

Diplomarbeit

Klinische Bedeutung der Variabilität der P-Welle bei PatientInnen mit Transkatheter- Aortenklappenersatz

eingereicht von

Fabian Bechtoldt

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Herzchirurgie

unter der Anleitung von

Sen. Sci.ⁱⁿ Oberärztin Dr.ⁱⁿ med. univ. Ingeborg Keeling

Graz, am 22. Januar 2018

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 22. Januar 2018

Fabian Bechtoldt eh

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Sen.-Sci.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Ingeborg Keeling bedanken. Sie hat mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht und mich mit Ihrer Kompetenz und hilfsbereiten Art stets unterstützt. Sie war während des gesamten Zeitraumes jederzeit erreichbar und hatte für alle Fragen und Probleme ein offenes Ohr.

Weiters gilt mein Dank Herrn Dr. med. univ. David Zweiker für die Bereitstellung der PatientInnendaten, sowie für seine Unterstützung bei Fragen zur statistischen Auswertung und vielen praktischen Tipps im Laufe des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden und Freundinnen danken, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet und auch in etwas schwierigeren Phasen immer unterstützt haben. Dank Euch werde ich diese Zeit niemals vergessen und immer in bester Erinnerung behalten.

Zusammenfassung

Hintergrund: In den letzten Jahren haben verschiedene retrospektive Studien die Bedeutung der P-Wellenvariabilität (PV) als prädiktiver Faktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Schlaganfällen, kognitive Dysfunktion und vor allem Vorhofflimmern (AF) innerhalb gesunder und kardiovaskulär vorerkrankten PatientInnengruppen gezeigt. Eine PV >40 ms konnte mit dem Auftreten von AF bei gesunden ProbandInnen, PatientInnen nach einer Bypass-Operation und solchen die an Hypertonie leiden in Verbindung gebracht werden. Schlaganfälle, kognitive Dysfunktion, AF und eine diastolische Dysfunktion treten häufig bei PatientInnen nach TAVI auf. Die oben erwähnten Ergebnisse könnten eine ähnliche Bedeutung der PV für PatientInnen, die sich einer TAVI unterziehen, bedeuten. Daher ist die Intention dieser Studie, diese Hypothese zu untersuchen und zu überprüfen, ob es eine Korrelation zwischen der PV und Parametern wie der 1-Jahres-Rehospitalisierung und 1-Jahres-Mortalität gibt.

Material und Methoden: Diese retrospektive Studie basiert auf einem PatientInnenkollektiv von 398 PatientInnen, die sich am Landeskrankenhaus Graz zwischen 2007 und 2014 einem TAVI-Eingriff unterzogen haben. Präoperative 12-Kanal-EKGs konnten von 210 PatientInnen gefunden und in Bezug auf P-Wellendauer und PV ausgewertet werden. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe von SPSS auf eine Korrelation zwischen der PV und verschiedener Outcome-Parametern sowie dem Auftreten verschiedener Rhythmusstörungen untersucht. Je 40 EKGs wurden zufällig ausgesucht und für die Bewertung des Intra- bzw. Interobserver Errors erneut ausgewertet.

Ergebnisse: Die Auswertung der 210 EKGs zeigte eine durchschnittliche PV von $40,8 \pm 11,0$ ms. Postinterventionelle Rhythmusstörungen konnten bei 78 PatientInnen gefunden werden. 14 (6,7%) PatientInnen entwickelten ein neu aufgetretenes AF, 8 (3,8%) zeigten einen AV-Block 3. Grades und 56 (26,7%) litten an einem Linksschenkelblock. 28 (13,3%) PatientInnen verstarben innerhalb eines Jahres. Außerdem mussten 89 (42,4%) PatientInnen aus verschiedenen Gründen innerhalb eines Jahres rehospitalisiert werden. Wir konnten in unserer Studie

allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der PV bzw. PV(cut-off) und dem Auftreten verschiedener Rhythmusstörungen wie AF, AV-Block III und LSB oder auch der 1-Jahres-Mortalität bzw. der 1-Jahres-Rehospitalisierung feststellen. Allerdings konnten wir signifikante Korrelationen zwischen der PV und Z.n. Klappen-Operation und Tage bis zur ersten kardialen Rehospitalisierung feststellen.

Conclusio: Unsere Studie zeigt, dass der Cut-Off für PatientInnen mit TAVI-Eingriff womöglich vom in der Literatur beschriebenen Cut-Off für Gesunde abweicht. Eine weitere Studie könnte einen spezifischen Cut-Off für diese spezielle PatientInnengruppe ermitteln. Außerdem wäre eine prospektive Studie zur genaueren Untersuchung der PV als möglichen prädiktiven Faktor bei PatientInnen nach TAVI-Implantation zu überlegen.

Abstract

Background: In recent years, several retrospective studies showed the significance of P-wave dispersion (Pd) as a predictor for the development of cardiovascular diseases, including stroke, cognitive dysfunction and atrial fibrillation (AF) in the healthy population and in patients with cardiovascular preconditions. A Pd >40ms was found to correlate with the occurrence of AF in healthy patients, patients post coronary bypass surgery and in those suffering from arterial hypertension. Stroke, cognitive dysfunction, AF and diastolic cardiac dysfunction occur frequently in patients after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). The results mentioned above could, therefore, suggest a similar significance of Pd in patients undergoing this procedure. The intention of this study was to evaluate this hypothesis and to investigate a potential correlation between Pd and 1-year mortality and hospitalization.

Material and Methods: This retrospective study is based on a population of 398 patients treated with TAVI at the University hospital of Graz, Austria, between 2007 and 2014. Standard preoperative 12-lead ECGs could be collected from 210 out of these 398 patients and P-wave duration and Pd were calculated. These results were analyzed with SPSS® concerning the correlation between Pd and outcome parameters and occurrence of various cardiac arrhythmias. In addition, bivariate analysis of Pd with other parameters was performed. 40 ECG's were randomly picked for the investigation of the inter- and intraobserver error.

Results: The evaluation of all 210 ECGs showed a mean Pd of 40.8 ± 11.0 ms. Postinterventional cardiac arrhythmias were found in 78 patients: 14 patients developed new-onset AF, 8 patients showed a complete atrioventricular block (AVB III) and 56 patients had a left bundle branch block (LBBB). 28 patients died within one year. Furthermore, 89 patients were hospitalized repeatedly for various conditions. In our study, we were unable to detect a significant correlation between Pd and outcome parameters, such as 1-year-mortality and rehospitalization. Furthermore, we could not find a significant correlation between Pd cut-off of 40ms and occurrence of new-onset of various cardiac arrhythmias, namely AF, AVB III

and LBBB. In fact, we were able to detect a significant correlation between Pd and status post heart valve operation and days to first rehospitalization for cardiac conditions.

Conclusion: Our study showed that the cut-off for Pd in patients after TAVI implantation might deviate from the cut-off for Pd reported in literature for healthy individuals. A subsequent study is needed to further evaluate the specific cut-off for this group of cardiac patients. We also suggest a prospective study to further investigate the correlation between Pd as a possible predictive factor for patients undergoing TAVI.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Elektrokardiographie	1
1.1.1 P-Welle	2
1.1.2 P-Wellenvariabilität	3
1.2 Aortenklappenstenose	7
1.2.1 Ätiologie und Pathogenese	7
1.2.2 Klinik	8
1.2.3 Diagnostik	10
1.2.4 Therapie	15
1.3 Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI)	20
1.3.1 Indikationen	23
1.3.2 Kontraindikationen	24
1.3.3 Interventionelles Vorgehen	25
1.3.4 Komplikationen	28
1.3.5 Prognose	30
2 Material und Methoden	30
2.1 Studiendesign	30

2.2 PatientInnenkollektiv	31
2.3 EKG-Auswertung	32
2.4 Parameter	33
2.5 Statistische Auswertung	34
3 Ergebnisse	35
3.1 Deskriptive Analyse.....	35
3.2 Korrelationsanalyse.....	55
4 Diskussion	57
4.1 Einordnung der Ergebnisse.....	57
4.2 Limitationen.....	60
4.3 Conclusio	61
Literaturverzeichnis	62

Abkürzungen

A.	Arteria
ACC	American College of Cardiology
AF	Vorhofflimmern
art.	arterielle
AS	Aortenklappenstenose
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
aVF	augmented voltage foot
aVL	augmented voltage left
aVR	augmented voltage right
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CAKE	chirurgischen Aortenklappenersatz
cm ²	Quadratcentimeter
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
DI	Diabetes insipidus
DM II	Diabetes mellitus Typ 2
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen

ICR	Intercostalraum
ICU	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
LKH	Landeskrankenhaus
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m ²	Quadratmeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MS	Mitralstenose
ms	Millisekunden
m/s	Meter pro Sekunde
mV	Millivolt
OP	Operation
PCI	Perkutane Koronarintervention
Pmax	längste P-Welle
Pmin	kürzeste P-Welle
PS	Pulmonalstenose
PV	P-Wellenvariabilität
r	Korrelationskoeffizient
RR	Blutdruck
sog.	sogenannt
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenersatz
u.a.	unter anderem
V.	Vena

Z.n.

Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieentscheidung nach ESC/EACTS-Guidelines	15
Abbildung 2: Schematische Darstellung des retrograden transfemorale Zugangs (bereitgestellt von Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, USA).....	22
Abbildung 3: Edwards SAPIEN 3® TAVI-Herzklappe (bereitgestellt von Edwards Lifesciences Corporation).....	22
Abbildung 4: Auswertbarkeit der PatientInnen-EKGs	32
Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Studienpopulation (n=210).....	35
Abbildung 6: Altersverteilung des PatientInnenkollektivs (n=210)	36
Abbildung 7: Altersverteilung innerhalb der weiblichen Patientinnen (n=131)	37
Abbildung 8: Altersverteilung innerhalb der männlichen Patienten (n=79)	37
Abbildung 9: Vorhandensein einer KHK (n=210).....	38
Abbildung 10: Z.n. PCI aufgrund von KHK (n=210).....	39
Abbildung 11: Z.n. Bypass-OP in Folge von KHK (n=210).....	39
Abbildung 12: PatientInnen mit vorheriger Klappen-OP (n=210).....	40
Abbildung 13: PatientInnen mit Schrittmacher vor TAVI (n=210)	40
Abbildung 14: LVEF-Verteilung innerhalb der Studienpopulation vor TAVI (n=166)	41
Abbildung 15: PatientInnen mit Kardiomyopathie (n=210)	42
Abbildung 16: Schrittmacherimplantation nach TAVI (n=210).....	43
Abbildung 17: Notwendigkeit einer Kardioversion bei TAVI (n=210).....	43
Abbildung 18: Konversion von TAVI zu OP (n=210)	44
Abbildung 19: ICU-Aufenthalt nach TAVI (n= 198).....	45
Abbildung 20: Stationärer Aufenthalt nach TAVI (n= 198).....	45

Abbildung 21: Nach TAVI aufgetretener AV-Block III (n=210).....	46
Abbildung 22: Nach TAVI aufgetretene AF (n=210)	47
Abbildung 23: Nach TAVI aufgetretener LSB (n=210).....	47
Abbildung 24: 1-Jahres-Rehospitalisierung nach TAVI (n=210).....	48
Abbildung 25: 1-Jahresrehospitalisierung innerhalb der Patientinnen (n=131)	49
Abbildung 26: 1-Jahresrehospitalisierung innerhalb der Patienten (n=79)	49
Abbildung 27: Tage bis 1. kardiale Rehospitalisierung in Jahren (n=42).....	50
Abbildung 28: 1-Jahres-Mortalität nach TAVI (n=210).....	50
Abbildung 29: 1-Jahres-Mortalität innerhalb der Patientinnen (n=131)	51
Abbildung 30: 1-Jahres-Mortalität innerhalb der Patienten (n=79)	51
Abbildung 31: Pmax-Verteilung (n=210).....	53
Abbildung 32: Pmin-Verteilung (n=210).....	53
Abbildung 33: PV-Verteilung (n=210).....	54
Abbildung 34: PV in Bezug auf Cut-Off (n=210).....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der AS nach ESC	10
Tabelle 2: Schweregradeinteilung der AS nach ACC	10
Tabelle 3: CAKE Indikationen nach ECS/EACTS-Guidelines.....	19
Tabelle 4: Empfehlungen für TAVI nach ECS/EACTS-Guidelines	23
Tabelle 5: Absolute TAVI-Kontraindikationen nach ECS/EACTS-Guidelines	24
Tabelle 6: Relative TAVI-Kontraindikationen nach ECS/EACTS-Guidelines	25
Tabelle 7: Komplikationen bei TAVI-Eingriff laut Literatur	29
Tabelle 8: Korrelation zwischen PV und Z.n. Klappen-OP sowie Tage bis 1. kardiale Hospitalisierung	55
Tabelle 9: Korrelation zwischen PV(cut-off) und Z.n. Klappen-OP bzw. Tage bis 1. kardiale Rehospitalisierung	56

1 Einleitung

1.1 Elektrokardiographie

Die Elektrokardiographie ist eine einfache, kostengünstige und schnell durchführbare, nicht-invasive Untersuchungsmethode, um die elektrische Herzaktivität zu messen und aufzuzeichnen. Diese entsteht beim Gesunden im Sinusknoten und breitet sich intrakardial über die Vorhöfe, den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten), das His-Bündel, die Herzkammern und die Purkinje-Fasern aus und auf gleichem, retrograden Weg wieder zurück. Die dabei entstehenden, an die Körperoberfläche weitergeleiteten, elektrischen Potentialänderungen können, abgeleitet durch die angebrachten Elektroden, als Vektoren dargestellt werden, welche, im Verlauf eines Herzschlages, Stärke und Richtung ändern. Die Richtung, mit der ein Vektor auf eine Elektrode trifft, bestimmt ob es zu einem positiven oder einem negativen Ausschlag im Elektrokardiogramm (EKG) kommt. Wenn dieser Vektor auf eine Elektrode gerichtet ist, entsteht ein positiver Ausschlag, weist er von einer Elektrode fort, ergibt sich ein negativer Ausschlag. Die Stärke des Vektors bestimmt die Höhe des Ausschlages im EKG. So entstehen während eines Herzzyklus die typischen P- und T-Wellen, Q-, R- und S-Zacken sowie die PQ- und ST-Strecken. Die P-Welle steht hierbei für die intraatriale Erregungsausbreitung, die PQ-Strecke für die Zeit der Überleitung von den Vorhöfen auf die Kammern über den AV-Knoten, der QRS-Komplex spiegelt die Kammererregung wieder und die ST-Strecke sowie die T-Welle repräsentieren die Erregungsrückbildung in den beiden Herzkammern.

Die in der Kardiologie am häufigsten durchgeführte EKG-Untersuchung ist das 12-Kanal-EKG. Hierbei werden vier Elektroden an den vier Extremitäten angebracht, sowie 6 Elektroden an der Brustwand befestigt. Daraus lassen sich zwölf Ableitungen darstellen. Zum einen gibt es die drei bipolaren Extremitätenableitungen I, II, III nach Einthoven, sowie die drei unipolaren Extremitätenableitungen augmented Voltage Right (aVR), augmented Voltage Left (aVL), augmented Voltage Foot (aVF) nach Goldberg, welche zur Darstellung der Potentialänderungen in der Frontalebene dienen. Dazu kommen die sechs

unipolaren Brustwandableitungen V1-V6 nach Wilson, die zur Darstellung der Potentialänderungen in der Horizontalebene dienen. (1,2)

1.1.1 P-Welle

Die P-Welle ist der erste sichtbare Teil einer Herzaktion im EKG und Ausdruck der intraatrialen Erregungsausbreitung. Sie wird im Rahmen der gerichteten elektrischen Erregung der Herzmuskulatur durch den Sinusknoten ausgelöst, wobei der rechte Vorhof durch den Sinusknoten, welcher im oberen Bereich des rechten Vorhofs liegt, direkt stimuliert wird und die Erregung sich anschließend auf den linken Vorhof ausbreitet. So stellt sich die P-Welle im EKG beim Herzgesunden als halbrunde und glatte Welle dar, wobei der erste Teil die Erregung des rechten Vorhofs repräsentiert und der abschließende Teil die Erregung im linken Vorhof widerspiegelt. In den meisten Fällen ist ihr Ausschlag positiv, allerdings kann er in den Ableitungen V1 und aVR auch physiologisch negativ sein. Sie dient in ihrer physiologischen Konfiguration als Merkmal zur Bestimmung des Sinusrhythmus, da sie per Definition regelmäßig vor jedem QRS-Komplex auftreten muss. Die Dauer einer P-Welle sollte zwischen 50 und 100 Millisekunden (ms) liegen und die Amplitude sollte 0,25 Millivolt (mV) nicht überschreiten. Es gibt viele Möglichkeiten, wodurch sich die Konfiguration der P-Welle verändern kann. Zum einen kann die Vorhofleitung im rechten oder linken Vorhof beziehungsweise (bzw.) in beiden Vorhöfen geschädigt sein. Dafür verantwortlich können eine ischämische oder entzündliche Schädigung, eine Dilatation oder eine Hypertrophie des Vorhofmyokardes sein. Wenn sich die Läsion auf den rechten Vorhof beschränkt kommt es zu einem sogenannten (sog.) P-dextroatriale (P-dextrocardiale, P-pulmonale), welches sich durch eine erhöhte Amplitude $>0,25$ mV auszeichnet. Liegt die Vorhofschädigung im linken Atrium kommt es zu einem sog. P-sinistroatriale (P-sinistrocardiale, P-mitrale). Hierbei ist die P-Welle verbreitert (>100 ms), außerdem ist sie in den Extremitätenableitungen oft doppelgipfelig. Sind beide Vorhöfe betroffen, spricht man von einem P-biatriale (P-cardiale). Hier überlagern sich beide vorher beschriebenen Ausprägungen der P-Welle, sodass man eine

erhöhte und verbreiterte P-Welle sieht. Zusätzlich können doppelgipfelige P-Wellen in den Extremitätenableitungen vorkommen. (3) Weitere Möglichkeiten, die zu einer Veränderung der P-Welle im EKG führen, sind Erregungen die außerhalb des Sinusknoten ausgelöst werden und einen ektopten Vorhofrhythmus zur Folge haben, bzw. ganz außerhalb des Vorhofes entstehen, wodurch es zu einer retrograden Vorhoferregung kommt. Im Falle der ektopten Erregung wird die P-Welle biphasisch. Handelt es sich um eine retrograde Erregung, verlagert sich die P-Welle hinter den QRS-Komplex und wird negativ. Die letzte, und im Rahmen dieser Arbeit wichtigste, Veränderung der P-Welle im EKG entsteht entweder durch Vorhofflimmern (AF) oder durch eine Schädigung des Sinusknoten mit Ersatzrhythmus. Im Falle des AF flimmert der gesamte Vorhof, wodurch eine physiologische Überleitung verhindert wird und somit keine P-Welle abgebildet werden kann. Bei einer Schädigung des Sinusknotens fehlt die P-Welle komplett, wodurch eine Auswertung unmöglich gemacht wird. (2,3)

1.1.2 P-Wellenvariabilität

Die P-Wellenvariabilität (PV) bezeichnet einen Wert, der bei jedem EKG, in dem ein Sinusrhythmus vorliegt, durch das Abziehen der kürzesten P-Wellendauer (P_{min}) von der längsten P-Welle (P_{max}), innerhalb eines Herzschlages, erhoben werden kann. (4) Diese Messungen können auf zwei verschiedene Weisen erfolgen. Zum einen können die Papierausdrücke händisch ausgewertet werden, die zweite Möglichkeit besteht darin, sie in digitalisierter Form, an einem hochauflösenden Bildschirm, auszuwerten. Den entscheidenden Faktor für die Zuverlässigkeit der Messungen stellt die genaue Definition von Beginn und Ende der P-Welle dar. Eine Studie von Dilaveris et al. zeigte, dass die Messung am hochauflösenden Computerbildschirm mit dem sowohl kleinsten intra- als auch interobserver Fehler einhergeht und somit die genauere Variante ist (5). Dies konnte durch Studien von Aytemir et al. und Magnani et al. ebenfalls bestätigt werden. (6–8) Andere Studien wiederum zeigten, dass man auch mit einer händischen Auswertung der klassischen EKG-Ausdrücke akzeptable intra- und interobserver Fehlerquoten

erreichen kann. (9,10) Wie viele P-Wellen des 12-Kanal-EKGs bei einem Herzschlag komplett darstellbar sein müssen um in die Studie eingeschlossen werden zu können, variiert von Studie zu Studie. So gibt es einige Studien, bei denen 8 oder 9 Ableitungen eine klar abgrenzbare P-Welle aufweisen mussten, während bei einer anderen Studie bereits 3 auswertbare Ableitungen reichten. (7) Zur Entstehung der PV gibt es bis jetzt nur Hypothesen. Die meist beachtete Hypothese besagt, dass Grunderkrankungen wie Hypertonie, Ischämie oder metabolische Belastungen zu Entzündungen, Fibrose und geschwächten Zellverbindungen im Vorhofgewebe führen. Dies wiederum verursacht eine Verlangsamung der elektrischen Erregung in den geschädigten Arealen, woraus sich eine ungleichmäßige Erregung, sowie Erregungsrückbildung der Vorhöfe ergibt. Diese ungleichmäßige Aus- und Rückbildung führt im EKG zu unterschiedlich langen P-Wellen. Des Weiteren kann die gestörte Erregungsleitung einen Auslöser von AF darstellen. (6,7) Dies zeigt warum die PV im Zusammenhang mit AF aktuell die größte Rolle spielt. So konnte nachgewiesen werden, dass die PV ein sowohl sensitiver als auch spezifischer Prädiktor für paroxysmales bzw. häufig auftretendes symptomatisches AF ist. (6,11) Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass PV eine Rolle beim Wiederauftreten von AF nach elektrischer Kardioversion spielt, indem nachgewiesen wurde, dass höhere PV-Werte mit einem höheren Risiko für ein erneutes Auftreten von AF einhergehen. (12,13) Ähnliches konnte bei PatientInnen, die am Wolff-Parkinson-White Syndrom leiden, festgestellt werden. Auch hier konnte die PV als unabhängiger Prädiktor für ein erneutes Auftreten von AF nach Ablation identifiziert werden. (14) Ebenso konnte bei PatientInnen nach akutem Myokardinfarkt in der univariaten Analyse ein Zusammenhang zwischen PV und dem Auftreten von AF nachgewiesen werden. (15) Chandy et al. beschrieben in ihrer Studie die PV als prädiktiven Faktor für das Auftreten von AF nach einer Bypass-Operation. (16) Des Weiteren wurde von Sahin et al. gezeigt, dass sich die PV als prädiktiver Faktor für das Neuauftreten von AF bei linksatrialen Myxom-PatientInnen nach einer Operation (OP) eignet. (17)

Da die PV ein relativ neuer EKG-Marker ist und es noch keine einheitliche und automatisierte Methode zur Bestimmung gibt, existiert auch noch kein allgemeingültiger Grenzwert, ab dem man von einer pathologischen PV spricht. So konnten Aytemir et al. bei einem Cut-off Wert von 36 ms, gesunde ProbandInnen

mit einer Sensitivität von 77%, einer Spezifität von 82% und einer positiven Vorhersagegenauigkeit 85%, von PatientInnen mit paroxysmalem AF unterscheiden. (6) Dilaveris et al. wiederum setzten ihren Cut-off Wert bei 40 ms und erreichten bei ihrer Unterscheidung zwischen gesunden ProbandInnen und ebensolchen mit paroxysmalem AF eine Sensitivität von 83%, eine Spezifität von 85% und eine positive Vorhersagegenauigkeit von 89%. (18)

Neben dem Zusammenhang zwischen PV und AF, konnten, in zahlreichen anderen Studien, weitere Zusammenhänge zwischen PV und vielfältigen anderen Erkrankungen und Faktoren nachgewiesen werden. So konnten Yilmaz et al. feststellen, dass bei PatientInnen mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) ebenfalls höhere PV-Werte vorlagen als bei einer gesunden Kontrollgruppe. Außerdem konnte ein Bezug zwischen PV und dem Schweregrad der KHK hergestellt werden. (19) Höhere PV-Werte konnten des Weiteren bei PatientInnen mit einem verlangsamten Blutfluss in den Koronararterien gemessen werden. (20)

In einer Studie, die sich mit den Auswirkungen von Bluthochdruck beschäftigt, stellten Dagli et al. die Hypothese auf, dass sich die PV als Marker für die Ausprägung der linksventrikulären Hypertrophie und der diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels eignet. (21) Diese Hypothese fand Unterstützung in verschiedenen Studien, die belegten, dass die PV durch die Einnahme verschiedener Blutdruckmedikamente sinkt. (22,23)

