung vom Sinusknoten ausgehend bis zur Erregung der linken lateralen Vorhofwand. LAV bzw. LAV-Index wiederum repräsentieren das Volumen des linken Vorhofes. Daraus ergibt sich die Annahme, dass je größer der Vorhof ist, die Erregungswelle umso länger braucht, um die Strecke zwischen Sinusknoten und lateraler Vorhofwand zurückzulegen. Bisherige Studien haben bestätigt, dass sowohl linksatriale Volumina als auch die PA-TDI-Dauer miteinander korrelieren und als unabhängige Prädiktoren für postoperatives VHF eingesetzt werden können. Ein Parameter, der sowohl die PA-TDI als auch LAV/LAVI enthält, könnte demnach die Vorhersagegenauigkeit erhöhen. In der vorliegenden Studie konnte dies allerdings nicht belegt werden. Die ROC-Analyse für PA-TDI/LAV zeigt mit einer AUC von 0,571 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,351 – 0,791 nur eine geringe Vorhersagekraft. Auch dem PA-TDI/LAV-Index wird mit einer AUC von 0,605 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,413 – 0,797 nur eine mäßige Vorhersagekraft für postoperatives Vorhofflimmern zugeordnet.

#### 4.6 Korrelation von prä- und postoperativem VHF und PA-TDI-Dauer

In dieser Subanalyse ist die mittlere PA-TDI-Dauer von PatientInnen die prä- und/oder postoperatives Vorhofflimmern aufgewiesen haben, verglichen worden mit den PatientInnen die keinerlei Vorgeschichte bezüglich VHF haben und auch postoperativ im Sinusrhythmus verblieben sind. Es zeigten sich tendenziell höhere Mittelwerte von PA-TDI in PatientInnen mit prä- und postoperativem VHF, jedoch ohne statistische Signifikanz im t-Test ( $151 \pm 8,8$  ms vs.  $138 \pm 3,8$ ,  $p = 0,126$ ).

Hingegen haben Bertini et al. (38) belegt, dass die PA-TDI Dauer bei PatientInnen mit vorbekanntem VHF signifikant länger ist, als in PatientInnen ohne vorbekanntem VHF ( $159 \pm 32$  ms vs.  $136 \pm 22$  ms,  $p < 0,001$ ). Diese Studie war die Erste, die dokumentiert hat, dass sich PA-TDI auch als Prädiktor bei PatientInnen mit vorbekanntem VHF für das erneute Auftreten von VHF eignet. (38) Aufgrund dieser Erkenntnis hat in der vorliegenden Studie sowie in der Arbeit von Takahashi et al. (30) kein Ausschluss von PatientInnen mit präoperativ bekannten Vorhofflimmern stattgefunden, mit Ausnahme jener PatientInnen die keinen Sinusrhythmus während der PA-TDI-Messung aufgewiesen haben.

Den Erkenntnissen von Bertini et al. schließen sich den Uijl. et al in ihrer Studie an. Sie haben über eine verlängerte PA-TDI Dauer bei PatientInnen berichtet, die zuvor mit persistierendem Vorhofflimmern diagnostiziert wurden. (36) Weiters haben Weijs et al. beschrieben, dass vorbekannte Episoden an VHF die PA-TDI um ca. 10 ms verlängern kann. (7)

## 5. Limitationen

Die Ausgangs - Studienpopulation ist aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der vielfältigen Ausschlusskriterien relativ klein. Die limitierte Fallzahl an PatientInnen die postoperativ Vorhofflimmern entwickelt haben, könnte daher die Aussagekraft der statistischen Analyse einschränken.

Um in zukünftigen Studien eine repräsentative Zahl an PatientInnen mit postoperativem Vorhofflimmern zu erhalten, könnte man eine engmaschigere postoperative Rhythmuskontrolle, im Sinne eines durchgehenden Monitorings zB. für eine Woche, in Betracht ziehen. Eine der Stärken dieser Studie mag die lange Follow-Up-Zeit, bis ein Jahr nach TAVI und die Diagnostik von VHF-Episoden durch Standardrhythmusstreifen, sein. Es sind durch diese Art von Follow-Up nur PatientInnen mit länger andauerndem VHF und das Neuauftreten von VHF über einem längeren postoperativ Zeitraum detektiert worden. Wünschenswert wären weitere Studien über die postoperative Zeitspanne, in der Vorhofflimmern eintritt. Es scheint unwahrscheinlich, dass POAF auf wenige Tage nach dem Eingriff limitiert ist und mit einer solchen Studie könnte eine klare Definition für postoperatives Vorhofflimmern formuliert werden.