Guntekin et al. stellten in einer Studie fest, dass bei PatientInnen mit Mitralklappenstenose (MS) ein signifikanter Zusammenhang zwischen PV und Schweregrad der MS besteht. (24) Auch bei der Betrachtung der Aortenklappenstenose (AS) konnte festgestellt werden, dass PatientInnen mit AS eine höhere PV aufweisen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die PV bei PatientInnen, die zusätzlich zu ihrer AS noch AF entwickelten, ebenfalls erhöht war. (25) Auch bei Untersuchungen der Pulmonalklappe konnte nachgewiesen werden, dass ein Zusammenhang zwischen PV und einer bestehenden Pulmonalstenose (PS) besteht. So ergab die Studie, dass die PV mit der Ausprägung der Einengung der Klappe und damit dem Druckgradienten korreliert. (26)

Auch bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die PV eine Bedeutung hat. Senen et al. zeigten, dass es signifikant höhere PV-Werte beim Vorliegen einer nicht-ischämischen, dilatativen

Kardiomyopathie gab, als innerhalb der gesunden Kontrollgruppe. (27) Eine weitere Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und der PV herstellen. Je schlechter die Ejektionsfraktion war, desto höher war die PV. Des Weiteren konnte in der Studie gezeigt werden, dass Metoprolol zu einer Senkung der PV-Werte führt. (28) Ein ähnliches Ergebnis belegt, dass PatientInnen mit Herzinsuffizienz unter optimaler medikamentöser Therapie keinen signifikanten Anstieg der PV zeigten. (29)

Wie weiter oben bereits beschrieben, können unter anderem (u.a.) Entzündungen zu einer diskontinuierlichen Erregungsleitung im Vorhof führen. Daher haben sich einige Studien mit dem Zusammenhang zwischen rheumatoiden Erkrankungen und PV beschäftigt und konnten auch einige Ergebnisse liefern. So konnten bei rheumatoider Arthritis, Morbus Behcet, Systemischem Lupus Erythematodes, Morbus Bechterew, familiärem Mittelmeerfieber und Sklerodermie erhöhte PV-Werte gefunden werden. (30)

Ein weiteres Gebiet in dem der PV eine Aussagekraft nachgewiesen werden konnte ist Übergewicht und das damit verbundene metabolische Syndrom. Hier konnte gezeigt werden, dass sowohl Übergewichtige als auch PatientInnen mit metabolischem Syndrom höhere PV-Werte vorweisen. (31,32) Auch Untersuchungen bezüglich Diabetes Mellitus Typ 2 (DM II) führten zu dem Ergebnis, dass ProbandInnen mit DM II höhere PV-Werte zeigten als die Kontrollgruppe. (33) Eine weitere Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) von Frauen und der PV nachweisen. (34)

Deniz et al. führten eine Studie durch um den Zusammenhang zwischen Diabetes insipidus (DI) und PV zu untersuchen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass PatientInnen mit DI signifikant höhere PV-Werte vorwiesen. Zusätzlich wurde eine signifikante Korrelation zwischen PV und der Serumosmolalität sowie dem Serum-Natriumspiegel festgestellt. (35)

Can et al. konnten zeigen, dass es auch bei PatientInnen mit obstruktiver Schlafapnoe zu verlängerten PV-Werten kommt. Sie wiesen sogar einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und der Höhe der PV nach. (36)

In vielen weiteren Studien konnten Zusammenhänge zwischen PV und Nierenversagen bei DialysepatientInnen, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

(COPD), Myotoner Dystrophie Typ 1, Multipler Sklerose, Hypochondrie und intrahepatischer Cholestase in der Schwangerschaft festgestellt werden. (37)

1.2 Aortenklappenstenose

Mit knapp 34% ist die valvuläre Aortenklappenstenose (AS) die häufigste erworbene Herzklappenerkrankung in Europa. Innerhalb der interventionsbedürftigen Fälle von Klappenerkrankungen beträgt ihr Anteil sogar 46,6%. Aufgrund ihrer steigenden Prävalenz im Alter wird die PatientInnenpopulation, im Rahmen der steigenden Lebenserwartung in der westlichen Welt, immer größer. Unter den drei wichtigsten Entstehungsfaktoren für AS liegt die Degeneration der Aortenklappe mit 81,9% klar vorne. Sie stellt die weitaus häufigste Form dar und tritt hauptsächlich in fortgeschrittenem Alter auf. Rheumatoide Einflussfaktoren verursachen 11,2% der Erkrankungen und die angeborene AS ist für 5,4% der Fälle verantwortlich. Diese beiden Formen treten deutlich früher auf. (38)

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Die valvuläre AS kann verschiedene Ursachen haben. Da die degenerative/kalzifizierende AS allerdings die weitaus häufigste Ursache bei älteren PatientInnen darstellt, und diese auch die relevante Variante für diese Arbeit darstellt, werden wir uns an dieser Stelle auf sie konzentrieren.

Bei der degenerativen AS handelt es sich um einen aktiven Kalzifizierungsprozess der Aortenklappe, der einige Merkmale der Gefäßatherosklerose zeigt. So kommt es über ein Zusammenspiel von Entzündungszellen, Zytokinen, gestörter Endothelfunktion, Lipidanlagerung und verschiedener proinflammatorischer Signalwege zu einer Umwandlung von valvulären Myofibroblasten zu Osteoblasten. Diese produzieren Bone-Matrix-Proteine, welche wiederum die Anlagerung von Kalziumhydroxyapatitkristallen fördern und so zur Aortenklappensklerose führen. (39) Begünstigt wird dieser Prozess durch einige Risikofaktoren, wie Alter,

männliches Geschlecht, arterielle (art.) Hypertonie, erhöhtes Low-Density-Lipoprotein Cholesterin und Lipoprotein A, Rauchen, chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom. Auch eine familiäre Häufung konnte beobachtet werden. (39,40) Diese Vorstufe der AS ist bei gut einem Viertel der Bevölkerung über 65 Jahren zu finden, in der Altersgruppe von über 85 Jahren kann die Aortenklappensklerose sogar bei 48% beobachtet werden. (40) Die Sklerose führt in weiterer Folge zu einer Versteifung der Aortenklappensegel, was wiederum eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes bedeutet und zu einem systolischen Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta führt. Zu Beginn dieses Prozesses kann dem, durch eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels, entgegengewirkt werden, so dass die systolische Funktion aufrechterhalten werden kann ohne, dass das Herzzeitvolumen (HZV) abnimmt. Aufgrund der gleichzeitig auftretenden diastolischen Dysfunktion steigt das HZV unter Belastung nicht ausreichend an. Zu diesem Zeitpunkt sind die PatientInnen meist asymptomatisch. Wenn der Zeitpunkt erreicht ist, an dem die Kompensationsmechanismen versagen, da die Aortenklappenöffnungsfläche immer kleiner und der Druck im linken Ventrikel immer größer wird, nimmt die linksventrikuläre Funktion stark ab, die diastolische Dysfunktion nimmt weiter zu und es kommt zu einer linksventrikulären Dilatation. Spätestens zu diesem Zeitpunkt entwickeln die PatientInnen Symptome und man spricht von hochgradigen, symptomatischen AS. (39,41)

1.2.2 Klinik

Im Anfangsstadium zeigen PatientInnen im Normalfall noch keine Symptome, da die oben beschriebenen Kompensationsmechanismen dafür sorgen, dass das Schlagvolumen unverändert bleibt. So können Aortenklappensklerosen und auch -stenosen lange Jahre asymptomatisch und damit unerkant bleiben. Bei den meisten PatientInnen treten die ersten Beschwerden erst zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr auf. Liegt allerdings eine bikuspidale Aortenklappe vor, treten die Symptome in der Regel 10-20 Jahre früher auf. Wenn dann Symptome auftreten ist

die Prognose schlecht, so werden ohne eine Intervention 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 15-50% beschrieben. (42) Das einzige Frühsymptom, das gelegentlich beobachtet wird, sind Palpitationen. Hämodynamisch und damit klinisch relevant wird eine AS erst wenn die Klappenöffnungsfläche noch ca. 1,0 Quadratzentimeter (cm^2) beträgt. Hier treten nun die typischen Symptome der AS auf. Diese sind Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkopen. Die Dyspnoe resultiert aus der diastolischen Dysfunktion und dem daraus resultierenden erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck. Dieser führt zu einer Steigerung des pulmonal-kapillären Drucks, wodurch schlussendlich die Dyspnoe ausgelöst wird. Die pectanginösen Beschwerden werden durch den nicht mehr gedeckten, erhöhten Sauerstoffbedarf des hypertrophierten Ventrikels ausgelöst und nicht zwangsläufig durch eine begleitende KHK, auch wenn diese bei PatientInnen in diesem Alter häufig vorkommen. Synkopen treten als letztes Symptom bei hochgradiger AS auf. Auslöser für eine AS bedingte Synkope ist der stark erhöhte Druck im linken Ventrikel. Dieser führt über myokardiale Barorezeptoren zu einer reflektorischen peripheren Vasodilatation, auf die, bedingt durch die AS, nicht mit einer adäquaten Steigerung des HZV reagiert werden kann und es so zu einer Minderperfusion des Gehirns kommt. Des Weiteren können rasche Ermüdbarkeit, Schwäche, periphere Zyanose, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Atemnot und Lungenödeme auftreten. Im Endstadium kommt es zu weiteren Folgeerscheinungen, wie etwa pulmonale Hypertonie, Rechtsherzinsuffizienz, Leberstauung, Trikuspidalinsuffizienz und AF. (39,41)

Die Einteilung der AS in die Schweregrade leicht, mittel und schwer erfolgt zurzeit anhand der beiden leicht unterschiedlichen Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Tabelle 1) und des American College of Cardiology (ACC) (Tabelle 2). So spricht man in Europa von einer schweren AS, wenn der mittlere Druckgradient >40 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg), die maximale Ausstromgeschwindigkeit >4 Meter pro Sekunde (m/s) und, dem in Europa zusätzlich errechneten, Klappenöffnungsflächenindex $<0,6$ Quadratzentimeter pro Quadratmeter (cm^2/m^2) beträgt. (42)

Schweregrad	leicht	mittel	schwer
mittlerer Gradient (mmHg)	<25	25-40	>40
maximale Ausstromgeschwindigkeit (m/s)	<3	3-4	>4
Klappenöffnungsflächenindex (cm ² Klappenöffnungsfläche / m ² Körperoberfläche)	>1	0,6-1	<0,6

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der AS nach ESC

In den USA ist die schwere AS ebenfalls über die Werte mittlerer Druckgradient >40 mmHg, maximale Ausstromgeschwindigkeit >4 m/s und über die gemessene Klappenöffnungsfläche <1 cm² definiert. (43)

Schweregrad	leicht	mittel	schwer
mittlerer Gradient (mmHg)	<25	25-40	>40
Ausstromgeschwindigkeit (m/s)	<3	3-4	>4
Klappenöffnungsfläche (cm ²)	>1,5	1-1,5	<1

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der AS nach ACC

1.2.3 Diagnostik

1.2.3.1 Klinische Untersuchung

Zu Beginn der Erkrankung fehlen, wie bereits erwähnt, meistens alle Symptome. Der Herzschlag ist rhythmisch und der art. Blutdruck bleibt im Normbereich. Wenn die Erkrankung fortschreitet, kann es zu einem langsamen Abfallen des systolischen Blutdruckes und der Blutdruckamplitude kommen. Beim Tasten der peripheren Pulse kann man einen nur langsam ansteigenden Puls mit verspätetem Maximum, einen sog. Pulsus parvus et tardus, fühlen. Wenn man die Karotiden palpiert, kann

ein linksbetontes Zittern getastet werden. Eben dieses Zittern kann gelegentlich auch im 1.-4. Intercostalraum (ICR) rechts oder links parasternal getastet werden. Bei älteren PatientInnen ist es allerdings häufig, aufgrund von bereits versteiften Gefäßwänden, nicht möglich dies zu ertasten. Der Herzspitzenstoß ist aufgrund des konzentrisch hypertrophierten linken Ventrikels hebend und verbreitert aber noch nicht verlagert. Die Verlagerung tritt erst bei Dekompensation und der daraus folgenden Dilatation auf. In diesem Stadium kann zusätzlich noch eine akzentuierte α -Welle im Jugularvenenpuls festgestellt werden. Dies wird durch die verminderte Dehnbarkeit des rechten Ventrikels bzw. ein dyskinetisches, hypertrophiertes Ventrikelseptum und/oder durch pulmonale Hypertonie verursacht. (39,44,45)

1.2.3.2 Auskultation

Der typische Auskultationsbefund bei AS ist geprägt von einem spindelförmigen, niederfrequenten und rauhen/reibenden Systolikum mit Punctum maximum im 2. ICR parasternal rechts. Es beginnt kurz nach dem ersten Herzton, hat sein Maximum in der Mitte der Austreibungsphase und endet unmittelbar vor dem Schluss der Aortenklappe. Es wird meistens in die Karotiden und gelegentlich bis zur Herzspitze fortgeleitet. Je ausgeprägter die Stenose ist, desto länger wird die linksventrikuläre Systole, wodurch sich Aorten- und Pulmonalklappenschlusston überlagern oder es sogar zu einer paradoxen Spaltung des 2. Herztones kommt, wenn der Aortenklappenschlusston erst nach dem der Pulmonalklappe zu hören ist. Mit dem Fortschreiten des Schweregrades der AS verlagert sich der Gipfel des Systolikums weiter Richtung Spätsystole, sodass ein geübter Untersucher hier schon einen ersten Anhaltspunkt für das Stadium der Erkrankung erheben kann. Im fortgeschrittenen Stadium der AS kann es außerdem noch zu einem 4. Herzton über der Herzspitze kommen. Dieser wird durch die Hypertrophie und den erhöhten enddiastolischen Druck des linken Ventrikels ausgelöst. Wenn der linke Ventrikel bereits dilatiert und dekompensiert ist kann zusätzlich ein 3. Herzton auskultierbar sein. (39,41,43,45)

1.2.3.3 Elektrokardiographie

Das EKG ist kein sensibles oder sensitives Untersuchungsverfahren zur Bestätigung einer AS. Allerdings kann es einen ersten Verdacht aufkommen lassen bzw. einen bereits vorhandenen erhärten. So können bei fortgeschrittener AS Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie auftreten. Dies wären zum einen ST-Senkungen und T-Negativierungen vor allem in den Ableitungen I und aVL, sowie eine Zunahme der QRS-Dauer. Die Lage des Herzens kann sowohl ein Linkstyp, bis hin zum überdrehten Linkstyp, als auch ein Normal- bis Steiltyp sein. Des Weiteren können der Sokolow-Lyon-Index und der Lewis-Index positiv ausfallen.

Der Sokolow-Lyon-Index berechnet sich aus der Amplitude der R-Zacke in V5 oder V6 und der S-Zacke in V1 oder V2 in mV:

$$\text{Sokolow-Lyon-Index} = S_{V1} + R_{V5} \text{ bzw. } S_{V2} + R_{V6}$$

Ist das Ergebnis $> 3,5\text{mV}$ spricht dies für eine Hypertrophie des linken Herzens und damit des linken Ventrikels.

Der Lewis-Index berechnet sich hingegen aus der Addition der R-Zacke in I und der S-Zacke in III und der anschließenden Subtraktion der R-Zacke in III und der S-Zacke in I in mV:

$$\text{Lewis-Index} = R_I + S_{III} - R_{III} - S_I$$

Fällt das Ergebnis $> 1,6\text{mV}$ aus, ist es ein Indiz für einen hypertrophierten linken Ventrikel. (3,39,45)

1.2.3.4 Thorax-Röntgen

Solange sich die PatientInnen im kompensierten Stadium befinden, ist der Herzschatten im Röntgenbild nicht vergrößert. Die konzentrische Hypertrophie kann allerdings zu einer Abrundung der Herzspitze führen. Des Weiteren kann es durch die turbulenten Strömungen hinter der stenosierten Klappe schon früh zu einer Dilatation der Aortenwurzel und der Aorta ascendens kommen. Bei bereits verkalkter Aortenklappe wird die Kalzifizierung vor allem in der Seitenaufnahme gut sichtbar. So spricht fehlender Kalk gegen eine schwere AS. Zusätzlich kann es zu einer Einengung des Retrokardialraumes auf Ventrikelebene kommen. Im dekompenzierten Stadium treten weitere röntgenologische Zeichen auf. Dazu gehören eine deutliche Linksverbreiterung des Herzschattens und eine Vergrößerung der Pulmonalartrienhauptäste. (39,45)

1.2.3.5 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist heutzutage der Goldstandard für die Diagnostizierung einer AS. Bei annähernd allen PatientInnen kann mithilfe der Doppler-Echokardiographie der Schweregrad der AS bestimmt werden. Hierzu werden die Strömungsgeschwindigkeit, die Klappenöffnungsfläche und der mittlere Druckgradient bestimmt (Tabellen 1+2). Des Weiteren wird die linksventrikuläre Ejektionsfraktion gemessen. Um hierbei genaue Ergebnisse zu erzielen, benötigt der Untersucher/die Untersucherin viel Erfahrung und muss äußerst präzise mit dem Schallkopf umgehen können. Im Doppler fällt zusätzlich eine diastolische Dysfunktion auf. Ein weiterer wichtiger Befund sind verdickte und kalzifizierte Klappensegel mit einer reduzierten systolischen Öffnungsbewegung. Des Weiteren kann mithilfe der Echokardiographie zwischen einer valvulären Stenose und anderen Formen der Ausflussbahnobstruktion unterschieden werden. Auch die Durchmesserbestimmung der Aortenwurzel und der Aorta ascendens spielen eine nicht zu vernachlässigende Rolle, da sich eine aneurysmatische Erweiterung v.a. bei PatientInnen mit bikuspidaler Aortenklappe zeigt (ca. 20%).

Bei bereits stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion lässt sich der Schweregrad oft nur schwer beurteilen. Hier kann die Dobutamin-Stressechokardiographie hilfreich sein. (39,41,44)

Bei PatientInnen mit schwerer AS sollte die Echokardiographie jährlich, bei mittlerer AS alle 1-2 Jahre und bei leichter AS alle 3-5 Jahre wiederholt werden. (43)

1.2.3.6 Herzkatheter

Der früher als Goldstandard durchgeführte Linksherzkatheter wurde mittlerweile von der Echokardiographie als Standarddiagnostik abgelöst, da es bei diesem invasiven Verfahren immer wieder zu zerebralen Embolien, nach der retrograden Passage der Aortenklappe, gekommen ist. So wiesen in einer Studie von Meine et al. 22% aller PatientInnen innerhalb von 48 Stunden nach diesem Eingriff Zeichen eines akut cerebralen embolischen Geschehens auf. (46) Heutzutage wird dieses Verfahren zu diagnostischen Zwecken nur noch eingesetzt, wenn es zu widersprüchlichen klinischen und echokardiographischen Untersuchungsergebnissen kommt oder eine Beurteilung mittels Echokardiographie qualitativ nicht hochwertig genug möglich ist. (41,44) Außerdem wird der Herzkatheter als erweiterte Diagnostik vor geplantem chirurgischen Klappenersatz oder kathetergestützter Aortenklappenimplantation durchgeführt. Aufgrund der häufigen Begleiterkrankung KHK wird der Linksherzkatheter bei einem Großteil der PatientInnen im Rahmen der erweiterten Diagnostik durchgeführt.

1.2.4 Therapie

Die Therapieentscheidung bei PatientInnen mit hochgradiger AS wird nach aktuellen ESC/EACTS-Guidelines getroffen. (Abbildung 1)

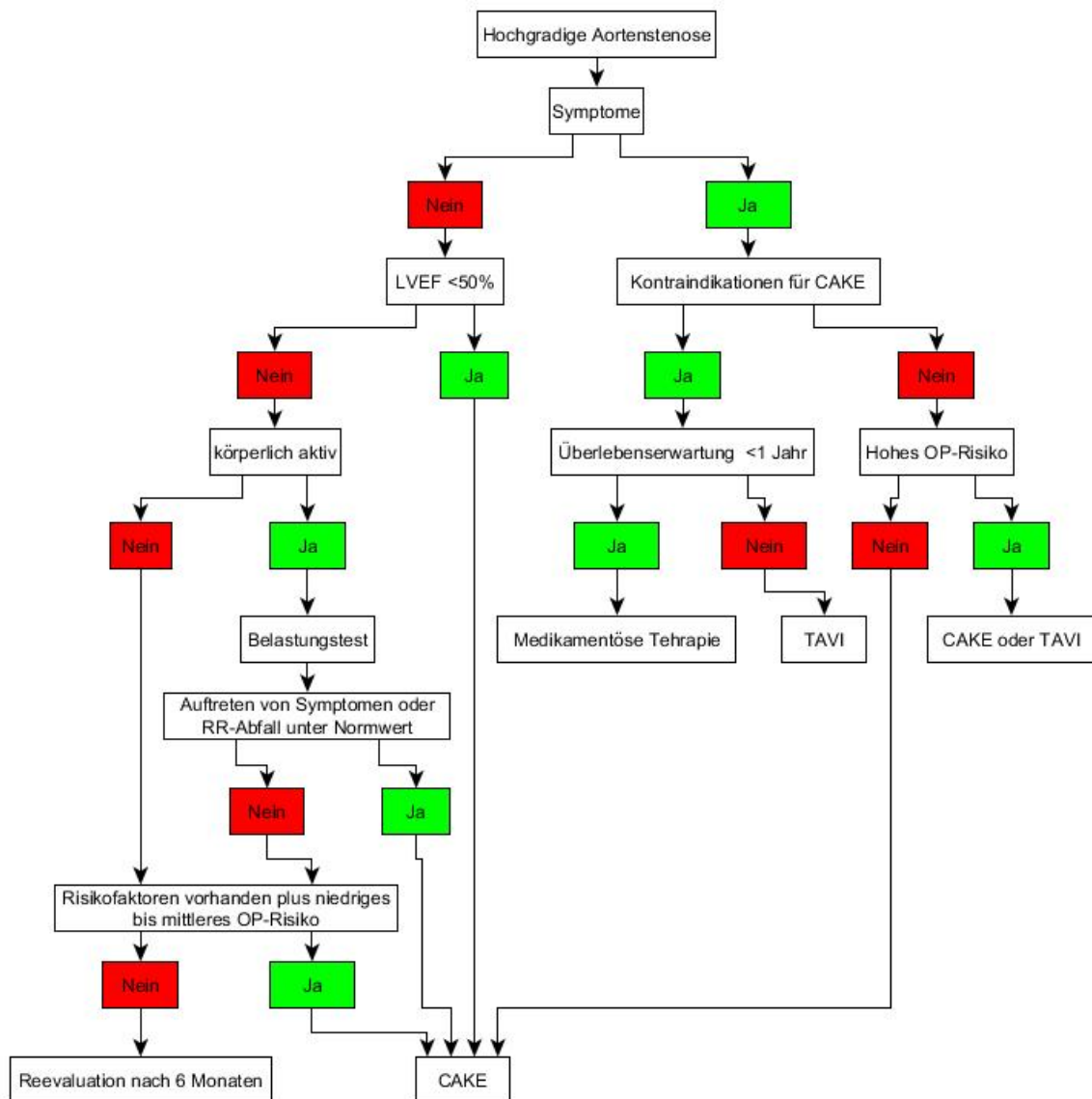


Abbildung 1: Therapieentscheidung nach ESC/EACTS-Guidelines

1.2.4.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie ist derzeit nicht in der Lage PatientInnen, egal in welchem Stadium, zu heilen. Sobald erste Symptome auftreten ist ein Klappenersatz anzustreben, da Medikamente zu diesem Zeitpunkt keinerlei Einfluss mehr auf die Lebenserwartung haben. (47) Bei der Behandlung von asymptomatischen PatientInnen ist die Studienlage aktuell nicht vollständig geklärt. So gibt es Studien die berichten, dass die Gabe von Statinen das Fortschreiten der AS verlangsamt, andere Studien wiederum konnten diesen Effekt nicht beobachten. (48)

1.2.4.2 Perkutane Ballonvalvuloplastie

Die Ballonaortoavuloplastie war die erste kathetergestützte Möglichkeit zur Behandlung der AS. Hierbei wird die verkalkte Aortenklappe mit Hilfe eines Ballons aufgedehnt, was zu einer Vergrößerung der Aortenklappenöffnungsfläche und damit gleichzeitig zur Abnahme des Druckgradienten führt. Allerdings ist dieser Erfolg nur von kurzer Dauer, da mit diesem Verfahren das Grundproblem nicht behoben wird und es so sehr schnell zur Restenosierung kommt. So beträgt die Restenoserate nach einem Jahr 80%. (39) Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einmaliger Ballonaufdehnung liegt nach einem Jahr bei 55%, nach zwei Jahren bei 35% und nach drei Jahren nur noch bei 23%. (49) Das alles zeigt, dass dieses Verfahren keine Möglichkeit der langfristigen Therapie darstellt. Es kann allerdings sehr wohl von Nutzen sein, um PatientInnen in einer Notfallsituation oder bei Inoperabilität helfen zu können. Auch bei stark fortgeschrittener Dysfunktion des linken Ventrikels kann es durch kurzfristige Beschwerdelinderung eine Überbrückung bis zur Operation ermöglichen. Ein weiteres Einsatzgebiet dieses Eingriffes findet sich in Palliativsituationen, in denen eine Sanierung der Aortenklappe nicht mehr in Betracht gezogen werden kann, um den PatientInnen eine Symptomlinderung zu Gute kommen zu lassen. (42)

1.2.4.3 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Der chirurgische Aortenklappenersatz (CAKE), mittels mechanischer oder biologischer Aortenklappenimplantation, ist die Therapie der Wahl bei der valvulären AS. (Abbildung 1) Mit der erstmaligen Durchführung im Jahr 1960 konnte eine bahnbrechende Verbesserung der Überlebensrate bei PatientInnen mit schwerer AS erreicht werden. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei PatientInnen nach einem erfolgreichen CAKE bei 90%, wohingegen sie bei PatientInnen ohne CAKE bei lediglich 20% liegt. (50) Die Indikationen für einen CAKE sind das Auftreten von Symptomen bei vorliegender schwerer AS, eine Operation einer anderen Herzklappe, der Aorta ascendens oder einer Bypass-Operation bei gleichzeitig vorliegender schwerer AS und asymptotische PatientInnen mit einer Ejektionsfraktion <50% bedingt durch eine schwere AS. (Tabelle 3) Des Weiteren sollte ein CAKE in Betracht gezogen werden, wenn asymptotische PatientInnen mit schwerer AS bei einem Belastungstest Blutdruckabfälle unterhalb der Grenzwerte erleiden, oder Ausstromgeschwindigkeiten von > 5,5m/s bzw. eine jährliche Steigerung der Ausstromgeschwindigkeit $\geq 0,3\text{m/s}$ in der Echokardiographie gemessen werden. Ein weiterer Grund einen CAKE in Erwägung zu ziehen sind PatientInnen mit einer mittelgradigen AS, die sich einer der folgenden Herzoperationen unterziehen müssen: der Operation einer anderen Herzklappe, der Aorta ascendens oder einer Bypass-Operation. (42,43) Selbstverständlich ist ein solcher Eingriff am offenen Herzen, mit einhergehender Sternotomie, dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM), kardioplegischem Herzstillstand und der Eröffnung des Herzens mit gewissen Risiken verbunden, so dass die Operationsmortalität ca. 3% beträgt. (39) Allerdings ist die Mortalitätsrate hier stark altersabhängig. So beträgt sie für PatientInnen die jünger als 56 Jahre alt sind nur 1,2%, wohingegen sie bei über 80-Jährigen bereits bei 6,1% liegt. (51) Neben dem Alter gibt es weitere Risikofaktoren die einen negativen Einfluss auf das Outcome haben. Dies sind Komorbiditäten wie KHK, besonders schwer ausgeprägte Symptomatik, ventrikuläre Arrhythmien und linksventrikuläre Dysfunktion. PatientInnen die aufgrund der oben aufgeführten Risikofaktoren oder aber auch anderer Begleiterkrankungen nicht für eine konventionelle offene Herzoperation in Frage kommen, können heutzutage entweder mit Hilfe der unter

direkter Sicht durchgeführten minimalinvasiven chirurgischen Aortenklappenimplantation (via proximale Ministernotomie oder rechts- anterolateraler Thorakotomie im zweiten bis vierten Intercostalraum und Implantation einer sogenannten Sutureless-Aortenklappe) oder mittels des, unter Röntgendurchleuchtung und TEE-Kontrolle durchgeführten, Transkatheter-Aortenklappenersatzes, trotzdem auf einen Behandlungserfolg hoffen.

	Empfehlung	Evidenz-level
Indiziert bei PatientInnen mit hochgradiger AS und dadurch bedingten Symptomen	I	B
Indiziert bei PatientInnen mit hochgradiger AS, die sich einer der folgenden Eingriffe unterziehen müssen: Bypass-OP, OP an der Aorta ascendens, andere Klappen-OP	I	C
Indiziert bei asymptomatischen PatientInnen mit hochgradiger AS und dem Auftreten von Symptomen während des Belastungstest	I	C
Indiziert bei asymptomatischen PatientInnen mit hochgradiger AS und einer LVEF <50%	I	C
Sollte bei PatientInnen mit hochgradiger AS und hohem OP-Risiko in Erwägung gezogen werden, wenn das Herzteam aufgrund individueller Entscheidungen eine OP bevorzugt	Ila	B
Sollte bei asymptomatischen PatientInnen mit hochgradiger AS in Erwägung gezogen werden, wenn es während des Belastungstestes zu RR-Abfällen unter den Normwert kommt	Ila	C
Sollte bei PatientInnen mit mittlerer AS in Erwägung gezogen werden, die sich einer der folgenden unterziehen müssen: Bypass-OP, OP an der Aorta ascendens, andere Klappen-OP	Ila	C
Sollte bei asymptomatischen PatientInnen mit normaler LVEF und unauffälligem Belastungstest in Erwägung gezogen werden, wenn das OP-Risiko gering ist und entweder eine Flussgeschwindigkeit von >5,5 m/s oder eine Steigerung der Flussgeschwindigkeit von ≥0,3 m/s pro Jahr vorliegt	Ila	C
Kann bei asymptomatischen PatientInnen mit hochgradiger AS, normaler LVEF und unauffälligem Belastungstest in Erwägung gezogen werden, wenn das OP-Risiko gering ist und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: deutlich erhöhtes natriuretisches Peptid ohne andere Erklärung, Erhöhung des mittleren Druckgradienten durch körperliche Anstrengung um >20 mmHg, ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie ohne Bluthochdruck	Ilb	C

Tabelle 3: CAKE Indikationen nach ECS/EACTS-Guidelines

1.2.4.4 Minimalinvasive transapikale Aortenklappenimplantation

Bei der minimalinvasiven transapikalen Aortenklappenimplantation wird keine Sternotomie benötigt. Des Weiteren kann die Einsatzzeit der HLM, sowie die Dauer des kardioplegischen Herzstillstandes stark reduziert bzw. kann teilweise sogar komplett darauf verzichtet werden. Es genügt ein minimalinvasiver Zugang über den Brustkorb und den Apex cordis. Über diesen kann dann, unter Röntgendurchleuchtung und Kontrastmittelverabreichung, mit Hilfe eines Katheters die zu implantierende Klappe eingeführt und platziert werden. Abschließend wird die Klappenfunktion mit Hilfe einer TEE überprüft. Dadurch reduziert sich zum einen das OP-Trauma und auch die OP-Zeit kann wesentlich verkürzt werden. (52) Da die Klappe bei diesem Verfahren mittels Ballon expandiert und verankert wird und sie nicht vernäht werden muss, zeigen sich exzellente hämodynamische Ergebnisse. Vor allem aber die Reduzierung bzw. der Verzicht auf den Einsatz der HLM führt zu einer deutlich niedrigeren postoperativen Mortalität als beim konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz. So lag die postoperative Mortalität im Krankenhaus für HochrisikopatientInnen bei 2,4% und die 1-Jahres-Mortalität bei 12,9%. Bei der Betrachtung der Häufigkeit von postinterventionellen Schlaganfällen konnte mit 1,4% kein signifikanter Unterschied zum konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz festgestellt werden. Auch was die Dislokation der eingebrachten Klappe angeht, wurde mit nur 0,4% ein sehr zufriedenstellendes Ergebnis erzielt. (53)

1.3 Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI)

TAVI bezeichnet ein minimalinvasives Verfahren zur Behandlung von AS, bei älteren - bzw. HochrisikopatientInnen. Erstmals am Menschen durchgeführt wurde es im Jahr 2002 von Alain Cribier in Rouen. (54) In einigen vorher durchgeführten Tierversuchen konnte bereits nachgewiesen werden, dass das Verfahren technisch umsetzbar ist und es hämodynamisch zu einer signifikanten Verbesserung führte. (55–57) Ein weiterer Schritt, der auf dem Weg zu Cribiers Erstbehandlung eine

wichtige Rolle spielte, war der erste Herzklappenersatz mittels Katheter durch Bonhoeffer et al. am Menschen im Jahr 2000. Sie ersetzten hierbei erfolgreich eine Pulmonalklappe über die Vena (V.) femoralis. (58) Cribier und seine Kollegen wählten zu Beginn den Zugang über die V. femoralis und schoben unter Röntgendurchleuchtung den Katheter antegrad, d.h. in Richtung des Blutflusses, über den rechten Vorhof, mit Hilfe einer transseptalen Punktion in den linken Vorhof, über die Mitralklappe in die linke Kammer und schließlich über die Aortenklappe. Trotz dieser aufwendigen Technik gelang es ihnen die Aortenklappe erfolgreich zu platzieren und so die Aortenklappenöffnungsfläche deutlich zu vergrößern und den Druckgradienten zu senken. In den folgenden vier Monaten konnte in den follow-up Untersuchungen keine erneute Verschlechterung der Aortenklappenfunktion festgestellt werden. Der Patient verstarb 17 Wochen nach dem Eingriff an einer Infektion, die in keinem Bezug zur durchgeführten TAVI stand. (54) 2005 wurde dann von Webb et al. erstmals die Durchführung einer TAVI über den retrograden Weg beschrieben. Hierfür wurde der Katheter unter Röntgendurchleuchtung über die Arteria (A.) femoralis, die Aorta descendens, den Aortenbogen und die Aorta ascendens auf Höhe der Aortenklappe platziert. (Abbildung 2) Auch mit Hilfe dieses technisch deutlich einfacheren Verfahrens konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden. (59) Nach weiteren erfolgreichen klinischen Studien, wurden, in Europa, im Jahr 2007 jeweils ein ballonexpandierbarer und ein selbstexpandierender Stent offiziell zugelassen. (60–62) Im Jahr 2006 konnte durch Lichtenstein et al. ein weiterer Zugangsweg erstmals beschrieben werden. Hierbei wurde nicht transfemorale punktiert, sondern mit Hilfe einer kleinen anterolateralen, interkostalen Inzision der Herzapex freigelegt. Dieser wurde anschließend punktiert, wodurch ein Katheter antegrad über den linken Ventrikel zur Aortenklappe vorgeschoben werden konnte. (63) 2008 wurde die erste Klappenprothese für dieses Verfahren offiziell zugelassen. (Abbildung 3) (64) 2010 wurde von Bapat et al. erstmals eine TAVI mit Zugang über die Aorta ascendens beschrieben. Für diesen transaortalen Zugang wurde in Allgemeinanästhesie eine kleine kraniale Ministernotomie durchgeführt. Nach Durchtrennung des Perikards konnte die Aorta punktiert werden und die Klappe retrograd eingeführt werden. (65)

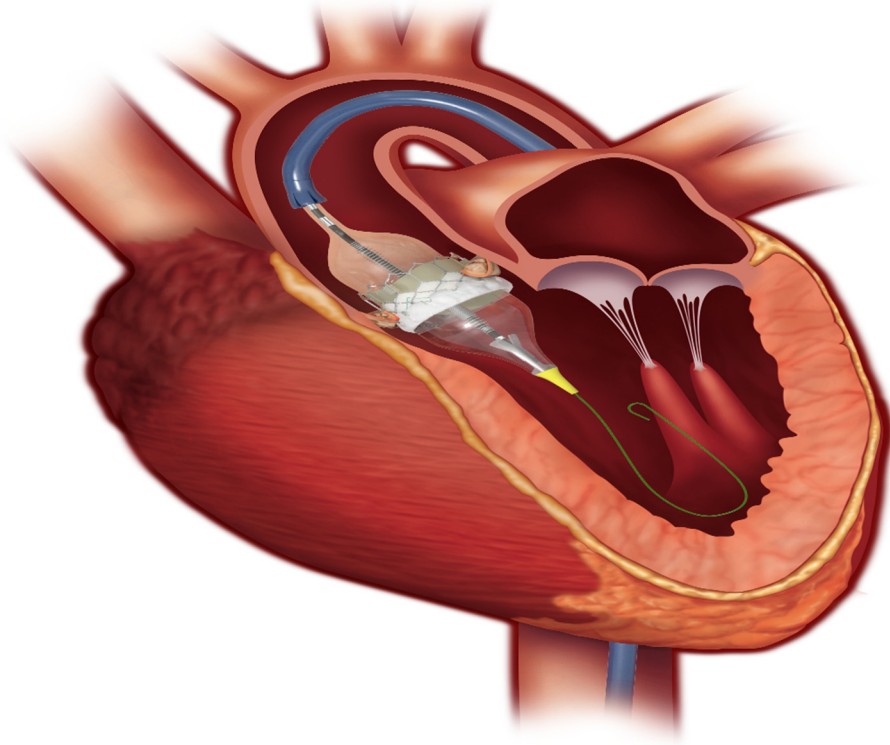


Abbildung 2: Schematische Darstellung des retrograden transfemorale Zugangs (bereitgestellt von Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, USA)



Abbildung 3: Edwards SAPIEN 3® TAVI-Herzklappe (bereitgestellt von Edwards Lifesciences Corporation)

1.3.1 Indikationen

TAVI bietet eine Option für HochrisikopatientInnen mit hochgradiger bzw. symptomatischer AS, die für einen konventionellen CAKE nicht in Frage kommen oder wenn das Operationsrisiko deutlich erhöht ist. (Tabelle 4) TAVI sollte laut Guidelines der ESC und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) allerdings nur an Krankenhäusern mit einer Abteilung für Herzchirurgie durchgeführt werden. Weiters sollte die Entscheidung zur TAVI immer von einem multidisziplinären Herzteam, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten, getroffen werden. Neben der bestehenden hochgradigen AS in Kombination mit der Inoperabilität, muss eine Aussicht auf eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Lebenserwartung von über einem Jahr bestehen, damit die Indikation zur TAVI sinnvollerweise gestellt werden kann. Auch bei HochrisikopatientInnen, die generell noch für einen CAKE in Frage kommen würden, kann das Herzteam basierend auf individuellen Risikofaktoren der PatientInnen und ihrer eigenen Erfahrungen mit TAVI eine Indikation für dieses Verfahren stellen. (42)

	Empfehlung	Evidenz-level
Indiziert bei PatientInnen mit hochgradiger, symptomatischer AS, die vom Herzteam als untauglich für einen CAKE eingestuft werden und bei denen eine Verbesserung der Lebensqualität zu erwarten ist sowie eine Lebenserwartung von >1 Jahr	I	B
Sollte nur von einem multidisziplinären Herzteam bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten durchgeführt werden	I	C
Sollte ausschließlich an Krankenhäusern mit Herzchirurgie durchgeführt werden	I	C
Sollte bei HochrisikopatientInnen mit hochgradiger, symptomatischer AS in Erwägung gezogen werden, die noch für einen CAKE in Frage kommen würden, vom Herzteam aber aufgrund individueller Erfahrung und Beurteilung eine TAVI bevorzugt wird	Ila	B

Tabelle 4: Empfehlungen für TAVI nach ECS/EACTS-Guidelines

1.3.2 Kontraindikationen

Die Kontraindikationen lassen sich in absolute und relative unterteilen. Die absoluten Kontraindikationen wiederum können in drei Gruppen gegliedert werden: die strukturellen Voraussetzungen, das klinische Bild des/der PatientIn und die anatomischen Gegebenheiten. (Tabelle5) (42)

Anatomie	Klinik	Strukturelle Voraussetzungen
Inadäquate Annulusgröße (<18mm, >29mm)	Erwartbare Lebenserwartung <1 Jahr	Fehlen eines Herzteams
Asymmetrische Verkalkung	Fehlende Aussicht auf Verbesserung der Lebensqualität aufgrund von Nebenerkrankungen	Fehlen einer Herzchirurgie am Krankenhaus
Zu kurzer Abstand zwischen Annulus und Koronarostium	Hochgradige Erkrankung einer weiteren Herzklappe, die nur mit einer OP versorgt werden kann	Die Angemessenheit der TAVI im Vergleich zum CAKE wurde vom Herzteam nicht bestätigt
Zu kleine Aortensinus	Aktive Endokarditis	
Vorhandener Thrombus im linken Ventrikel		
Plaques mit mobilen Thromben in Aorta ascendens bzw. Aortenbogen		
Zu kleine und/oder kalzifizierte und/oder zu stark gewundene Gefäße		

Tabelle 5: Absolute TAVI-Kontraindikationen nach ECS/EACTS-Guidelines

Bei den relativen Kontraindikationen fallen die strukturellen Voraussetzungen weg und es bleibt bei klinischen und anatomischen Entscheidungskriterien. (Tabelle 6 (42))

Anatomie	Klinik
Bikuspide Aortenklappe	Unbehandelte KHK mit Interventionsbedarf
Nicht kalzifizierte Klappe	Hämodynamische Instabilität
	LVEF <20%

Tabelle 6: Relative TAVI-Kontraindikationen nach ECS/EACTS-Guidelines

1.3.3 Interventionelles Vorgehen

1.3.3.1 Transfemoraler Zugang

Konnte bei PatientInnen die Indikation zur TAVI durch das vorhandene Herzteam gestellt werden, kommt es nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung des Patienten/der Patientin zum Eingriff. Dieser sollte im Idealfall in einem Hybridkatheterlabor/OP stattfinden, sodass im Falle einer Komplikation, die einen herzchirurgischen Eingriff nötig machen sollte, dieser direkt vor Ort durchgeführt werden kann. Im Falle eines transfemoralem Zugangs genügt aus anästhesiologischer Sicht eine Lokalanästhesie der Punktionsstellen, sowie eine leichte Analgosedierung, beispielsweise mit Midazolam und Remifentanyl. Nach erfolgter Anästhesie wird die A. femoralis in Höhe des Femurkopfes unterhalb des Leistenbandes punktiert und ein Nahtverschlussystem eingebracht, welches dem Verschluss der Arterie nach Beendigung des Eingriffes dient. Anschließend wird auf der kontralateralen Seite ein venöser Zugang über die V. femoralis gelegt und ein Führungsdraht im rechten Vorhof platziert. Dieser dient als sicherer und schneller Zugang für die Kanülen der HLM bei Komplikationen, die einen herzchirurgischen Eingriff mit extrakorporalen Zirkulation erforderlich machen. Als nächstes wird ein

Führungsdraht unter Röntgendurchleuchtung über den arteriellen Zugang retrograd über die erkrankte Aortenklappe bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Mit Hilfe dieses Drahtes kann nun eine großkalibrige Schleuse bis in die Aorta descendens platziert werden. Für die nun anstehende Ballonvalvuloplastie, wird vorher, über den venösen Zugang, ein temporärer Schrittmacher eingebracht. Nachdem über die arterielle Schleuse der Ballonkatheter über der Aortenklappe platziert wurde, wird mit Hilfe des Schrittmachers ein tachykardes Pacing ausgelöst, so dass ein systolischer Auswurf verhindert wird und der Ballonkatheter sicher und stabil an der richtigen Stelle verbleibt. Durch das Aufblasen des Ballons werden die verkalkten Klappen an den Rand verdrängt und es wird Platz für die neu zu implantierende Klappe geschaffen. Nun kann mittels eines weiteren Katheters die neue Klappe vorgeschoben werden und unter Kontrolle bildgebender Verfahren optimal platziert werden. Bei ballonexpandierbaren Klappen muss zur Entfaltung ein weiteres Mal eine kurze Phase der stimulierten Tachykardie ausgelöst werden, bei selbstexpandierbaren Prothesen kann auf diesen Schritt verzichtet werden. Wenn die neue Klappe optimal platziert wurde, können die eingebrachten Katheter, Drähte und Schleusen wieder entfernt werden, wobei der temporäre Schrittmacher aus Sicherheitsgründen (Gefahr eines kompletten AV-Blocks) normalerweise noch einige Tage liegen belassen wird. (66)

1.3.3.2 Transaortaler Zugang

Sollte sowohl der transfemorale als auch der transapikale Zugang aufgrund anatomischer Besonderheiten oder eventueller Vorerkrankungen/-operationen nicht möglich sein, kann als weitere Option der transaortale Zugang gewählt werden. Hierfür muss zunächst die ausgewählt werden ob man sich der Aorta von links oder rechts nähert. Zumeist ist dies der rechte laterale Rand der Aorta 2-3 cm proximal des Truncus brachiocephalicus. Um an dieser Stelle punktieren zu können, dürfen keinerlei pathologische Veränderungen wie Verkalkungen oder Thromben vorhanden sein und es darf keine Voroperation in diesem Bereich gegeben haben.

Außerdem muss mindestens 1 cm distal zu Bypässen oder anderen bereits eingebrachten Fremdkörpern gearbeitet werden. Des Weiteren müssen mindestens 5,5 cm Abstand vom Annulus aortae eingehalten werden. Sind all diese Vorgaben eingehalten, kann mit dem Eingriff begonnen werden. Der Eingriff wird in Vollnarkose durchgeführt. Vor der Eröffnung des Brustkorbes wird ein arterieller Zugang über die A. femoralis gelegt, welcher als Zugang für den später benötigten Pigtail-Katheter benötigt wird. Des Weiteren werden zwei venöse Zugänge über die V. femoralis gelegt. Einer für den passagären Schrittmacher und der zweite für einen sicheren Zugang der HML-Kanülen welche im Notfall schnell benötigt werden. Der chirurgische Zugang kann entweder über eine partielle J-Sternotomie oder eine rechtsseitige Minithorakotomie erfolgen. Anschließend kann die Aorta punktiert werden und ein Führungsdraht wird retrograd in den linken Ventrikel vorgeschoben. Daraufhin wird der Valvuloplastieballon eingeführt und es wird unter tachykardem Pacing eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt. Danach kann die Klappe eingeführt und über der alten Klappe in Position gebracht werden. Unter tachykardem Pacing wird mit Hilfe von Kontrastmittelgabe über den Pigtail-Katheter eine Lagekontrolle durchgeführt. Ist die Lage korrekt wird die Klappe mit Hilfe eines Ballons fixiert. Nach einer weiteren Lagekontrolle, nicht mehr unter tachykardem Pacing, kann der Eingriff beendet werden.