Ebenfalls empfehlen würde sich ein präoperatives 24-Stunden-EKG, um PatientInnen mit asymptomatischem, intermittierendem VHF ausfindig zu machen. Durch den Ausschluss dieser PatientInnen könnte sicher gegangen werden, dass neuauftretendes POAF auch wirklich neu ist. Dies ist in vielen bisherigen Studien nicht beachtet worden und vermag daher in zukünftigen Studien zu anderen Zahlen für die Inzidenz an postoperativem Vorhofflimmern führen.

Eine weitere Fehlerquelle könnte die, aufgrund der retrospektiven Auswertung leider unabänderliche Qualität der Oberflächen-EKGs während der TDI-Aufzeichnung in der präoperativen TTE der untersuchten PatientInnen darstellen. Die dadurch oftmals schlechte Differenzierungsmöglichkeit des Beginns der P-Welle könnte einige PA-TDI-Werte beeinflusst haben, obwohl natürlich jegliche Messungen mit größter Sorgfalt durchgeführt und nicht reproduzierbare Messungen ausgeschlossen worden sind.

## 6. Conclusio

Mit dieser Studie ist erstmalig gezeigt worden, dass sich bei TAVI-PatientInnen die PA-TDI-Dauer zur Vorhersage von postoperativem Vorhofflimmern eignet. Die PA-TDI-Dauer der PatientInnen, die postoperativ Vorhofflimmern entwickelt haben, ist signifikant länger als die PA-TDI-Dauer der PatientInnen die postoperativ einen Sinusrhythmus beibehalten haben. Die ROC-Analyse (AUC = 0,779) zeigt eine gute prädiktive Eigenschaft der PA-TDI-Dauer. Die bisher beschriebenen Prädiktoren, wie Alter, PQ-Dauer, LAV und LAVI, können für die vorliegende Studienkohorte postoperatives Vorhofflimmern nicht voraussagen. Dies hebt die Bedeutung der PA-TDI-Dauer als möglicherweise einzigen Prädiktor für diese PatientInnengruppe hervor. Bisherige Studien haben die konventionellen Parameter als unbeständige Prädiktoren beschrieben und im Vergleich hat sich stets die eindeutige prognostische Überlegenheit der PA-TDI gezeigt. Um dies auch für TAVI-PatientInnen zu bestätigen, bedarf es zusätzlicher prospektiver Studien. Abschließend kann festgehalten werden, dass es sich mit der PA-TDI-Dauer um einen einfach und schnell zu bestimmenden Prädiktoren für postoperatives Vorhofflimmern handelt und dass, aufgrund der eindeutigen Überlegenheit gegenüber konventioneller Parameter, eine routinemäßige, präoperative Bestimmung der PA-TDI-Dauer im klinischen Alltag erwogen werden sollte.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):630–4.
2. Daniel PDWG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, et al. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2006 Oct 30 [zitiert 8. Dezember 2015];95(11):620–41. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00392-006-0458-8>
3. Buser M, Jeger R, Kaiser C, Buser P, Rüter F, Eckstein F, et al. Schwere symptomatische Aortenstenose. *Schweiz Med Forum*. 2012;12(14-15):304–9.
4. Silbernagl S, Lang F, Gay R. Taschenatlas Pathophysiologie. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.
5. Möllmann H, Kim W-K, Walther T, Hamm C. Transkatheteraortenklappenersatz (TAVI). *Der Internist*. Dezember 2013;54(12):1469–83.
6. Merckx KL, De Vos CB, Palmans A, Habets J, Cheriex EC, Crijns HJGM, et al. Atrial Activation Time Determined by Transthoracic Doppler Tissue Imaging Can Be Used as an Estimate of the Total Duration of Atrial Electrical Activation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. September 2005;18(9):940–4.
7. Weijs B, de Vos CB, Tieleman RG, Pisters R, Cheriex EC, Prins MH, et al. Clinical and echocardiographic correlates of intra-atrial conduction delay. *Europace*. 1. Dezember 2011;13(12):1681–7.
8. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, et al. Association of Left Atrial Fibrosis Detected by Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging and the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. Februar 2011;57(7):831–8.
9. Babcock MJ, Soliman EZ, Ding J, A. Kronmal R, Goff Jr DC. Pericardial Fat and Atrial Conduction Abnormalities in the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Obesity*. Januar 2011;19(1):179–84.
10. Fuenmayor A AJ, Moreno G, Landaeta A, Fuenmayor P AM. Inter-atrial conduction time shortens after blood pressure control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *International Journal of Cardiology*. Juli 2005;102(3):443–6.
11. Fuenmayor AJ, Ramírez L, Fuenmayor AM. Validation of inter-atrial conduction time measurement by means of echo-Doppler. *Archivos de cardiologia de Mexico*. 2002;72(2):125–8.
12. Buxton, A.E., Josephson, M.E., 1981. The role of P wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias. *Chest Journal* 80, 68–73.
13. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, Mieghem NM van, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the

- Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg.* 11. Januar 2012;42(5):S45–60.
14. New-Onset Atrial Fibrillation After Surgical Aortic Valve Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Concise Review | *Journal of Invasive Cardiology* [Internet]. [zitiert 16. Dezember 2015]. Verfügbar unter:  
<http://www.invasivecardiology.com/articles/new-onset-atrial-fibrillation-after-surgical-aortic-valve-replacement-and-transcatheter-1>.
  15. Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J, Urena M, DeLarochellière R, Doyle D, Bagur R, et al. Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Value of New-Onset Atrial Fibrillation Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of the American College of Cardiology.* Januar 2012;59(2):178–88.
  16. Motloch LJ, Reda S, Rottlaender D, Khatib R, Müller-Ehmsen J, Seck C, et al. Postprocedural Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery.* Januar 2012;93(1):124–31.
  17. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Heg D, Pilgrim T, Khattab AA, et al. Atrial Fibrillation and Aortic Stenosis Impact on Clinical Outcomes Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2013;6(1):77–84.
  18. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* Dezember 2014;64(21):e1–76.
  19. Crystal E. Interventions on Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Heart Surgery: A Meta-Analysis. *Circulation.* 2. Juli 2002;106(1):75–80.
  20. Herold G. *Innere Medizin* 2012. Auflage: 1., Aufl. Köln: Selbstverl.; 2012. p 173-175
  21. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 1. Oktober 2012;33(19):2451–96.
  22. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European heart journal.* 2012;33(21):2719–47.
  23. Scherr D. Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz-Die Rolle von Amiodaron. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology.* 2015;22(A-Forum Rhythmologie):8–11.
  24. Herold G. *Innere Medizin* 2012. Auflage: 1., Aufl. Köln: Selbstverl.; 2012. p 288-291
  25. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine.* 1998;339(10):659–66.

26. De Vos CB, Weijs B, Crijns HJGM, Cheriex EC, Palmans A, Habets J, et al. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. *Heart*. 1. Mai 2009;95(10):835–40.
27. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *American Heart Journal*. Februar 1964;67(2):200–20.
28. Allesie, M., Ausma, J., Schotten, U., 2002. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research* 54, 230–246. doi:10.1016/S0008-6363(02)00258-4
29. Khoo, C.W., Krishnamoorthy, S., Lim, H.S., Lip, G.Y.H., 2011. Assessment of left atrial volume: a focus on echocardiographic methods and clinical implications. *Clinical Research in Cardiology* 100, 97–105. doi:10.1007/s00392-010-0222-y
30. Takahashi S, Fujiwara M, Watadani K, Taguchi T, Katayama K, Takasaki T, et al. Preoperative Tissue Doppler Imaging-Derived Atrial Conduction Time Can Predict Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement for Aortic Valve Stenosis. *Circulation Journal*. 2014;78(9):2173–81.
31. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left Atrial Volume Predicts the Risk of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. August 2006;48(4):779–86.
32. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Dezember 2005;18(12):1440–63.
33. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001;76:467-75
34. Müller P, Hars C, Schiedat F, BöSche LI, Gotzmann M, Strauch J, et al. Correlation Between Total Atrial Conduction Time Estimated via Tissue Doppler Imaging (PA-TDI Interval), Structural Atrial Remodeling and New-Onset of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: The Role of Total Atrial Conduction Time in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. Juni 2013;24(6):626–31.
35. Fujiwara M, Nakano Y, Hidaka T, Oda N, Uchimura Y, Sairaku A, et al. Prediction of Atrial Fibrillation After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Using Preoperative Total Atrial Conduction Time Determined on Tissue Doppler Imaging. *Circulation Journal*. 2014;78(2):345–52.
36. den Uijl DW, Gawrysiak M, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Schalij MJ, et al. Prognostic value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging to predict the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace*. 1. November 2011;13(11):1533–40.

37. Maffè S, Paffoni P, Dellavesa P, Cucchi L, Zenone F, Bergamasco L, et al. Prognostic Value of Total Atrial Conduction Time Measured with Tissue Doppler Imaging to Predict the Maintenance of Sinus Rhythm after External Electrical Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation. *Echocardiography*. März 2015;32(3):420–7.
38. Bertini M, Borleffs CJW, Delgado V, Ng ACT, Piers SRD, Shanks M, et al. Prediction of atrial fibrillation in patients with an implantable cardioverter-defibrillator and heart failure. *European Journal of Heart Failure*. Oktober 2010;12(10):1101–10.
39. Roshanali F, Mandegar MH, Yousefnia MA, Rayatzadeh H, Alaeddini F, Amouzadeh F. Prediction of Atrial Fibrillation via Atrial Electromechanical Interval After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation*. 30. Oktober 2007;116(18):2012–7.
40. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography*. 1. Januar 2009;10(1):1–25.