1.3.3.3 Transapikaler Zugang

Hat sich das Herzteam für einen transapikalen Zugang entschieden, wird der Eingriff in Vollnarkose und unter Beatmung durchgeführt. Bevor der Thorax eröffnet wird, wird auch hier ein venöser Zugang über die V. femoralis gelegt um einen sicheren und schnellen Zugang für die Kanülen der HML bereitzustellen. Anschließend kann mit dem eigentlichen Eingriff begonnen werden und eine anterolaterale Minithorakotomie auf Höhe des 5. oder 6. Intercostalraumes durchgeführt werden. Nach Freilegung der Herzspitze wird der Perikardsack mit einem Längsschnitt eröffnet. Nach Anlage eines perikardialen Schrittmachers und der Platzierung

zweier Tabaksbeutelnähte, welche am Ende zur Verschließung des Ventrikelmyokards dienen, kann die Herzspitze punktiert werden. Von nun an ist das Prozedere vergleichbar mit dem beim transfemoralem Zugang. Über eine Schleuse werden Führungsdrähte und Katheter eingebracht und die verkalkte Klappe wird mittels Ballonvalvuloplastie unter tachykardem Pacing verdrängt. Die neue Klappe wird vorgeschoben und platziert. Abschließend wird das Myokard mit Hilfe der Tabaksbeutelnähte verschlossen, das Perikard wird mit resorbierbaren Fäden genäht und es wird eine Thoraxdrainage angelegt. (64)

1.3.4 Komplikationen

Wie bei jedem interventionellen Eingriff gibt es auch bei TAVI Komplikationsrisiken. Da in dieser Studie ausschließlich PatientInnen untersucht wurden, die eine transfemorale TAVI erhalten haben, werden hier die Komplikationen und Wahrscheinlichkeiten für diesen Eingriff aufgeführt. (Tabelle 7) Die am häufigsten auftretenden Komplikationen sind in diesem Fall die paravalvuläre Insuffizienz sowie schrittmacherpflichtige AV-Blockierungen. Eine paravalvuläre Insuffizienz kann bei bis zu 70% aller PatientInnen beobachtet werden, wobei nur bei ca. 15% eine mittlere bis schwere Insuffizienz auftritt. Diese mittlere und schwere Form der Insuffizienz führt zu einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität. (67) Die Häufigkeit von Implantationen eines dauerhaften Schrittmachers variieren je nach Klappentyp zwischen 5,8% und 26,7%. Hier wiederum konnte gezeigt werden, dass die Implantation eines Schrittmachers keinerlei Auswirkungen auf das weitere Überleben hat. (68) Bei einem solchen katheterbasierten Verfahren können selbstverständlich auch Komplikationen wie Dissektionen, Perforationen und Rupturen, aber auch Verschlüsse der Aorta oder der Becken- und Leistengefäße auftreten (Tabelle 7). Die häufigste Komplikation im Rahmen von Gefäßschädigungen bildet allerdings die Blutung aus dem arteriellen Zugangsbereich, die möglicherweise auf eine unzureichende Funktion des Nahtverschlusssystems zurückzuführen ist. Die Rate an schwerwiegenden Gefäßkomplikationen konnte in den letzten Jahren allerdings auf 5,2% bzw. 5,9%

innerhalb von 30 Tagen, je nach Klappenart, gesenkt werden. (69,70) Ein weiteres Risiko bei TAVI ist das Auftreten von neurologischen Komplikationen im Rahmen von embolischen Geschehen. Die Rate von durch TAVI ausgelösten Schlaganfällen liegt neuesten Studien zufolge bei 1,7%. (71) Schwerwiegende Komplikationen die eine Umwandlung des Eingriffes in eine herzchirurgische OP notwendig machen sind Aortendissektionen, Anulusrupturen, Koronarobstruktionen, Perikardtamponaden, Ventrikelperforationen und die Embolisation der Prothese. Eine Konversion zur herzchirurgischen OP ist allerdings nur in 1,4% der Fälle notwendig. (71) So konnten z.B. Schymik et al. die Häufigkeit der Anulusruptur mit 0,6% angeben (72), eine Aortendissektion bzw. -perforation konnte in 0,24% der Fälle beobachtet werden (73), eine Verlegung der Koronarostien trat mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,3% auf und eine Embolisation der Prothese mussten 0,4% der PatientInnen erdulden. (71) Abschließend muss noch die Möglichkeit einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie erwähnt werden. Da sowohl zur Lagekontrolle der Prothese, als auch zum Identifizieren der Punktionsstelle nephrotoxisches Kontrastmittel eingesetzt werden kann, kann eine Schädigung der Nieren nicht ausgeschlossen werden. So beschrieben Bagur et al. beispielsweise bei 11,7% der PatientInnen ein postinterventioneller Kreatininanstieg. Ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen konnte immerhin noch bei 1,4% beobachtet werden. (74)

Komplikation	Häufigkeit
paravalvuläre Insuffizienz	Bis zu 70% (15% mittel – schwer)
Schrittmacherimplantation (dauerhaft)	5,8 – 26,7%
Gefäßkomplikationen	5,2 – 5,9%
Schlaganfall	1,7%
Kontrastmittel-induzierte Nephropathie	1,4%
Konversion Herz-OP	1,4%
Anulusruptur	0,6%
Prothesenembolisation	0,4%
Verlegung Koronarostien	0,3%
Aortendissektion/-perforation	0,24%

Tabelle 7: Komplikationen bei TAVI-Eingriff laut Literatur

1.3.5 Prognose

Die Prognose für PatientInnen nach TAVI ist der aktuellen Studienlage zufolge, in Anbetracht des Gesamtbildes von PatientInnen die sich einer TAVI unterziehen müssen, sehr gut. So liegt die Mortalität im Krankenhaus zwischen 5,1% und 8,2%. (71,75) Die 30-Tages-Mortalität wurde von vielen verschiedenen Studien untersucht, die zu Ergebnissen zwischen 5,4% und 12,4% kamen. (75–79) Das 1-Jahres-Überleben wurde von unterschiedlichen Studien mit 76% bis 85% angegeben. (76–79) Moat et al. konnten in ihrer Studie für das 2-Jahres-Überleben eine Wahrscheinlichkeit von 73,3% ermitteln. (78) In einer Studie die sich auf das Langzeit-Outcome nach TAVI konzentrierte zeigten Duncan et al., dass das 3- bzw. 5-Jahres-Überleben bei 61,2% respektive 45,5% liegt. (80) Hieran kann man auch noch einmal den deutlichen Vorteil von TAVI im Vergleich zur konservativen Therapie aufzeigen. Die 5-Jahres-Überlebenschance liegt bei PatientInnen ohne Aortenklappenersatz nämlich nur bei 20% und ist somit nicht einmal halb so hoch. (50) Ludmann et al. untersuchten sogar noch die 6-Jahres-Überlebensrate, welche bei 37,3% lag. (79)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse, für die ein Antrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht und bewilligt wurde. Es wurden die Daten aller PatientInnen die sich zwischen 30. Mai 2007 und 20. Mai 2014 am Landeskrankenhaus (LKH) Graz einer TAVI unterzogen haben, soweit möglich, zusammengetragen und ausgewertet.

2.2 PatientInnenkollektiv

Im oben genannten Zeitraum wurden an 398 PatientInnen TAVI-Eingriffe vorgenommen. Die beiden einzigen Ausschlusskriterien dieser Studie waren ein nicht auswertbares präinterventionelles EKG, sowie die präexistenten Rhythmusstörungen AF, AV-Block III und Linksschenkelblock. (Abbildung 4) (81) Dadurch mussten 188 PatientInnen aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei 95 PatientInnen konnte kein EKG in den PatientInnenakten bzw. im Krankenhausinformationssystem Medocs gefunden werden, bei 72 PatientInnen lag ein Vorhofflimmern vor, sodass eine Auswertung nicht möglich war. Ein isolierter Linksschenkelblock führte zum Ausschluss von 7 weiteren PatientInnen. Bei 12 PatientInnen lag ein Schrittmacherrhythmus vor, wodurch die EKGs ebenfalls nicht auszuwerten waren. Des Weiteren mussten 2 PatientInnen ausgeschlossen werden, da ihr EKG einen junktionalen Rhythmus aufwies. So konnten nach Sichtung aller EKGs 210 PatientInnen in die Studie eingeschlossen werden.

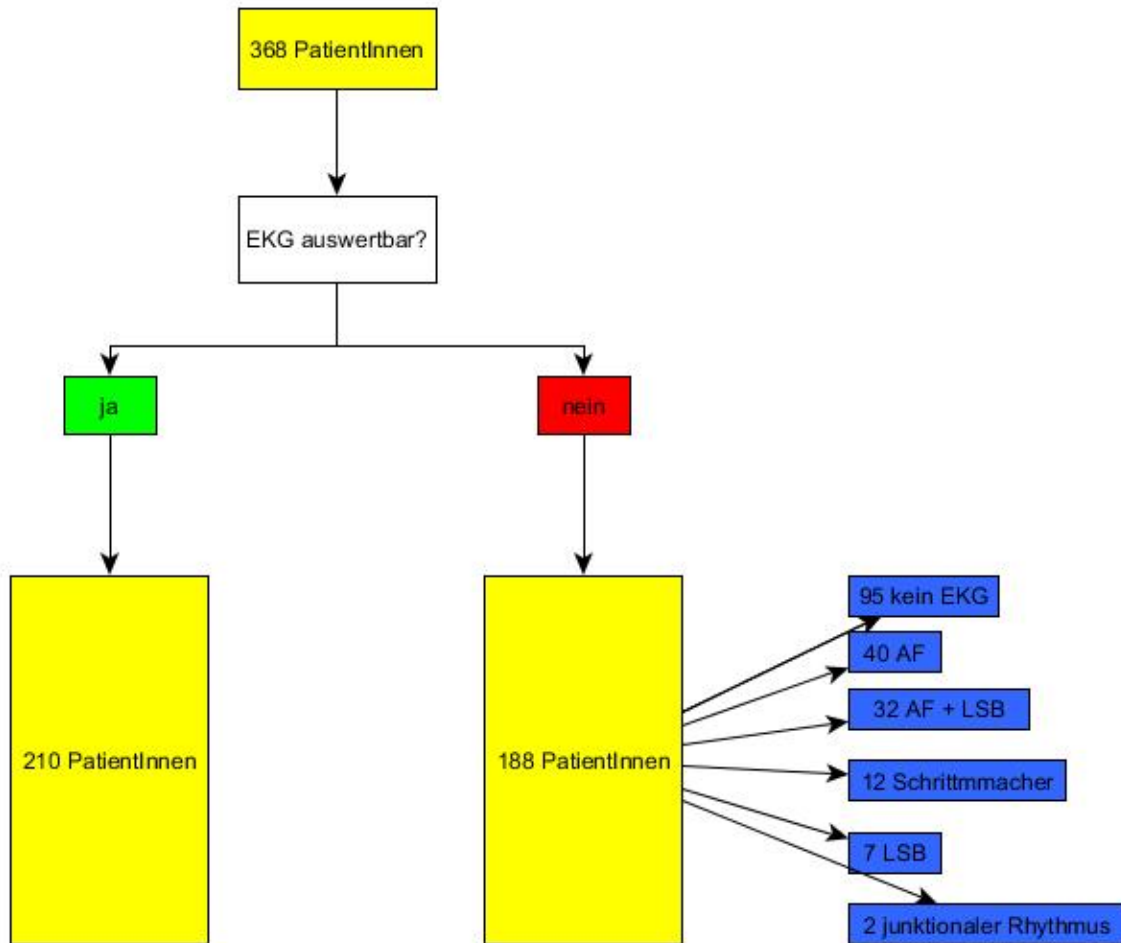


Abbildung 4: Auswertbarkeit der PatientInnen-EKGs

2.3 EKG-Auswertung

Es wurden ausschließlich 12-Kanal-EKGs ausgewertet die vor den TAVI-Eingriffen geschrieben wurden. Des Weiteren wurde darauf geachtet immer die dem Eingriff zeitlich am nächsten vorliegenden EKGs einzuschließen. Alle EKGs wurden mit einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/s aufgezeichnet und wurden durch die Vergabe von ID-Nummern anonymisiert und anschließend ausgewertet. Sie lagen hauptsächlich in abfotografierter Form als Bilddateien und vereinzelt in digitalisierter Form als PDF vor und wurden an einem PC-Bildschirm beurteilt. Zur Erhebung der PV wurden im Idealfall alle 12 P-Wellen eines Herzschlages vermessen und Pmin

von Pmax abgezogen und so die PV in ms ermittelt. Aufgrund der händischen Auswertung am PC-Bildschirm wurde die PV in 10 ms Schritten angegeben. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, musste die P-Welle in mindestens 8 Ableitungen deutlich abgrenzbar und somit eindeutig auswertbar gewesen sein. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit wurden, von den 210 in die Studie eingeschlossenen EKGs, zufällig 40 EKGs ausgesucht und vom Untersucher ein weiteres Mal ausgewertet um somit den Intraobserver Error zu ermitteln. Zusätzlich wurden weitere 40 zufällig ausgewählte EKGs von einer Ärztin ausgewertet und so der Interobserver Error erhoben.

2.4 Parameter

Neben der Auswertung der EKGs wurden weitere Parameter aus den archivierten Krankenakten bzw. aus dem Krankenhausinformationssystem zusammengetragen. Diese waren Geschlecht, Alter, das Vorliegen einer Porzellanaorta und/oder einer KHK, Zustand nach (Z.n.) perkutaner Koronarintervention (PCI), Perikarderöffnung, Bypass-OP und Klappen-OP. Vorliegen einer Kardiomyopathie, Vorhandensein eines Schrittmachers, Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation, Konversion des Eingriffes zu einer OP, Notwendigkeit einer Kardioversion, LVEF, neues Auftreten von AF, AV-Block III und LSB. Die 1-Jahres-Mortalität, 1-Jahres-Hospitalisierung, Tage bis Schrittmacherimplantation, LSB, AF, 1. kardiale Hospitalisierung und 1. Rehospitalisierung. Tage des stationären Aufenthaltes sowie Tage auf Intensivstation. Alle erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle zusammengetragen.

2.5 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mit Hilfe von Microsoft, Excel® 2016, (Redmond, USA) zusammengetragen. Die statistische Auswertung wurde mit IBM, „Statistical Package for Social Sciences“ Version 23.0 (SPSS®), (Armonk, USA) durchgeführt. Zu Beginn wurden alle erhobenen Daten deskriptiv untersucht und Häufigkeit sowie prozentuale Verteilung, Mittelwert bzw. Median, Standardabweichung, Varianz, Spannweite, sowie Minimum und Maximum ermittelt. Des Weiteren wurden die Parameter PV, Pmin und Pmax mit Hilfe von Kolmogorow-Smirnow bzw. Shapiro-Wilk auf Normalverteilung getestet. Anschließend wurden Kreuz- und Korrelationstabellen erstellt um den Zusammenhang zwischen der PV und den anderen erhobenen Parametern zu untersuchen und auf Signifikanz überprüft. Grundlage der Korrelationsanalysen war die Korrelation nach Pearson bzw. Spearman. Die Balkendiagramme wurden ebenfalls mit SPSS® erstellt. Die Tabellen wurden mit Microsoft Word® 2016, (Redmond, USA) erstellt und die Diagramme mit dem yEd, Graph Editor®, (Tübingen, Deutschland).

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse

Das in unsere Studie eingeschlossene PatientInnenkollektiv bestand aus 210 PatientInnen und setzte sich aus 131 Frauen (62,4%) und 79 Männern (37,6%) zusammen. (Abbildung 5)

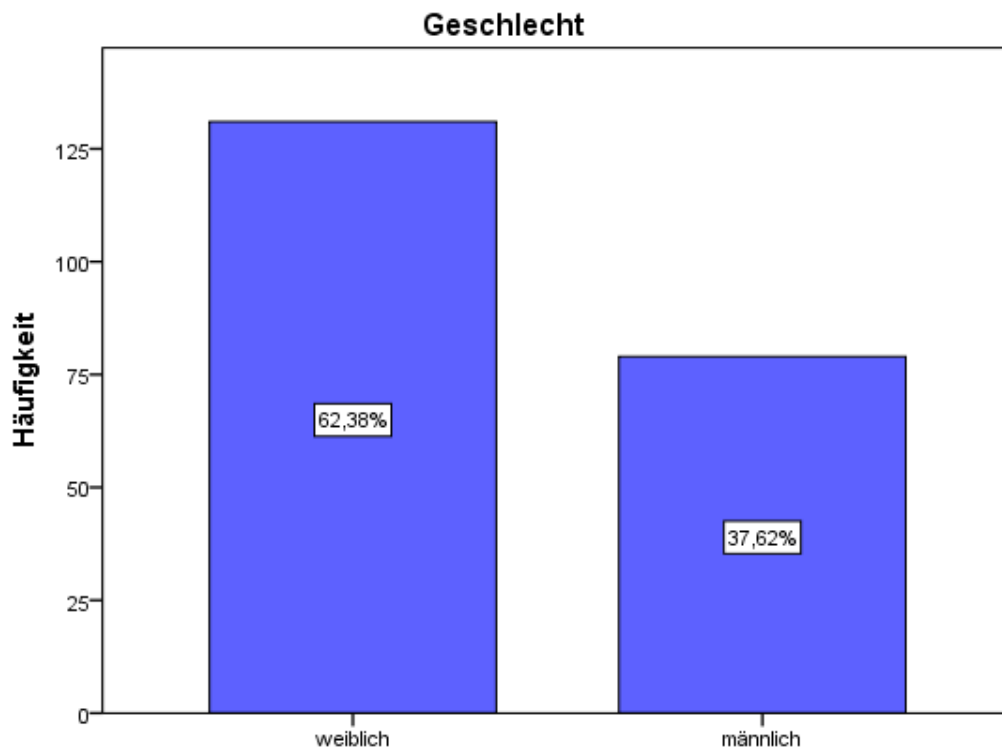


Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Studienpopulation (n=210)

Das Alter zum Zeitpunkt des Eingriffes reichte von 66 Jahren bis hin zu 93 Jahren. (Abbildung 6) Damit ergab sich ein Durchschnittsalter bei Intervention von $81,46 \pm 6,06$ Jahren. Der Median lag bei 82 Jahren.

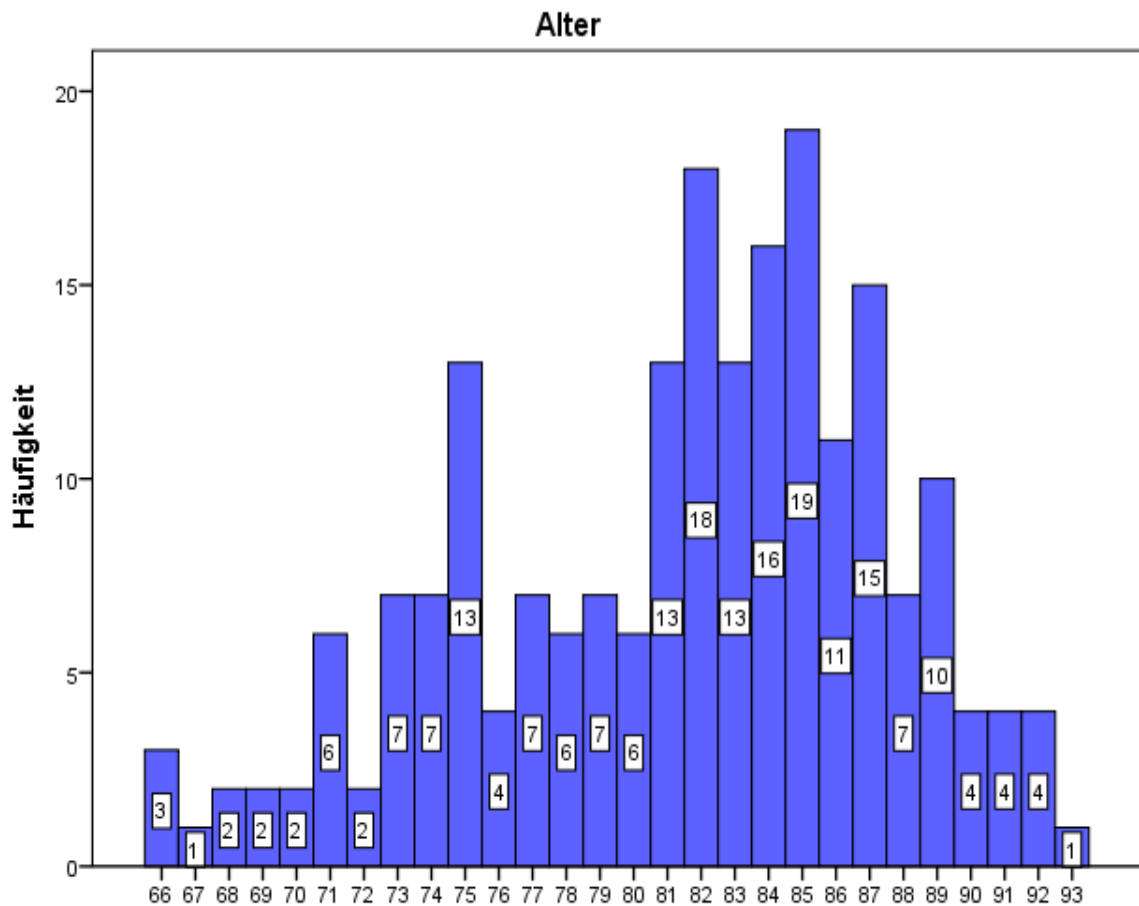


Abbildung 6: Altersverteilung des PatientInnenkollektivs (n=210)

Aufgeteilt nach Geschlecht ergab sich, in Bezug auf Maximum und Minimum, ein ähnliches Bild. Bei den Patientinnen reichte das Alter ebenfalls von 66 bis 93 Jahren (Abbildung 7) und bei den Patienten von 66 bis 92 Jahren. (Abbildung 8) Bei den Frauen ergab sich ein Durchschnittsalter von $82,18 \pm 5,77$ Jahren und bei den Männern von $80,25 \pm 6,37$ Jahren.

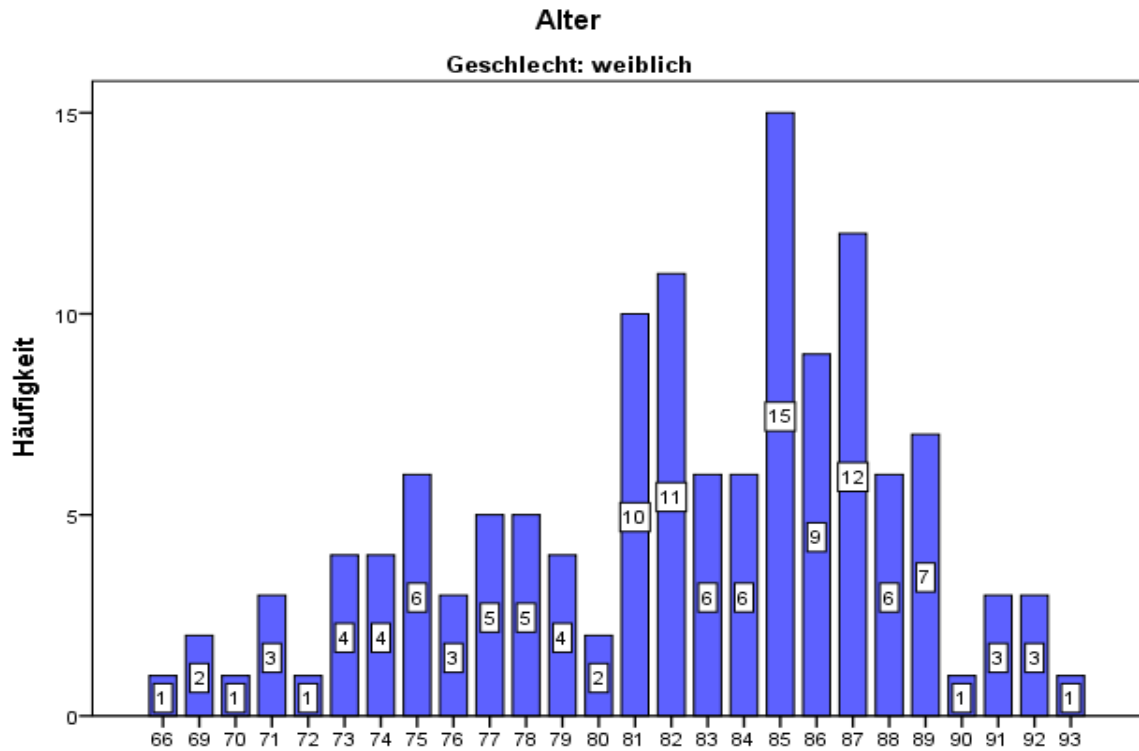


Abbildung 7: Altersverteilung innerhalb der weiblichen Patientinnen (n=131)

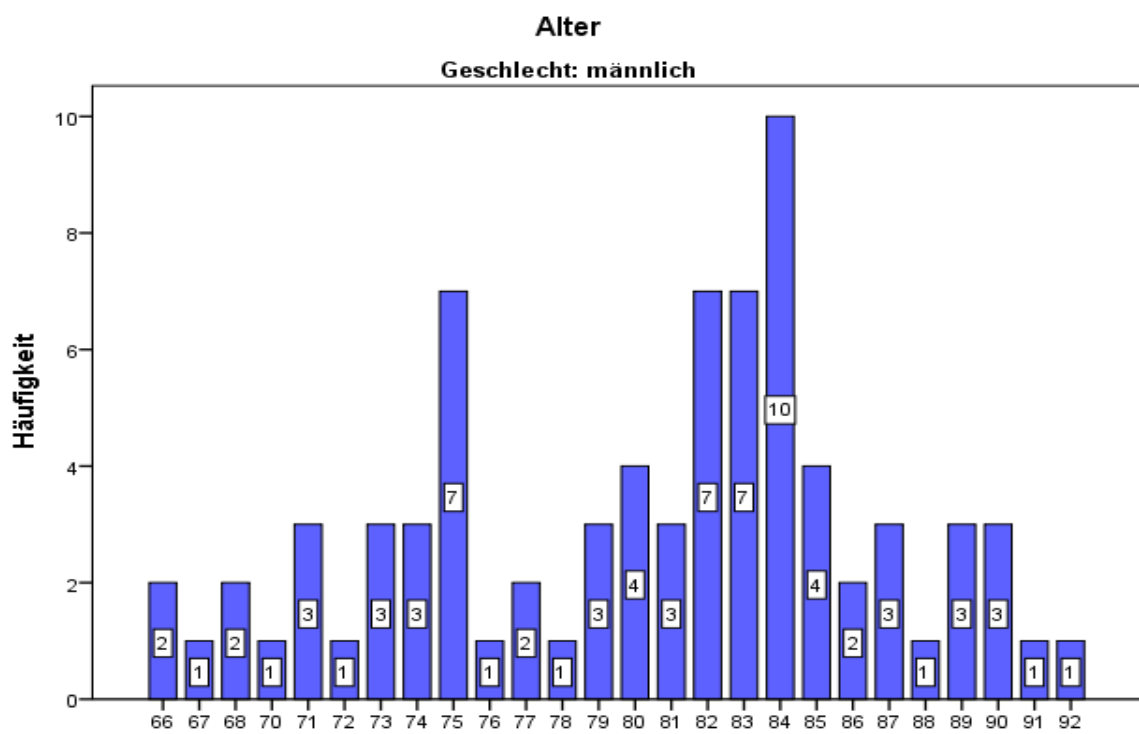


Abbildung 8: Altersverteilung innerhalb der männlichen Patienten (n=79)

Zunächst betrachteten wir die Ausgangssituation und die Grunderkrankungen die im PatientInnenkollektiv vor dem Eingriff mittels TAVI vorlagen.

Bei 150 PatientInnen (71,4%) lag zum Zeitpunkt der Intervention eine KHK vor (Abbildung 9), von denen sich 72 PatientInnen bereits einer perkutanen Koronarintervention unterziehen mussten (Abbildung 10) und 33 PatientInnen eine Bypass-OP erhalten haben. (Abbildung 11) 60 PatientInnen (28,6%) wiesen keine KHK vor.

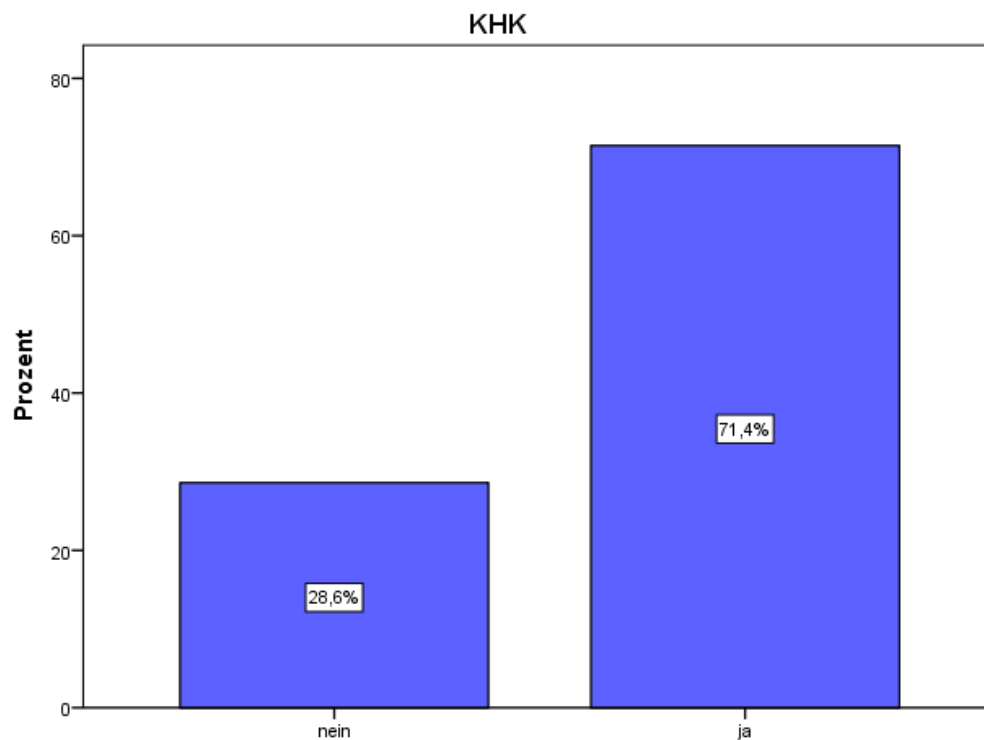


Abbildung 9: Vorhandensein einer KHK (n=210)

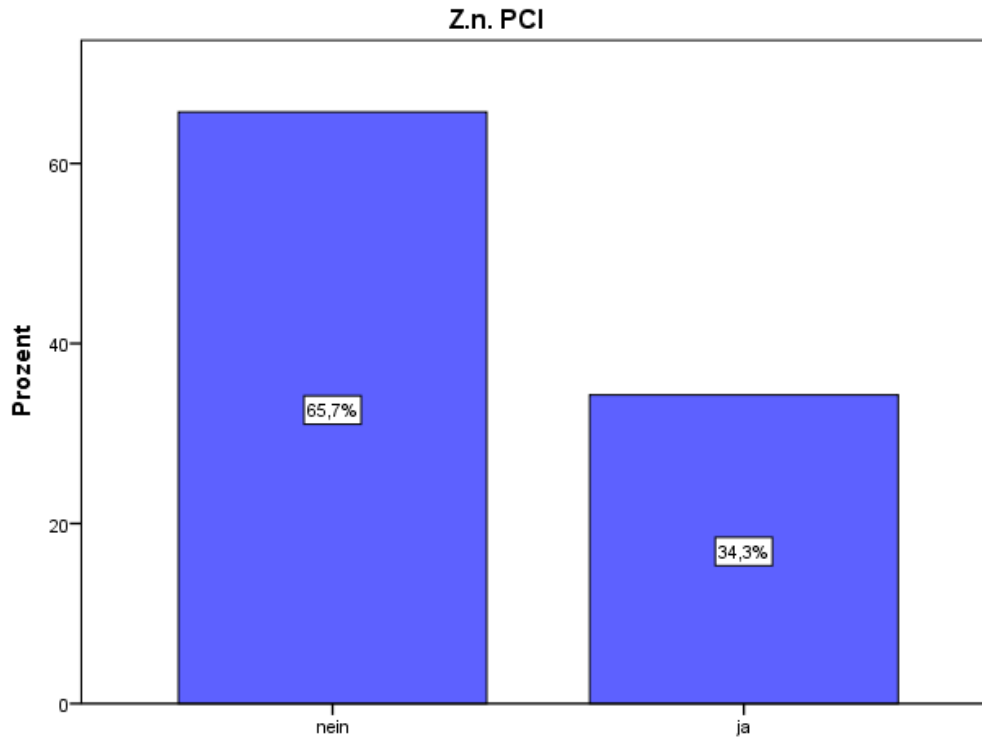


Abbildung 10: Z.n. PCI aufgrund von KHK (n=210)

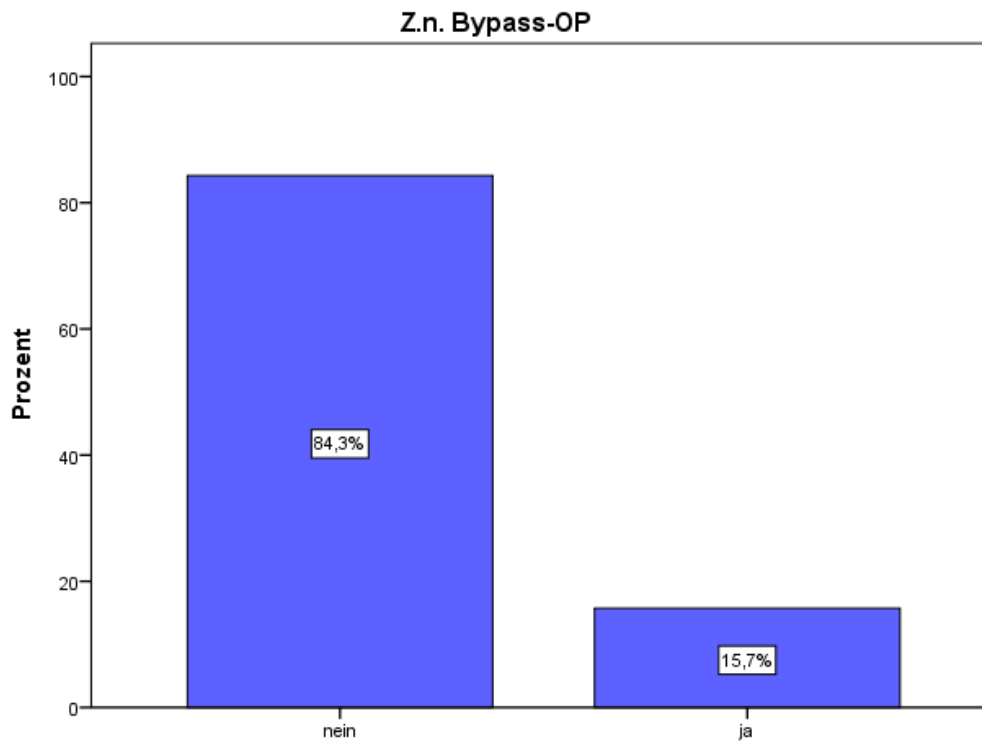


Abbildung 11: Z.n. Bypass-OP in Folge von KHK (n=210)

7 PatientInnen (3,3%) mussten vor der TAVI bereits eine Herzklappen-OP durchführen lassen (Abbildung 12) und 15 PatientInnen (7,1%) trugen bereits einen Herzschrittmacher. (Abbildung 13)

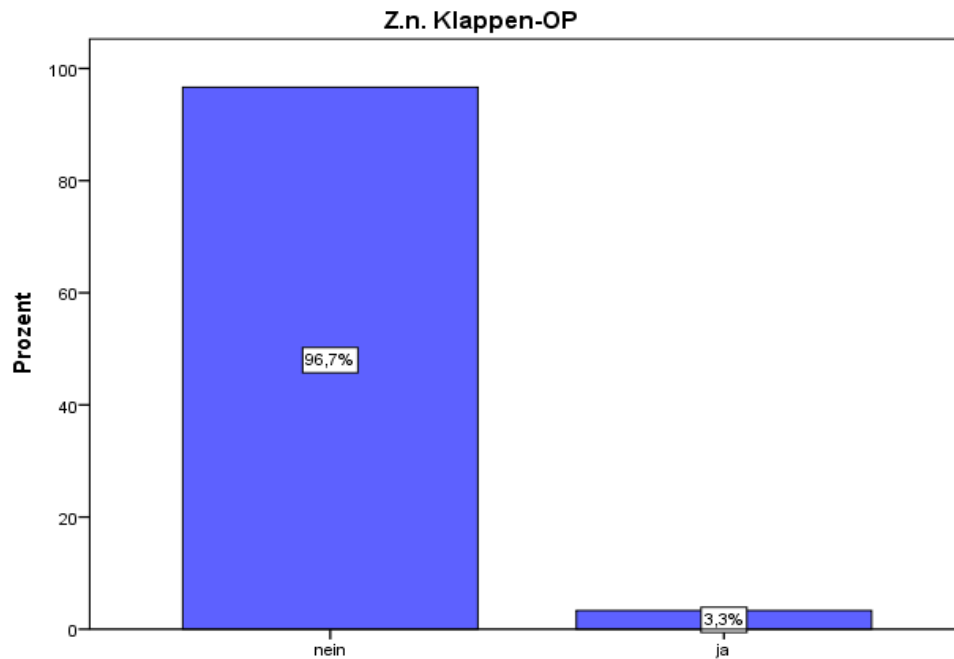


Abbildung 12: PatientInnen mit vorheriger Klappen-OP (n=210)

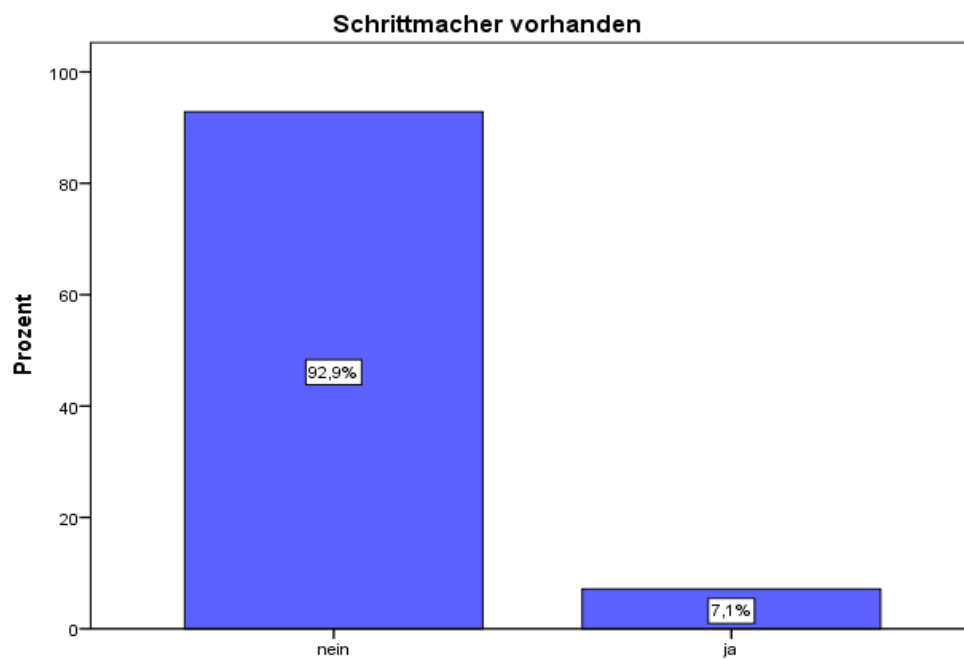


Abbildung 13: PatientInnen mit Schrittmacher vor TAVI (n=210)

Die Verteilung der präoperativen LVEF konnte bei 44 (21%) PatientInnen nicht erhoben werden. Bei den restlichen 166 auswertbaren Daten zeigte sich, dass mit 116 Patientinnen (55,2%) über die Hälfte des Studienkollektives, von den auswertbaren PatientInnen sogar über zwei Drittel, eine gute LVEF von $\geq 50\%$ und somit nicht eingeschränkte linksventrikuläre Ventrikelfunktion hatten. Bei 16 PatientInnen (7,6%) lag eine mittelgradige LVEF zwischen 30% - 50% Funktion des linken Ventrikels vor. Eine schlechte LVEF mit 20% - 30% konnte bei 27 PatientInnen (12,9%) beobachtet werden, wohingegen eine sehr schlechte LVEF von $\leq 20\%$ nur bei 7 PatientInnen (3,3%) nachweisbar war. (Abbildung 14) Ein Fortschritt des Schweregrades der AS bis hin zum Entstehen einer Kardiomyopathie konnte bei 32 PatientInnen (15,2%) festgestellt werden. (Abbildung 15)

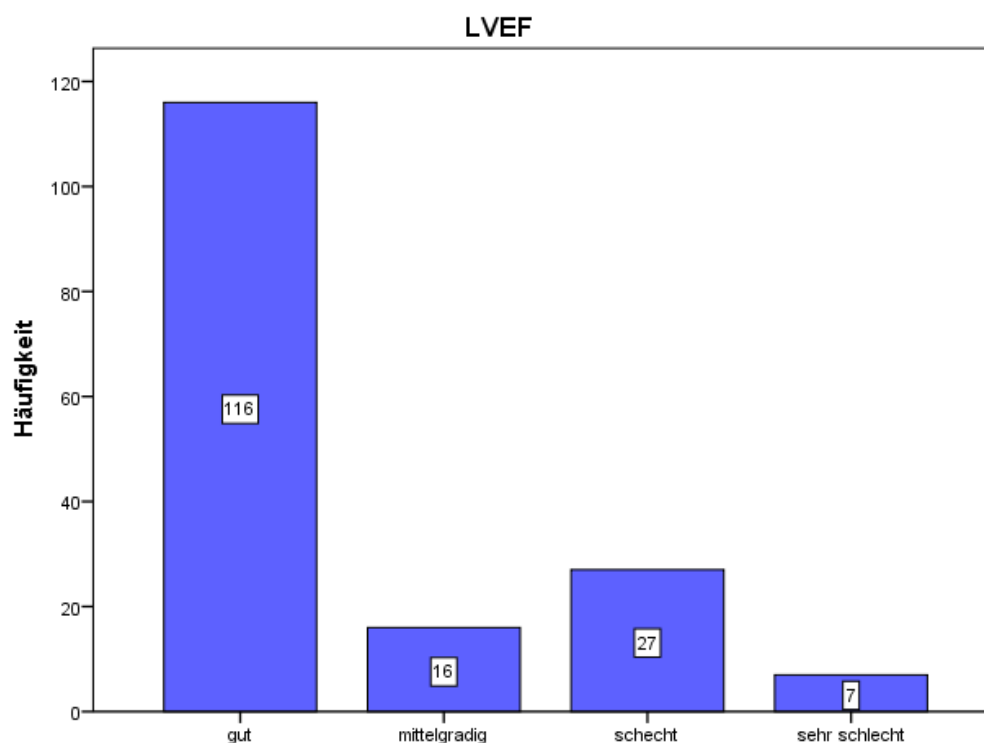


Abbildung 14: LVEF-Verteilung innerhalb der Studienpopulation vor TAVI (n=166)

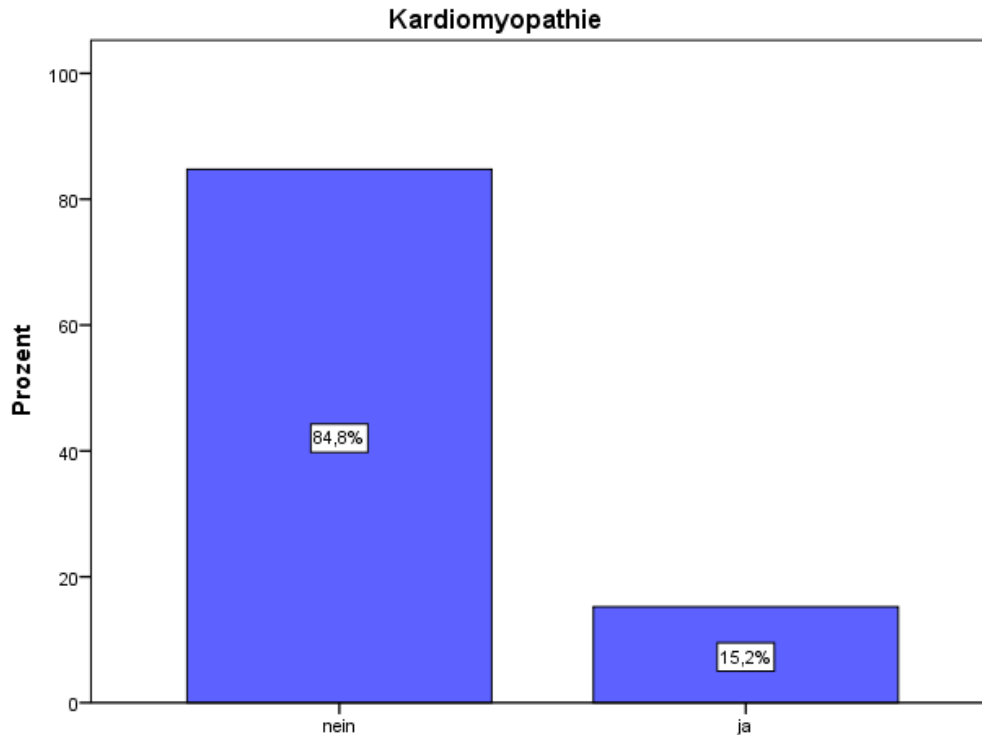


Abbildung 15: PatientInnen mit Kardiomyopathie (n=210)

Als nächstes beschäftigten wir uns mit den Komplikationen die während der Intervention auftraten.

So mussten 39 PatientInnen (18,6%) mit einem permanenten Herzschrittmacher versorgt werden, wobei die Erhebung der Daten in einem weiteren Fall nicht möglich war. (Abbildung 16) 5 PatientInnen (2,4%) mussten kardiovertiert werden, hier fehlten wiederum weiters einmalige Daten (Abbildung 17) und bei 2 Interventionen (1,0%) musste die transfemorale TAVI zu einer offenen Herz-Operation umgewandelt werden, allerdings ohne die Berücksichtigung der Daten dreier weiterer PatientInnen. (Abbildung 18)

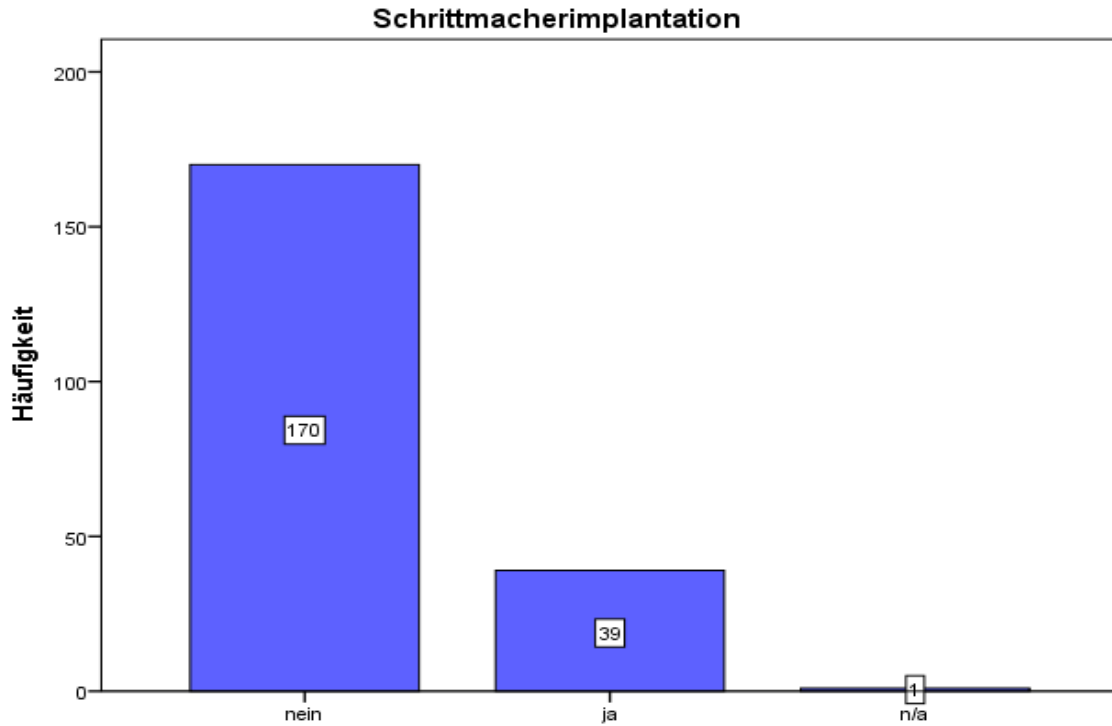


Abbildung 16: Schrittmacherimplantation nach TAVI (n=210)

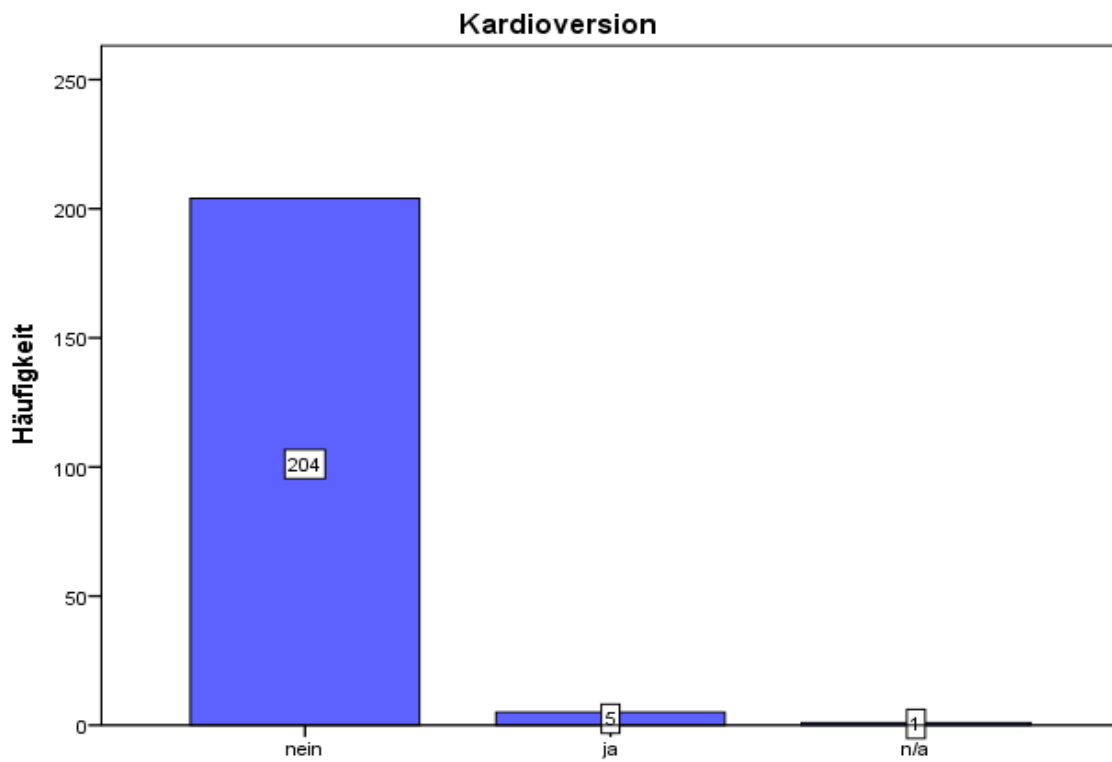


Abbildung 17: Notwendigkeit einer Kardioversion bei TAVI (n=210)

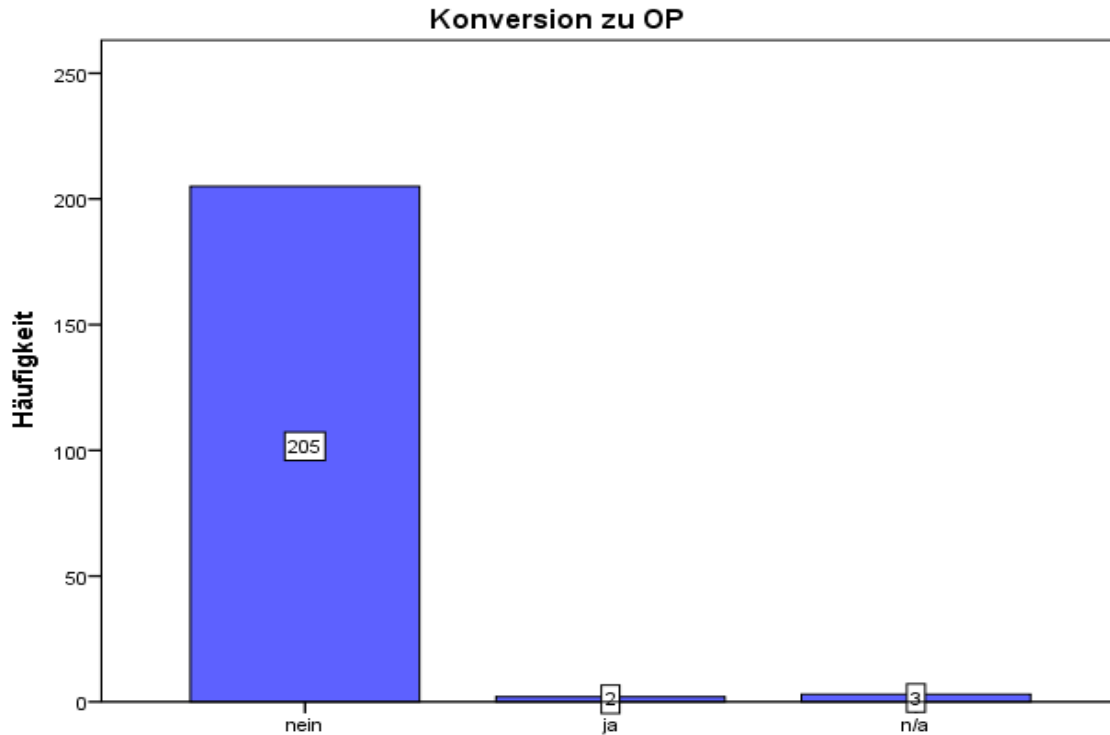


Abbildung 18: Konversion von TAVI zu OP (n=210)

Im nächsten Schritt haben wir die Aufenthaltsdauer sowohl auf der Intensivstation (ICU) (Abbildung 19) als auch im Krankenhaus generell (Abbildung 20) nach TAVI untersucht. Hier konnten, aufgrund unserer retrospektiven Arbeit, die notwendigen Daten von 12 PatientInnen nicht erhoben werden.

Die Aufenthaltsdauer auf ICU reichte von einem bis hin zu 48 Tagen. Die große Mehrheit der PatientInnen konnte die ICU allerdings innerhalb von 3 Tagen wieder verlassen. So wurden 174 der 198 auswertbaren PatientInnen (87,9%) in den ersten 3 Tagen nach der Intervention auf Normalstation verlegt. Die durchschnittliche Verweildauer lag somit bei 2,6 Tagen Aufenthalt auf der ICU. Beim stationären Aufenthalt reichte die Dauer von 2 bis hin zu 71 Tagen. Hier zeigte sich eine große Mehrheit im Zeitraum von 6 bis 10 Tagen. In diesem Zeitraum konnten 142 der 198 beobachteten PatientInnen (71,8%) entlassen werden. Die mittlere Dauer lag bei 10,5 Tagen.

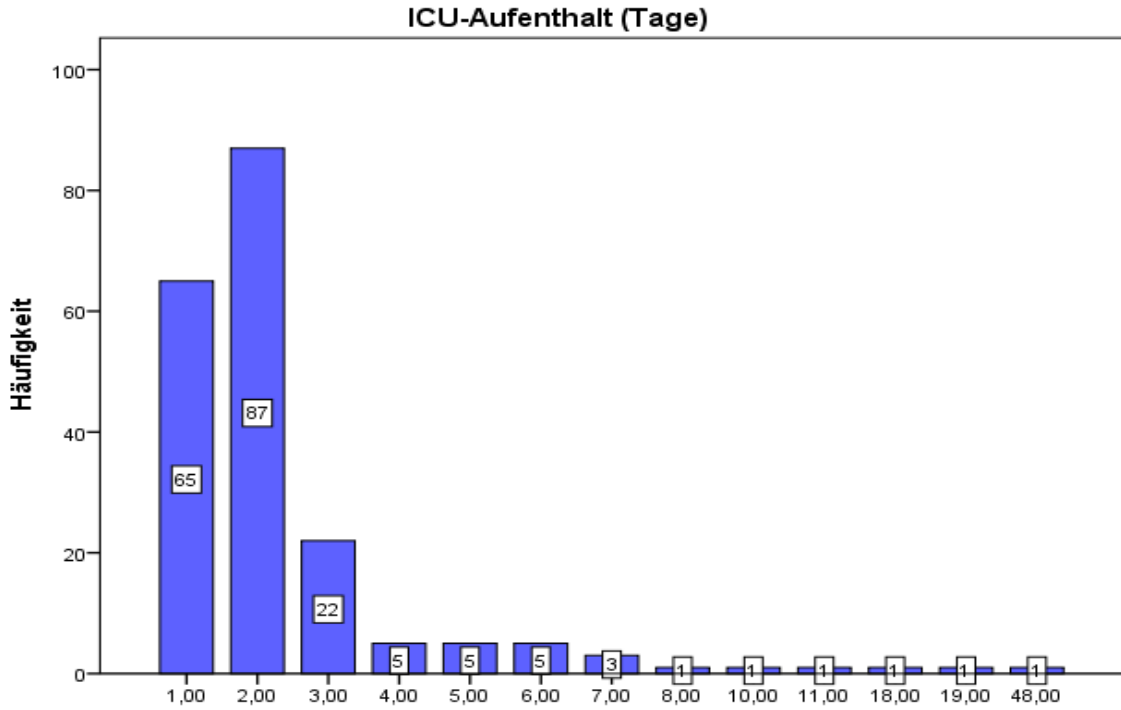


Abbildung 19: ICU-Aufenthalt nach TAVI (n= 198)

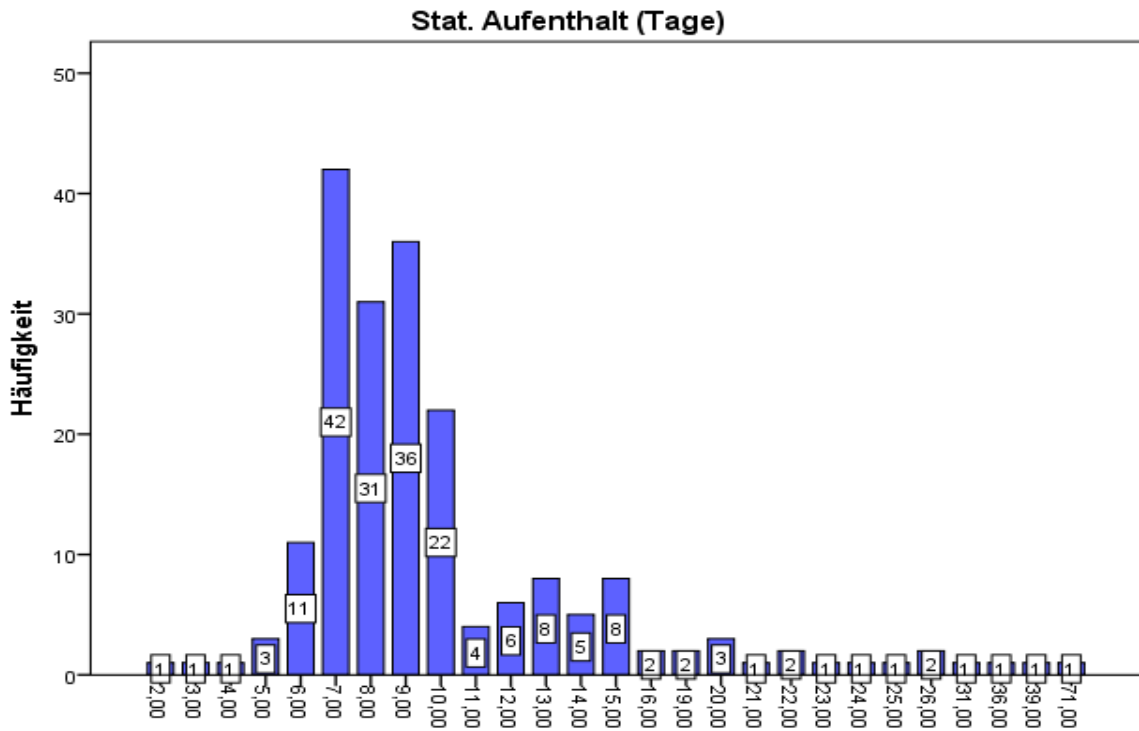


Abbildung 20: Stationärer Aufenthalt nach TAVI (n= 198)

Als nächstes betrachteten wir das Auftreten von neuen Rhythmusstörungen nach dem Eingriff und die Prognose.

Wir konnten bei 8 PatientInnen (3,8%) einen neu aufgetretenen AV-Block III feststellen (Abbildung 21), welche daher die benötigte Implantation eines Zweikammerherzschrittmachers erhielten. 14 PatientInnen (6,7%) entwickelten ein neues AF, wobei zu erwähnen ist, dass 44 PatientInnen bereits ein bekanntes AF zum Zeitpunkt der TAVI hatten. (Abbildung 22) Allerdings mit Abstand am häufigsten trat bei 56 PatientInnen (26,7%) ein neuer LSB auf. (Abbildung 23)

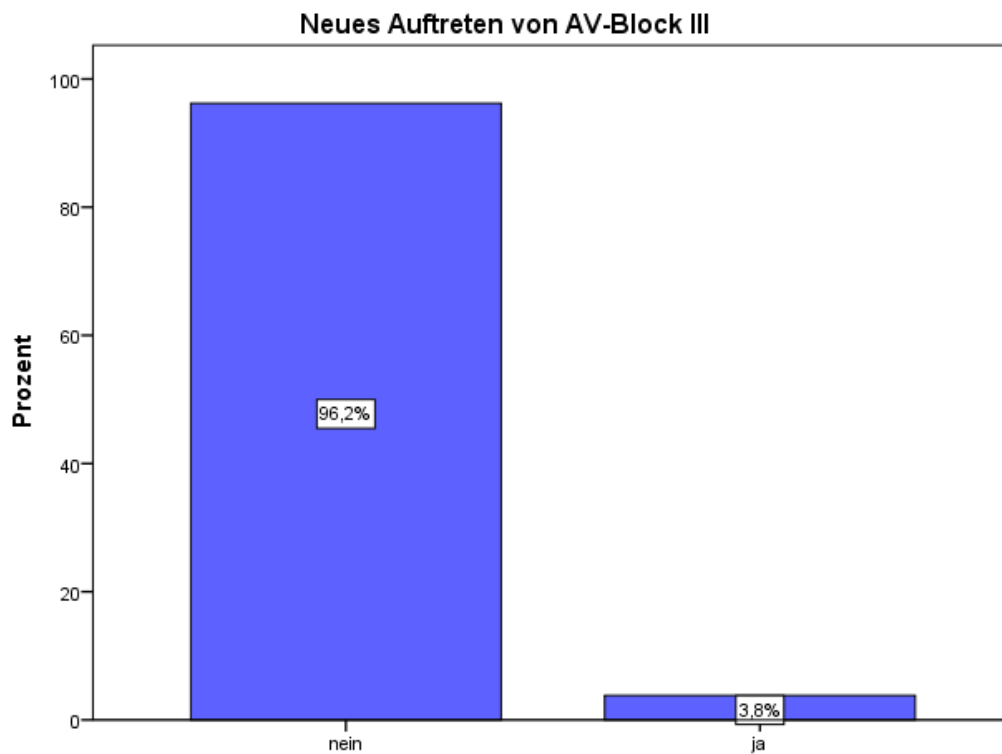


Abbildung 21: Nach TAVI aufgetretener AV-Block III (n=210)

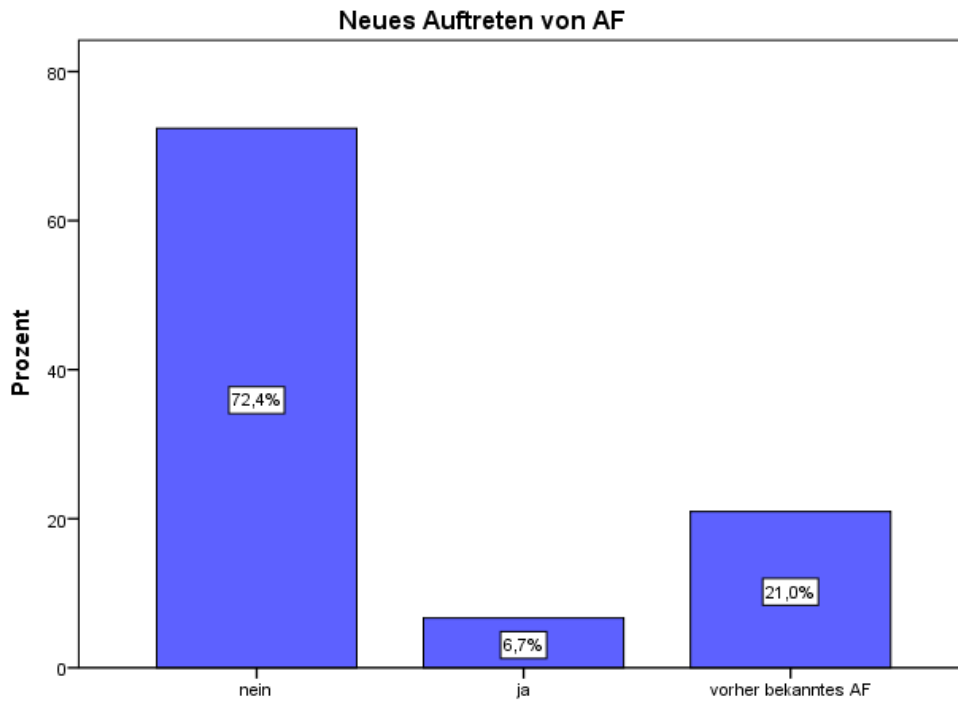


Abbildung 22: Nach TAVI aufgetretene AF (n=210)

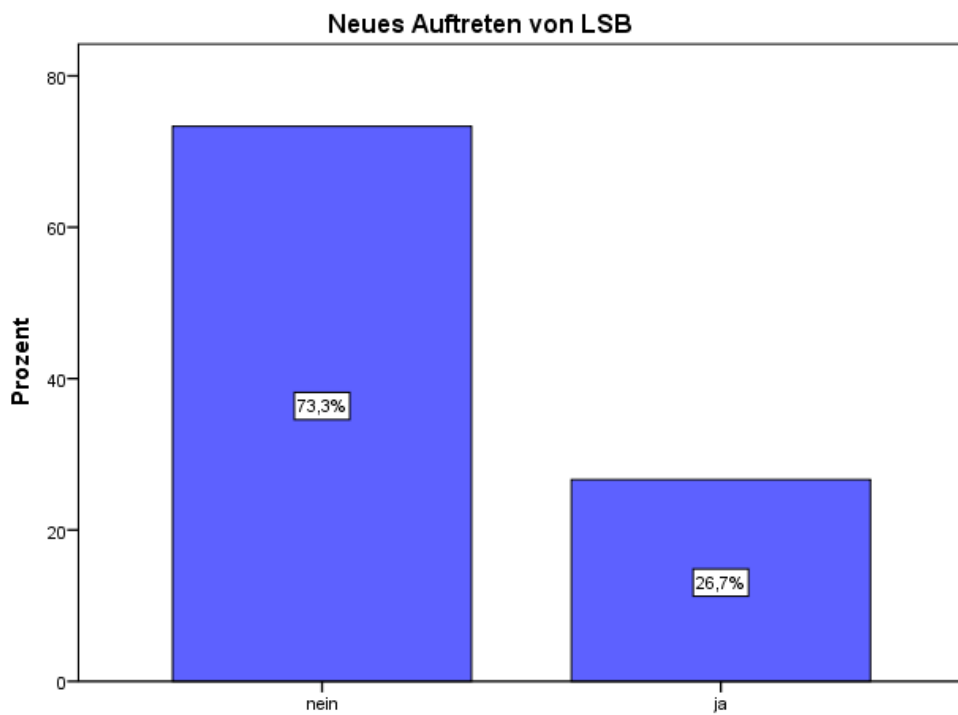


Abbildung 23: Nach TAVI aufgetretener LSB (n=210)

In einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr mussten 89 PatientInnen (42,4%) nach ihrer Entlassung aus verschiedenen Gründen wieder rehospitalisiert werden. (Abbildung 24) In Bezug auf das Geschlecht gab es keinen signifikanten Unterschied. Bei den Patientinnen lag die 1-Jahresrehospitalisierungsrate bei 42,7% (Abbildung 25) und unter den Patienten bei 41,8%. (Abbildung 26) 42 PatientInnen mussten während des Beobachtungszeitraumes aufgrund eines kardialen Problems rehospitalisiert werden. Die Dauer bis es zur kardial bedingten Rehospitalisierung kam reichte von 14 bis hin zu 1275 Tagen. Der Median lag bei 153,5 Tagen. Die absolute Mehrheit, mit 35 PatientInnen (83,3%), musste im Laufe des ersten Jahres rehospitalisiert werden. (Abbildung 27) Die 1-Jahres-Mortalität lag bei 13,3% (28 Todesfälle). (Abbildung 28) Auch hier gab es unter Einbeziehung des Geschlechtes keinen nennenswerten Unterschied. Bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen lag sie bei 13,0%. (Abbildung 29) Unter den Patienten lag sie bei 13,9%. (Abbildung 30)

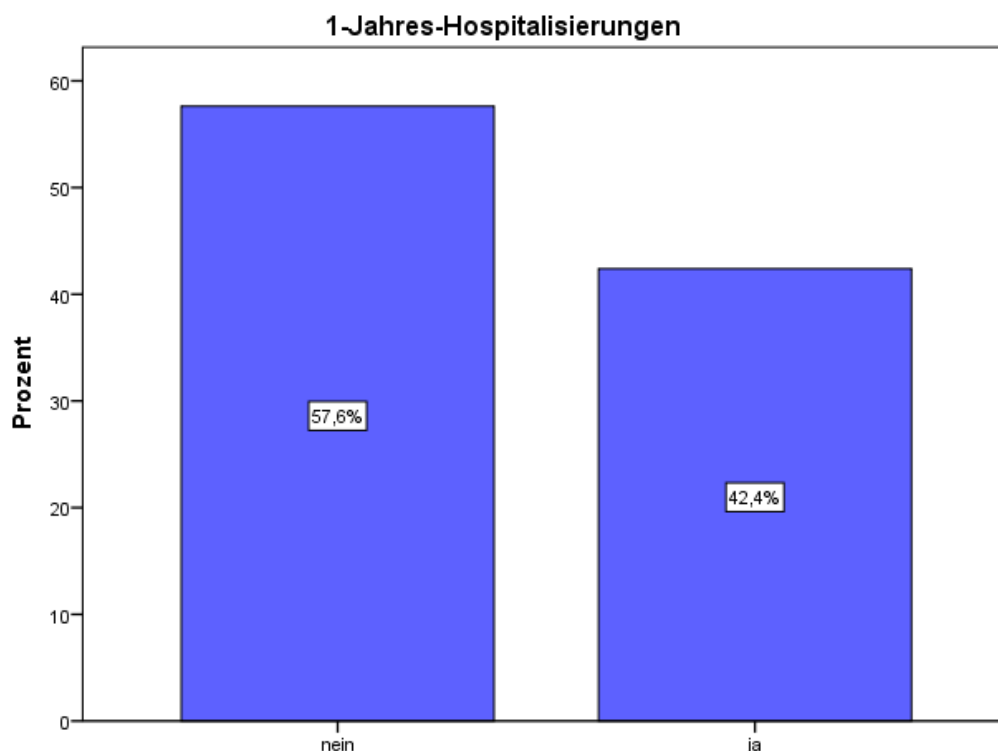


Abbildung 24: 1-Jahres-Rehospitalisierung nach TAVI (n=210)

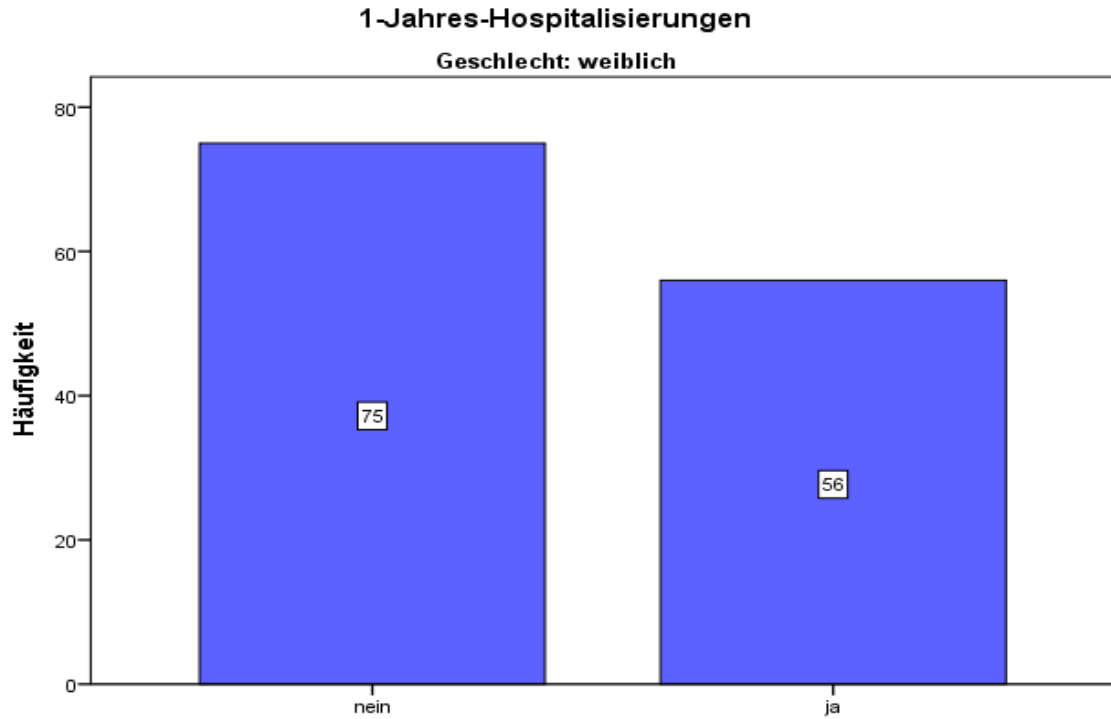


Abbildung 25: 1-Jahresrehospitalisierung innerhalb der Patientinnen (n=131)

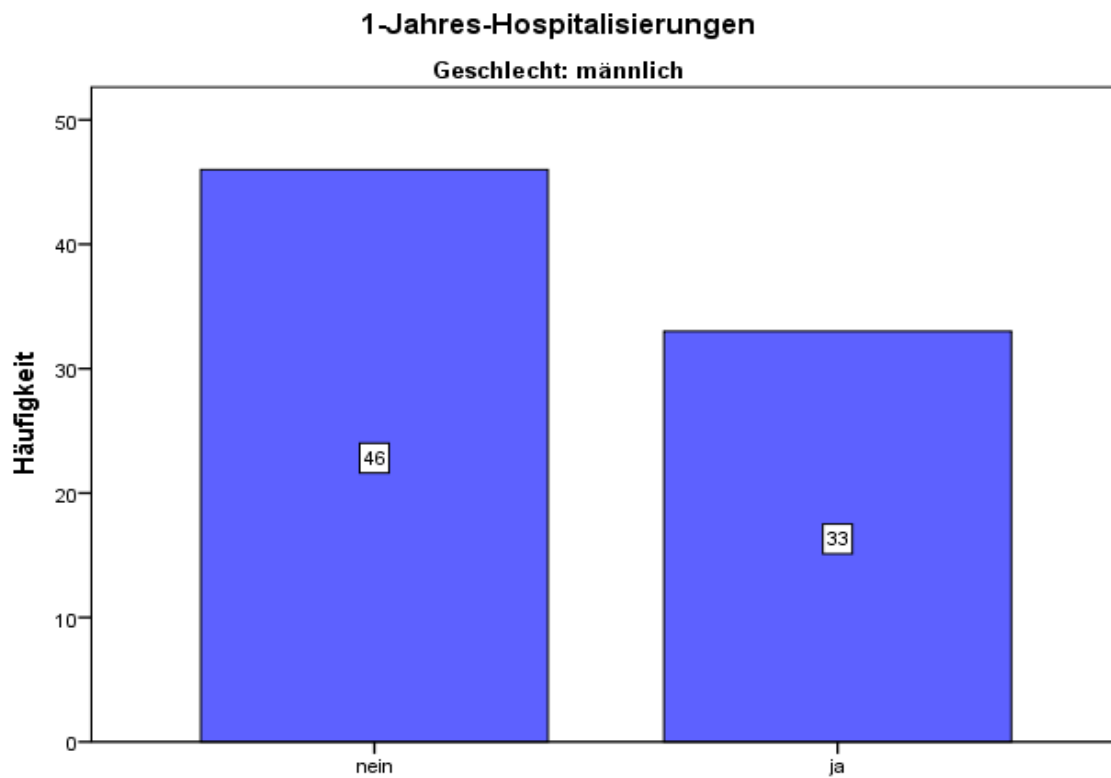


Abbildung 26: 1-Jahresrehospitalisierung innerhalb der Patienten (n=79)

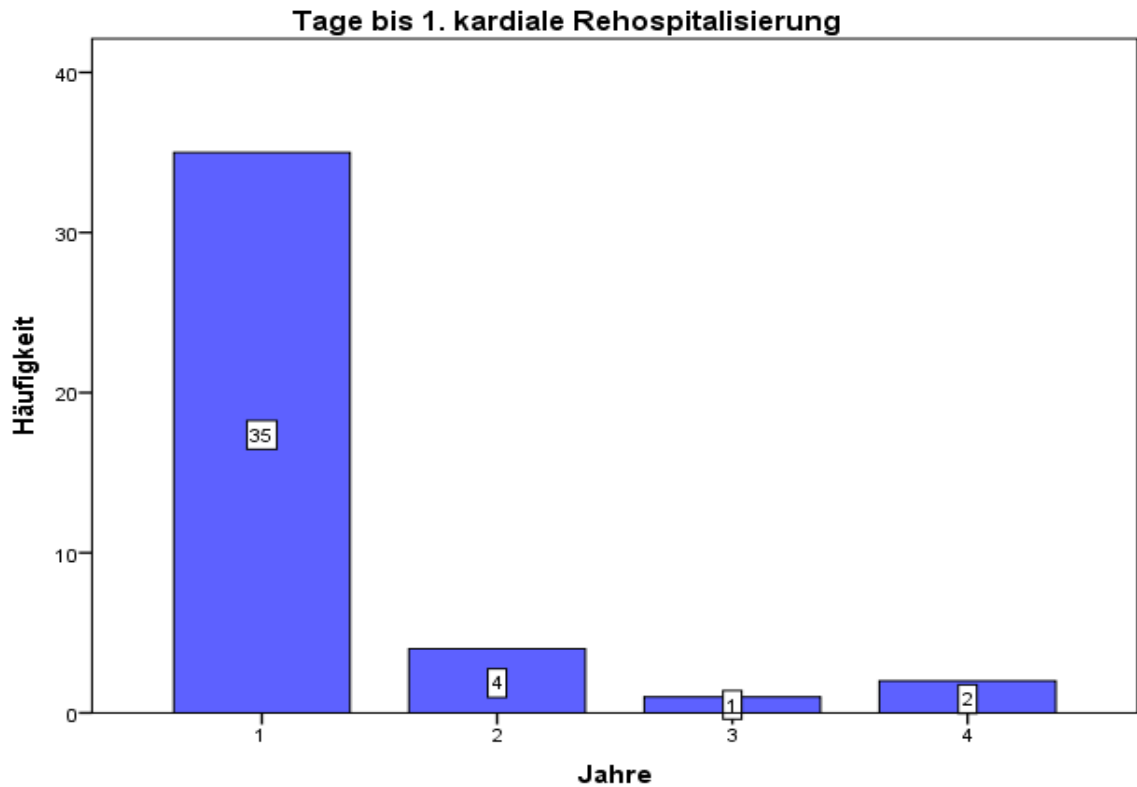


Abbildung 27: Tage bis 1. kardiale Rehospitalisierung in Jahren (n=42)

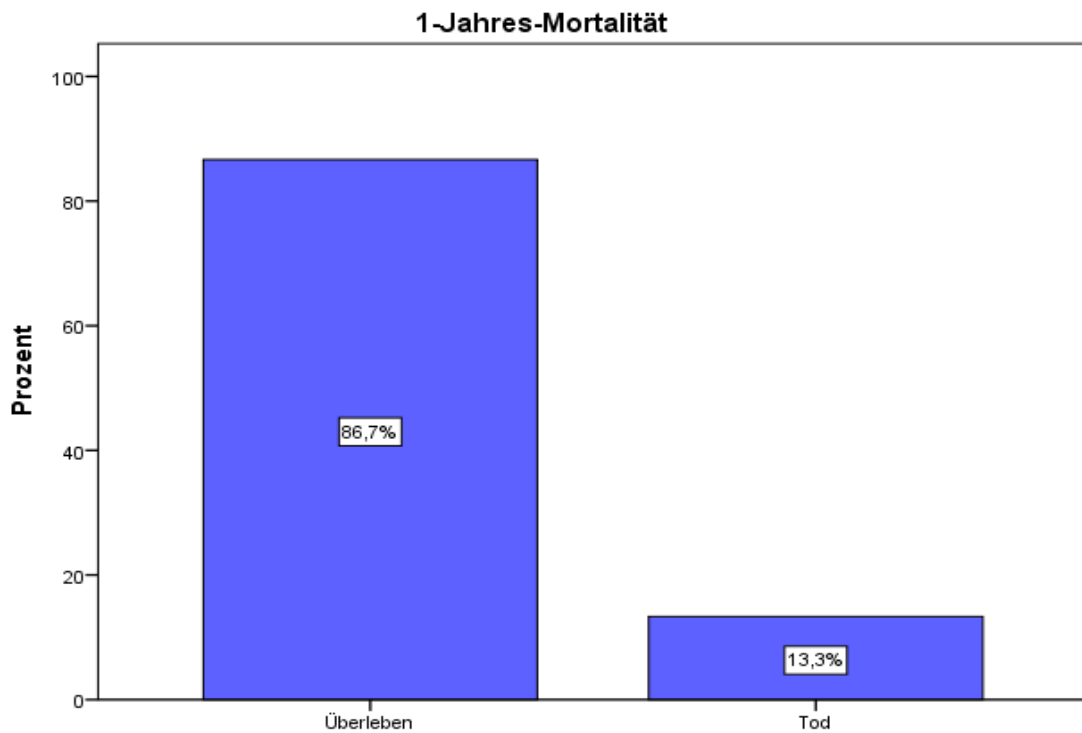


Abbildung 28: 1-Jahres-Mortalität nach TAVI (n=210)

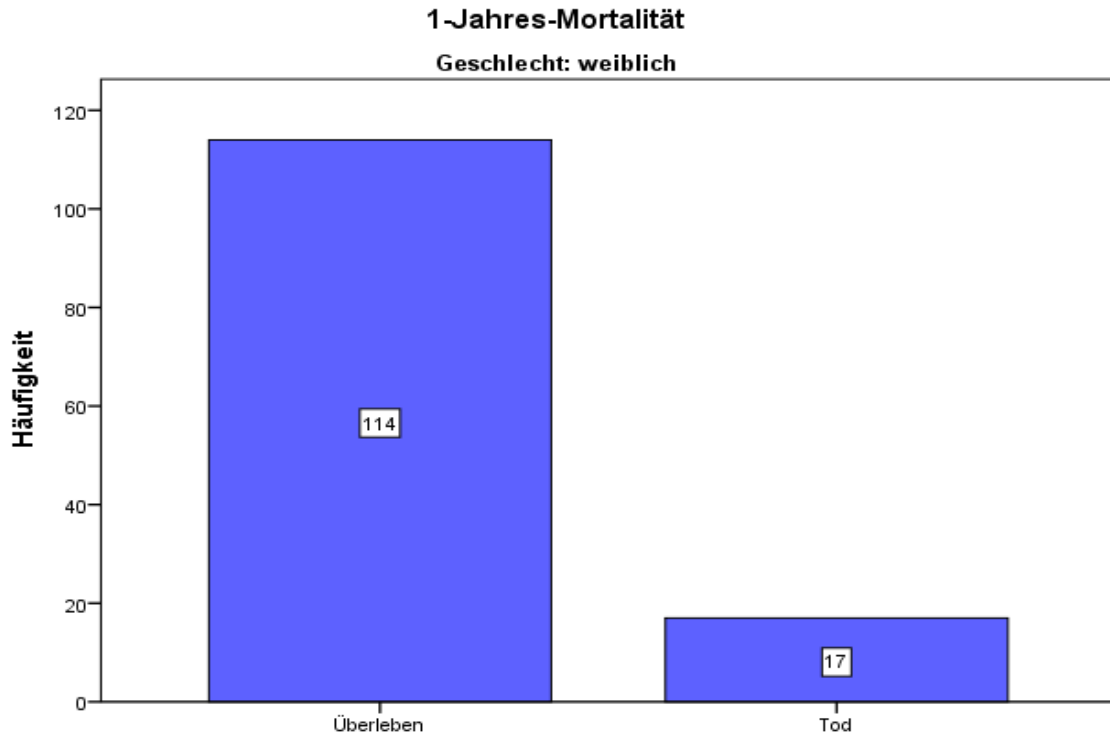


Abbildung 29: 1-Jahres-Mortalität innerhalb der Patientinnen (n=131)

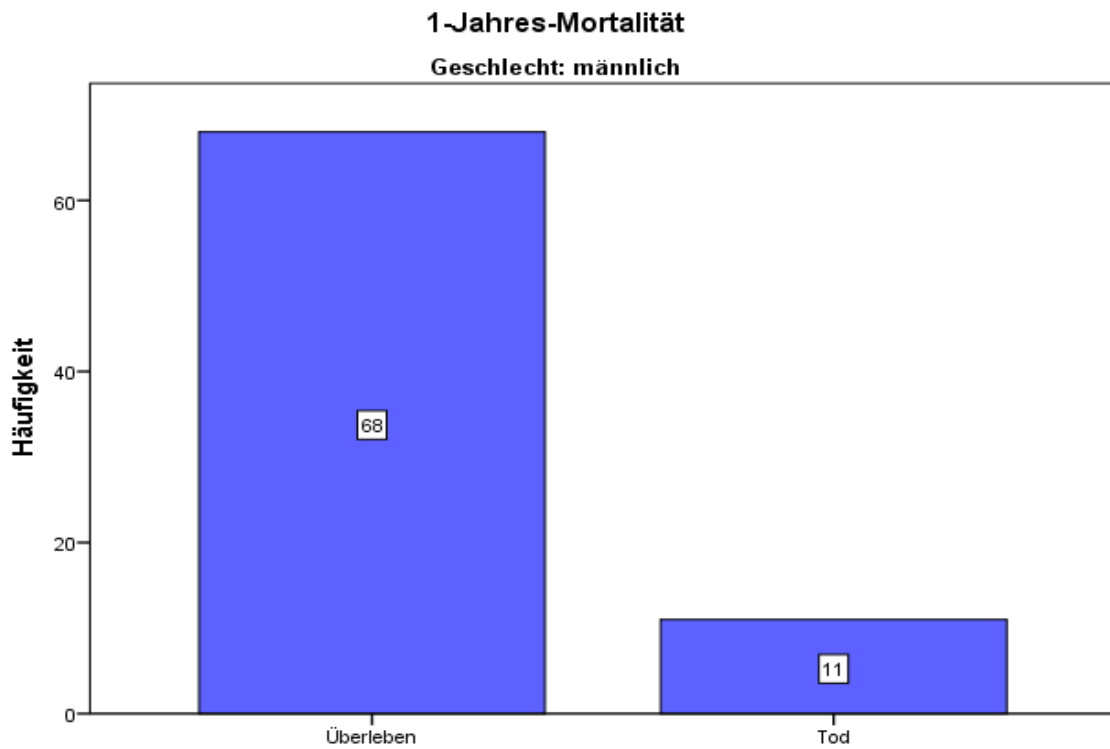


Abbildung 30: 1-Jahres-Mortalität innerhalb der Patienten (n=79)

Abschließend haben wir die von uns erhobenen und ausgewerteten P-Wellen und ihre Variabilität statistisch ausgewertet.

Die ermittelten Werte für Pmax lagen zwischen 40 und 140 ms, mit einer deutlichen Häufung zwischen 80 und 120 ms. (Abbildung 31) Der Mittelwert lag bei $99,6 \pm 19,5$ ms, der Median bei 100 ms. Bei Pmin konnten Werte von 20 bis 100 ms gemessen werden. Die meisten PatientInnen lagen hierbei zwischen 40 und 80 ms. (Abbildung 32) Dies führte zu einem Mittelwert von $58,8 \pm 17,4$ ms und einem Median von 60 ms. Für die PV wurden Werte von 20 bis 60 ms erhoben. (Abbildung 33) Der Mittelwert lag hier bei $40,8 \pm 11,0$ ms, der Median bei 40 ms. In Bezug auf den in der Literatur beschriebenen Cut-Off von 40 ms bedeutet dies, dass 74 PatientInnen (35,2 %) darüber lagen. (Abbildung 34) Pmax, Pmin und PV wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Testes auf Normalverteilung überprüft und konnten mit $p < 0,05$ als nicht normalverteilt beurteilt werden.

Zur Beurteilung des Intraobserver Errors wurden 40 zufällig ausgewählte EKGs vom Untersucher erneut ausgewertet und für den Interobserver Error 40 erneut zufällig ausgewählte EKGs von einer Ärztin in Basisausbildung in Bezug auf die P-Welle untersucht. Hierbei ergab sich für den Intraobserver Error ein Mittelwert für die PV von $41,8 \pm 11,7$ ms und weist somit einen Unterschied von 2,45% auf. Für den Interobserver Error ergab sich ein Mittelwert von $38,3 \pm 9,6$ ms und somit eine Abweichung von 6,13%.

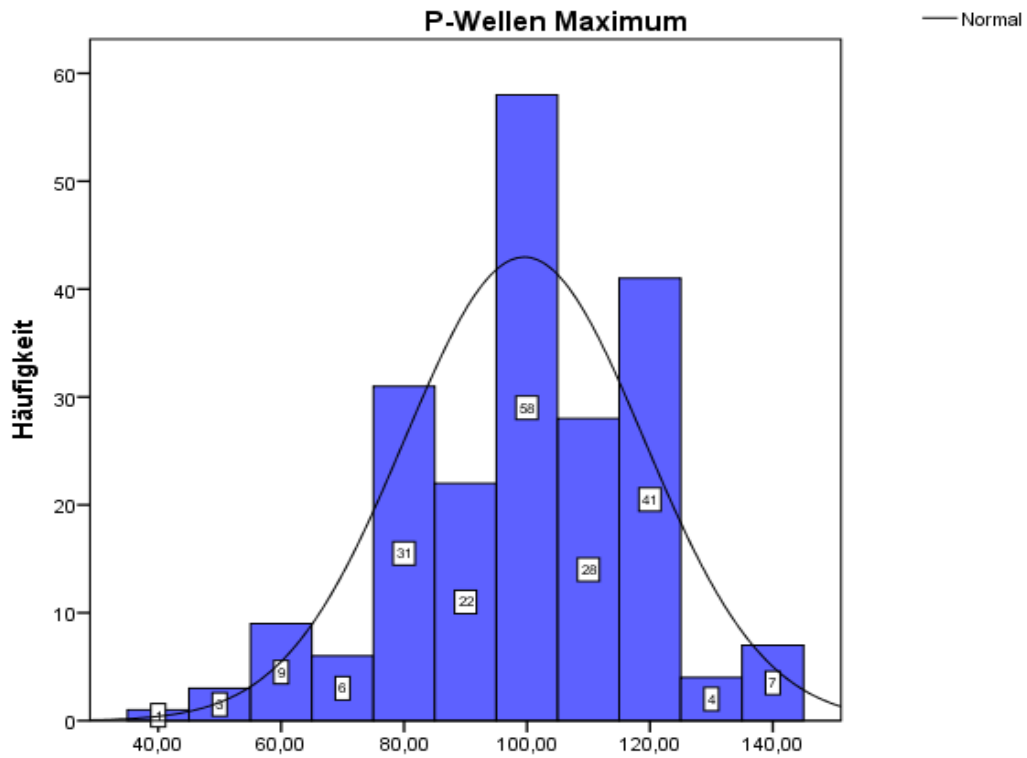


Abbildung 31: Pmax-Verteilung (n=210)

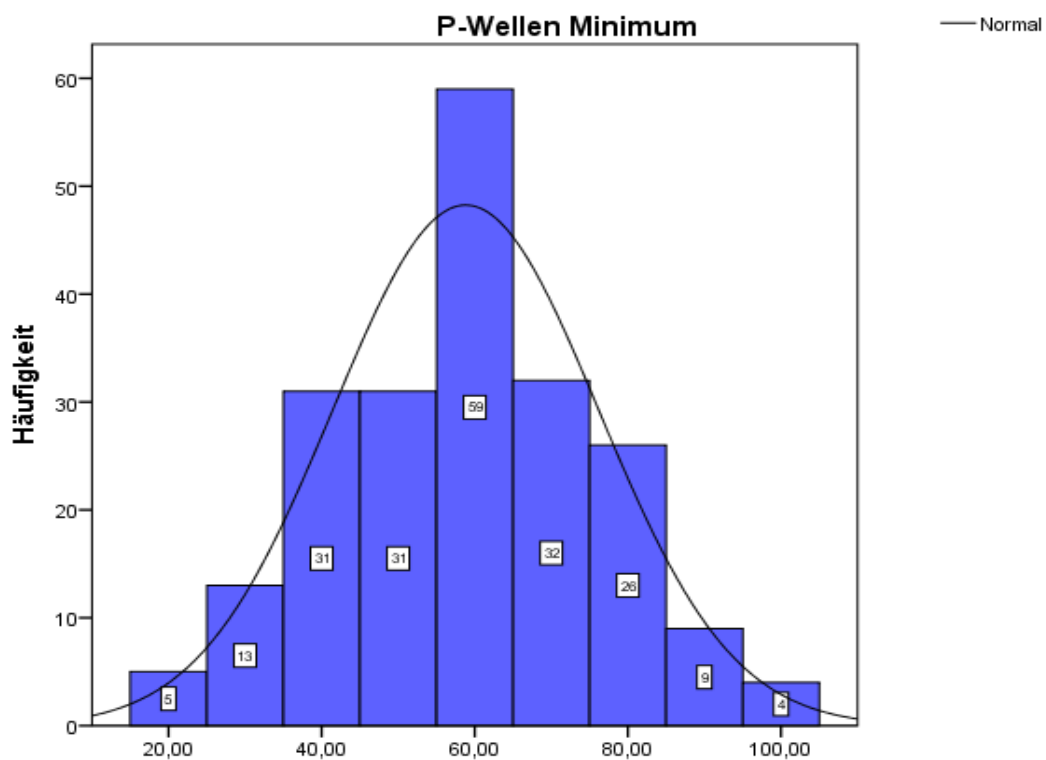


Abbildung 32: Pmin-Verteilung (n=210)

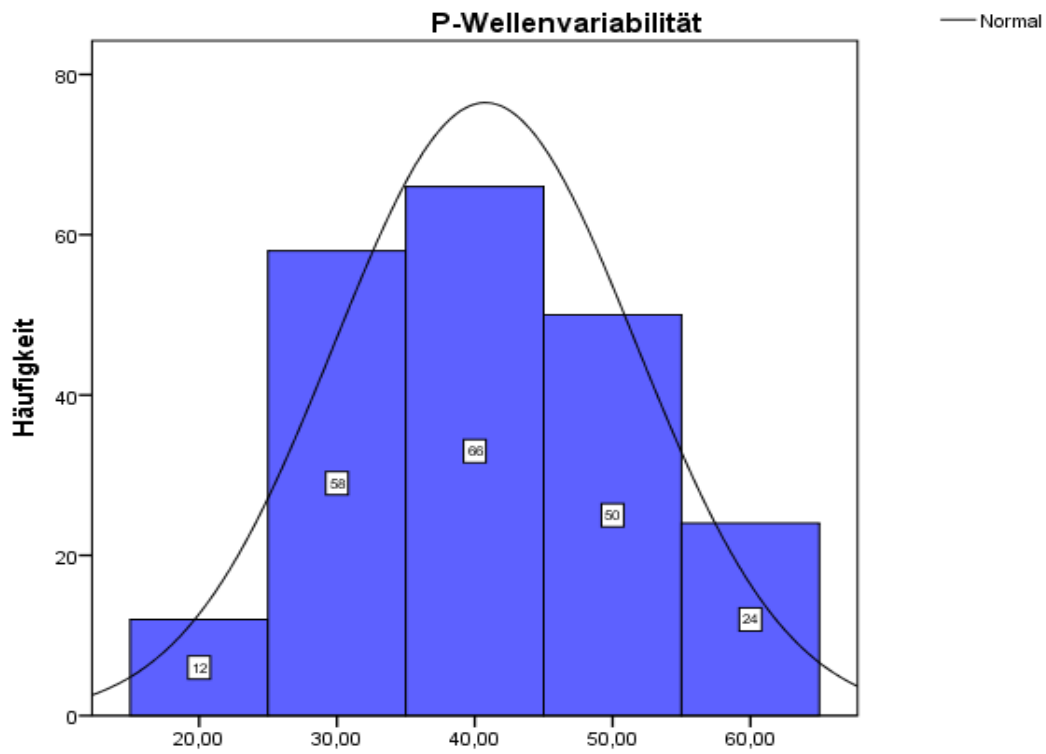


Abbildung 33: PV-Verteilung (n=210)

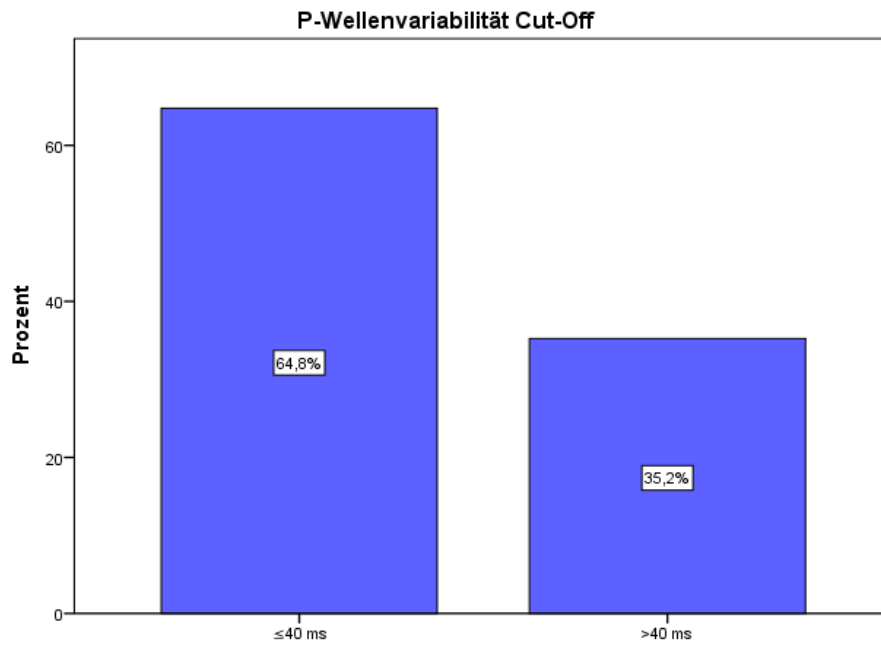


Abbildung 34: PV in Bezug auf Cut-Off (n=210)

3.2 Korrelationsanalyse

Zur Überprüfung von Zusammenhängen zwischen Pmax, Pmin bzw. PV mit den anderen bereits erwähnten Parametern wurden bivariate Korrelationsanalysen durchgeführt. Die Effektstärke des Korrelationskoeffizienten (r) wurde nach Cohen überarbeitet von Ellis beurteilt. Hier wird von einem kleinen Einfluss ab einem r von 0,1 ausgegangen, ab einem r von 0,3 kann ein mittlerer Einfluss angenommen werden und ab einem r von 0,5 spricht es für einen starken Zusammenhang. (82)

So konnten signifikante Korrelationen zwischen PV (Tabelle 8) bzw. PV(cut-off) (Tabelle 9) und Z.n. Klappen-OP (r: 0,175; p: 0,011 bzw. r: 0,141; p: 0,042) und PV bzw. PV(cut-off) und Tage bis 1. Kardiale Rehospitalisierung (r: 0,194; p: 0,005 bzw. r: 0,233; p: 0,001) gefunden werden. Der Beobachtungszeitraum zur Ermittlung der Tage bis zur 1. kardialen Rehospitalisierung reichte bis zum letzten dokumentierten Follow-up Termin. Allerdings bewegten sich alle gefunden Korrelationen im Bereich kleiner Effektstärken mit einem Korrelationskoeffizienten zwischen 0,141 und 0,233.

			P-Wellenvariabilität	Z.n. Klappen-OP	Tage bis 1. kardiale Rehospitalisierung
Spearman-Rho	P-Wellenvariabilität	Korrelationskoeffizient	1,000	,175	,194
		Sig. (2-seitig)	.	,011	,005
		N	210	210	210
	Z.n. Klappen-OP	Korrelationskoeffizient	,175	1,000	-,037
		Sig. (2-seitig)	,011	.	,597
		N	210	210	210
	Tage bis 1. kardiale Rehospitalisierung	Korrelationskoeffizient	,194	-,037	1,000
		Sig. (2-seitig)	,005	,597	.
		N	210	210	210

Tabelle 8: Korrelation zwischen PV und Z.n. Klappen-OP sowie Tage bis 1. kardiale Hospitalisierung

			P-Wellenvariabilität Cut-Off	Z.n. Klappen-OP	Tage bis 1. kardiale Rehospitalisierung
Spearman-Rho	P-Wellenvariabilität Cut-Off	Korrelationskoeffizient	1,000	,141	,233
		Sig. (2-seitig)	.	,042	,001
		N	210	210	210
	Z.n. Klappen-OP	Korrelationskoeffizient	,141	1,000	-,037
		Sig. (2-seitig)	,042	.	,597
		N	210	210	210
Tage bis 1. kardiale Rehospitalisierung	Korrelationskoeffizient	,233	-,037	1,000	
	Sig. (2-seitig)	,001	,597	.	
	N	210	210	210	

Tabelle 9: Korrelation zwischen PV(cut-off) und Z.n. Klappen-OP bzw. Tage bis 1. kardiale Rehospitalisierung

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen inwieweit die PV einen klinischen Einfluss auf das Outcome von PatientInnen nach einer TAVI hat. Die PV konnte in anderen retrospektiven Studien bereits als prädiktiver Faktor für beispielweise das Auftreten von AF identifiziert werden. (6,11–17) Viele weitere Studien konnten Zusammenhänge zwischen der PV und KHK (19), LVEF (28) und auch AS (25) nachweisen.

Zum Zusammenhang zwischen der PV und ihrem eventuellen Nutzen als prädiktiver Faktor für PatientInnen die sich einem TAVI-Eingriff unterzogen haben, gab es bis jetzt noch keine Studie und auf Grund der aktuellen Studienlage erschien es uns sinnvoll zu sein, zu untersuchen ob sich die PV auch hier als prädiktiver Faktor nutzen lassen kann. Dies könnte zu einer Therapieanpassung führen, um das Outcome zielgerichtet zu verbessern.

4.1 Einordnung der Ergebnisse

Das erste zu beachtende Ergebnis unserer Auswertungen war die Geschlechterverteilung. Hier kamen wir zu einer Verteilung von 62,4% Patientinnen und nur 37,6% Patienten. In den meisten Studien die sich mit der PV beschäftigten bestand die Studienpopulation meistens aus mehr männlichen Probanden. Dies reichte von 57,8% bis hin zu 72% der eingeschlossenen PatientInnen. (11,13,15,83)

Die Altersverteilung lag mit einem Durchschnittsalter von 81,5 Jahren hingegen TAVI spezifisch im Bereich anderer Studien.(83,84) Dies ist auf die spezifische Indikationsstellung für den Eingriff an sich zurückzuführen, da er hauptsächlich für alte, multimorbide PatientInnen in Frage kommt. In Bezug auf andere Studien die sich mit der PV im Zusammenhang vor allem mit AF beschäftigten, lag unser Altersdurchschnitt wiederum deutlich höher. Hier wurden Altersdurchschnitte von 53 bis hin zu 65 Jahren berichtet. (6,9–11)

Wenn man einen Blick auf die bekannten Einflussgrößen für eine erhöhte PV wirft, stellt man fest, dass bei unseren PatientInnen vor allem das Vorliegen einer KHK und eine erniedrigte LVEF deutlich häufiger vorkommen als in jüngeren Studienpopulationen. Im Vergleich zu anderen Studien die sich mit TAVI auseinandergesetzt haben, lagen wir wiederum in ähnlichen Bereichen. Die Häufigkeit von PatientInnen mit KHK von 71,4% liegt im oberen beschriebenen Bereich von 40 - 75% in vergleichbaren Studien. Gleiches gilt für die LVEF-Verteilung. (19,28,85,86)

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass wir auf Grund unseres retrospektiven Ansatzes nicht in der Lage waren weitere bereits bekannte PV-Einflussgrößen wie DM, BMI und Blutdruck (RR) in unsere Untersuchungen einzubeziehen.

Als wir die Ergebnisse unserer Messungen zur PV zum ersten Mal begutachteten, waren wir zunächst etwas überrascht, da wir mit einer durchschnittlich höheren PV gerechnet hatten. Unser Mittelwert lag mit 40,8 ms nur knapp über dem in der Literatur beschriebenen Cut-Off für Gesunde von 40 ms. (18) Somit lagen nur 35,2% der von uns eingeschlossenen ProbandInnen oberhalb dieses Cut-Off-Wertes. Auf Grund der oben bereits beschriebenen Einflussgrößen wie Alter, vorhandene KHK, eingeschränkte LVEF, welche zum Teil bei den meisten unserer PatientInnen vorlagen, erwarteten wir eine höhere PV. Im Rahmen der Literaturrecherche zu vergleichbaren Studien konnte nur eine Arbeit von Dursun et al. gefunden werden die sich mit der Auswirkung von TAVI auf die PV nach dem Eingriff beschäftigte. Hier lag die durchschnittliche PV vor dem Eingriff bei 53,2 ms. (87) In Studien die sich mit der PV und anderen Faktoren beschäftigt haben, lagen die durchschnittlichen PV-Werte zwischen 27,0 und 52,1 ms. (7,88)

Auch die Überprüfung auf Reproduzierbarkeit mit Hilfe des Intra- und Interobserver Errors kam zu einem positiven Ergebnis. So lagen wir mit 2,5 respektive 6,1% in einem akzeptablen Bereich und im Rahmen andere Studien, die sich zwischen 4,1 und 10% bewegten. (6,10,89,90)

Ähnlich wie mit der PV verhielt es sich mit dem Auftreten von AF. Auch hier waren wir von den Ergebnissen anfangs überrascht, da wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der PV und dem Auftreten von AF feststellen konnten.

Dieser Zusammenhang kann nach aktueller Forschungslage allerdings als gegeben betrachtet werden. (4,6,7,9–16,18) Während der Recherche sind wir vereinzelt auch auf andere Studien getroffen, in denen ein solcher Zusammenhang ebenfalls nicht gefunden werden konnte. (91)

Wir erklären uns diesen fehlenden Zusammenhang in unserer Arbeit damit, dass wir es mit einer sehr alten Studienpopulation zu tun hatten. Dadurch mussten wir schon vor Beginn der Datenauswertung 72 PatientInnen mit vorhandenem AF aus der Studie ausschließen, da die EKGs nicht mehr auswertbar waren. Wir mussten also alle PatientInnen die paroxysmales AF, und damit sehr wahrscheinlich auch eine verlängerte PV, aufwiesen, außen vorlassen und konnten nur PatientInnen einschließen bei denen es trotz fortgeschrittener Erkrankung noch nicht zu einem permanenten AF gekommen war. Dieses Ausschlusskriterium erklärte in unseren Augen zusätzlich die nur gering erhöhte PV innerhalb der Studienpopulation, da auch hier die PatientInnen bei denen es am wahrscheinlichsten zu erhöhten PV-Werten gekommen wäre, bereits vor Beginn der Datenauswertung ausgeschlossen werden mussten.

Auch im Bereich der anderen Rhythmusstörungen konnten wir keine signifikanten Zusammenhänge finden. Genauso verhielt es sich mit den Parametern 1-Jahres-Hospitalisierung und 1-Jahres-Mortalität.

Mit den Parametern Z.n. Klappen-OP und Tage bis 1. kardiale Rehospitalisierung konnten wir aber auch zwei Werte mit signifikanten Korrelationen erheben.

Im Falle der Korrelation zwischen der PV und Z.n. Klappen-OP handelt es sich unserer Meinung nach um einen Zusammenhang zwischen dem Eingriff und der damit möglicherweise einhergehenden Verletzung des Herzmuskelgewebes bzw. des perianulären Gewebes und einer daraus resultierenden ungleichmäßigen Erregungsausbreitung. Dies wird durch die gängige Hypothese zur Entstehung der PV gestützt. (6,7) Hiernach würde der Parameter Z.n. Klappen-OP als weitere Einflussgröße auf das Entstehen bzw. Vorhandensein einer erhöhten PV angesehen werden können.

Mit der Korrelation zwischen der PV und Tage bis 1. kardiale Rehospitalisierung verhält es sich dagegen anders. Hier könnte die PV als prädiktiver Faktor für die

Wahrscheinlichkeit bzw. Dauer bis zu einer Rehospitalisierung aufgrund kardialer Probleme dienen. Hierfür benötigt es allerdings eine weiterführende und bestätigende Studie, die sich speziell mit diesem Zusammenhang beschäftigt.

4.2 Limitationen

Das Studiendesign einer retrospektiven Datenanalyse, stellt die erste Limitation dieser Arbeit dar. Hierdurch hatten wir keinen Einfluss auf die Erhebung und Dokumentation der Daten, wodurch im Nachhinein viele PatientInnen aufgrund fehlender Aufzeichnungen aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. So fehlten entweder EKGs, oder die Papierausdrucke waren aufgrund der langen Lagerung, und nicht erfolgten Digitalisierung, bereits verblasst und somit nicht mehr auswertbar. Auch andere behandlungsspezifische - und Follow-up-Daten konnten bei vielen PatientInnen nicht vollständig erhoben werden.

Eine weitere Limitation stellt die manuelle Auswertung der P-Wellen und damit die Erhebung der PV dar. Hier kommt es aufgrund fehlender standardisierter und automatisierter Auswertungsmöglichkeiten zu einer subjektiven Beurteilung durch die untersuchende Person.

Des Weiteren ergibt sich aus dem PatientInnenkollektiv ebenfalls eine Limitation. Die für unsere Studie in Frage kommenden Probandinnen litten zu großen Teilen an mehreren, teilweise gravierenden, Vorerkrankungen, was zu einem sehr inhomogenen Kollektiv führte, wodurch die Vergleichbarkeit mit anderen PatientInnenkollektiven erschwert wird.

4.3 Conclusio

Unsere Studie zeigt zwei wesentliche Aspekte. Zum einen, dass eine so alte und kranke Studienpopulation sehr schwierig in Bezug auf ihre PV zu untersuchen ist, da sehr viele PatientInnen bereits an den Folgen ihres Gesundheitszustandes leiden, und somit, zumindest mit den heutigen Möglichkeiten, nicht mehr für eine Untersuchung der PV zur Verfügung stehen. Dadurch verschiebt sich offenbar der Cut-Off-Wert von dem in der Literatur für gesunde ProbandInnen beschriebenen. Hierfür empfehlen wir eine weiterführende Studie, die sich mit einem spezifischen Cut-Off für dieses spezielle PatientInnenkollektiv befasst.

Zum anderen schlagen wir vor, die von uns beschriebenen Korrelationen in einer weiterführenden, prospektiven Studie zu untersuchen. V.a. die Möglichkeit die PV gegebenenfalls als prädiktiven Faktor für kardial bedingte Rehospitalisierungen nutzen zu können, legt eine Folgestudie nahe.

Eine weitere Anregung unsererseits ist die Entwicklung eines digitalisierten und standardisierten Messverfahrens zur Erhebung der P-Wellendauer und somit zur Berechnung der PV. Auch hier konnten wir im Laufe der Arbeit immer wieder feststellen, dass es aufgrund der händischen, individuellen Auswertung zu teilweise deutlichen Abweichungen der Messergebnisse kommt.

Literaturverzeichnis

1. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie. 31. Aufl. Berlin s.l.: Springer; 2010. 979 S.
2. Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-greifbar-verständlich. 5. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012. 1216 S.
3. Schuster HP, Trappe HJ. EKG-Kurs für Isabel: Mit 49 kommentierten Original-EKG-Befunden. 4., überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2005. 314 S.
4. Nussinovitch U. Meta-analysis of p-wave dispersion values in healthy individuals: the influence of clinical characteristics. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* Januar 2012;17(1):28–35.
5. Dilaveris P, Batchvarov V, Gialafos J, Malik M. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12-lead electrocardiograms. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* Oktober 1999;22(10):1532–8.
6. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç K, u. a. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* Juli 2000;23(7):1109–12.
7. Magnani JW, Williamson MA, Ellinor PT, Monahan KM, Benjamin EJ. P wave indices: current status and future directions in epidemiology, clinical, and research applications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Februar 2009;2(1):72–9.
8. Aytemir K, Amasyali B, Kose S, Kilic A, Abali G, Oto A, u. a. Maximum P-wave duration and P-wave dispersion predict recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome after successful radiofrequency catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing.* August 2004;11(1):21–7.
9. Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J.* Mai 2000;139(5):814–9.
10. Tükek T, Akkaya V, Demirel S, Sözen AB, Kudat H, Atilgan D, u. a. Effect of Valsalva maneuver on surface electrocardiographic P-wave dispersion in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1. April 2000;85(7):896–9, A10.
11. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Papanikolaou V, Poralis K, u. a. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* März 2000;23(3):352–8.

12. Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK. Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. *J Electrocardiol*. Januar 2005;38(1):43–6.
13. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Camanini C, Valzania C, Corazza I, u. a. P wave dispersion and short-term vs. late atrial fibrillation recurrences after cardioversion. *Int J Cardiol*. 8. Juni 2005;101(3):355–61.
14. Aytemir K, Amasyali B, Kose S, Kilic A, Abali G, Oto A, u. a. Maximum P-wave duration and P-wave dispersion predict recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome after successful radiofrequency catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. August 2004;11(1):21–7.
15. Baykan M, Celik S, Erdöl C, Durmuş I, Orem C, Küçükosmanoğlu M, u. a. Effects of P-wave dispersion on atrial fibrillation in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc*. April 2003;8(2):101–6.
16. Chandy J, Nakai T, Lee RJ, Bellows WH, Dzankic S, Leung JM. Increases in P-wave dispersion predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. Februar 2004;98(2):303–310, table of contents.
17. Sahin M, Tigen K, Dundar C, Ozben B, Alici G, Demir S, u. a. Postoperative atrial fibrillation in patients with left atrial myxoma. *Cardiovasc J Afr*. Juni 2015;26(3):120–4.
18. Dilaveris PE, Gialafos JE. P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc*. April 2001;6(2):159–65.
19. Yilmaz R, Demirbag R. P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. *J Electrocardiol*. Juli 2005;38(3):279–84.
20. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O, Basaran Y. Effect of slow coronary flow on P-wave duration and dispersion. *Angiology*. September 2007;58(4):408–12.
21. Dagli N, Karaca I, Yavuzkir M, Balin M, Arslan N. Are maximum P wave duration and P wave dispersion a marker of target organ damage in the hypertensive population? *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. Februar 2008;97(2):98–104.
22. Korkmaz H, Onalan O, Akbulut M, Ozbay Y. Nebivolol and quinapril reduce p-wave duration and dispersion in hypertensive patients. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 15. Mai 2009;9(3):158–66.

23. Ozben B, Sumerkan M, Tanrikulu AM, Papila-Topal N, Fak AS, Toprak A. Perindopril decreases P wave dispersion in patients with stage 1 hypertension. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. Juni 2009;10(2):85–90.
24. Guntekin U, Gunes Y, Tuncer M, Gunes A, Sahin M, Simsek H. Long-term follow-up of P-wave duration and dispersion in patients with mitral stenosis. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. Dezember 2008;31(12):1620–4.
25. Turhan H, Yetkin E, Atak R, Altinok T, Senen K, Ileri M, u. a. Increased p-wave duration and p-wave dispersion in patients with aortic stenosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc*. Januar 2003;8(1):18–21.
26. Ozmen N, Cebeci BS, Kardesoglu E, Celik T, Dincturk M, Demiralp E. P wave dispersion is increased in pulmonary stenosis. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 1. Januar 2006;6(1):25–30.
27. Senen K, Turhan H, Riza Erbay A, Basar N, Saatci Yasar A, Sahin O, u. a. P-wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. August 2004;6(5):567–9.
28. Camsari A, Pekdemir H, Akkus MN, Yenihan S, Döven O, Cin VG. Long-term effects of beta blocker therapy on P-wave duration and dispersion in congestive heart failure patients: a new effect? *J Electrocardiol*. April 2003;36(2):111–6.
29. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Akdag S, Gumrukcuoglu HA. Lack of diurnal variation of P-wave and QT dispersions in patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. August 2008;31(8):974–8.
30. Okutucu S, Aytemir K, Oto A. P-wave dispersion: What we know till now? *JRSM Cardiovasc Dis* [Internet]. 21. März 2016 [zitiert 11. April 2017];5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814939/>
31. Kosar F, Aksoy Y, Ari F, Keskin L, Sahin I. P-wave duration and dispersion in obese subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc*. Januar 2008;13(1):3–7.
32. Yasar AS, Bilen E, Bilge M, Ipek G, Ipek E, Kirbas O. P-wave duration and dispersion in patients with metabolic syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. September 2009;32(9):1168–72.
33. Demir K, Avci A, Kaya Z, Marakoglu K, Ceylan E, Yilmaz A, u. a. Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiol*. April 2016;67(4):378–83.
34. Seyfeli E, Duru M, Kuvandik G, Kaya H, Yalcin F. Effect of obesity on P-wave dispersion and QT dispersion in women. *Int J Obes* 2005. Juni 2006;30(6):957–61.

35. Deniz F, Kepez A, Ay SA, Ergogan O, Baskoy K, Guncikan MN, u. a. Evaluation of electrocardiographic parameters in patients with diabetes insipidus. *Wien Klin Wochenschr.* November 2015;127(21–22):871–6.
36. Can I, Aytemir K, Demir AU, Deniz A, Ciftci O, Tokgozoglu L, u. a. P-wave duration and dispersion in patients with obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol.* 17. April 2009;133(3):e85-89.
37. Pérez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R, Grindler J, Fernandes-Cardoso A, Baranchuk A. P-wave dispersion: an update. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 20. Oktober 2016;16(4):126–33.
38. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, u. a. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* Juli 2003;24(13):1231–43.
39. Dietel M, Suttrop N, Zeitz M. *Harrisons Innere Medizin: Deutsche Ausgabe.* In Zusammenarbeit mit der Charité. 18. Auflage. Bd. Band 2. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012. 3800 S.
40. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Cas LD. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound.* 1. Juli 2006;4:27.
41. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT. *Duale Reihe Innere Medizin.* 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. 1520 S.
42. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, u. a. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* Oktober 2012;42(4):S1-44.
43. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, u. a. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 1. August 2006;114(5):e84-231.
44. Herold G. *Innere Medizin 2017.* Köln: Herold, Gerd; 2016. 1000 S.
45. Diehl MCV, Kochsiek K. *Innere Medizin.* 5. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2003. 2171 S.

46. Meine TJ, Harrison JK. Should we cross the valve: the risk of retrograde catheterization of the left ventricle in patients with aortic stenosis. *Am Heart J*. Juli 2004;148(1):41–2.
47. Belkin RN, Khalique O, Aronow WS, Ahn C, Sharma M. Outcomes and survival with aortic valve replacement compared with medical therapy in patients with low-, moderate-, and severe-gradient severe aortic stenosis and normal left ventricular ejection fraction. *Echocardiogr Mt Kisco N*. April 2011;28(4):378–87.
48. Loomba RS, Arora R. Statin therapy and aortic stenosis: a systematic review of the effects of statin therapy on aortic stenosis. *Am J Ther*. August 2010;17(4):e110-114.
49. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, u. a. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*. Februar 1994;89(2):642–50.
50. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction. *Ann Thorac Surg*. Dezember 2008;86(6):1781–9.
51. Bridgewater B, Kinsman R, Walton P, Gummert J, Kappetein AP. The 4th European Association for Cardio-Thoracic Surgery adult cardiac surgery database report. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1. Januar 2011;12(1):4–5.
52. Kempfert J, Walther T, Borger MA, Falk V, Blumenstein J, Fassel J, u. a. Transapikale minimal invasive Aortenklappen-Implantation. *Z Für Herz-Thorax- Gefäßchirurgie*. 1. August 2007;21(4):170–8.
53. Phan K, Tsai Y-C, Niranjan N, Bouchard D, Carrel TP, Dapunt OE, u. a. Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. März 2015;4(2):100–11.
54. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, u. a. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 10. Dezember 2002;106(24):3006–8.
55. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J*. Mai 1992;13(5):704–8.
56. Moazami N, Bessler M, Argenziano M, Choudhri AF, Cabreriza SE, Allendorf JD, u. a. Transluminal aortic valve placement. A feasibility study with a newly designed collapsible aortic valve. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. Oktober 1996;42(5):M381-385.

57. Sochman J, Peregrin JH, Pavcnik D, Timmermans H, Rösch J. Percutaneous transcatheter aortic disc valve prosthesis implantation: a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Oktober 2000;23(5):384–8.
58. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, u. a. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet Lond Engl*. 21. Oktober 2000;356(9239):1403–5.
59. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, u. a. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 14. August 2007;116(7):755–63.
60. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, u. a. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 21. Oktober 2010;363(17):1597–607.
61. Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, u. a. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. Dezember 2005;66(4):465–9.
62. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, u. a. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation*. 10. Oktober 2006;114(15):1616–24.
63. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, u. a. Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation in Humans. *Circulation*. 8. August 2006;114(6):591–6.
64. Walther T, Möllmann H, van Linden A, Kempfert J. Transcatheter aortic valve implantation transapical: step by step. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23(1):55–61.
65. Bapat V, Thomas M, Hancock J, Wilson K. First successful trans-catheter aortic valve implantation through ascending aorta using Edwards SAPIEN THV system. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. Dezember 2010;38(6):811–3.
66. Möllmann H, Kim W-K, Walther T, Hamm C. [Transcatheter aortic valve implantation (TAVI)]. *Internist*. Dezember 2013;54(12):1469-1481; quiz 1482-1483.
67. Sinning J-M, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, Ghanem A, Bence J, u. a. Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2. Juli 2013;62(1):11–20.

68. Martinez-Selles M, Bramlage P, Thoenes M, Schymik G. Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* Januar 2015;104(1):1–12.
69. Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, Makkar RR, Szeto WY, Anwaruddin S, u. a. One-Year Clinical Outcomes With SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk and Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation.* 12. Juli 2016;134(2):130–40.
70. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, u. a. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med.* 8. Mai 2014;370(19):1790–8.
71. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla H-R, u. a. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J.* 21. Juni 2014;35(24):1588–98.
72. Schymik G, Heimeshoff M, Bramlage P, Wondraschek R, Süselbeck T, Gerhardus J, u. a. Ruptures of the device landing zone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: an analysis of TAVI Karlsruhe (TAVIK) patients. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* November 2014;103(11):912–20.
73. Kuck K-H, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Möllmann H, u. a. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologe.* 1. Februar 2015;9(1):11–26.
74. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Larocheilière R, Doyle D, u. a. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J.* April 2010;31(7):865–74.
75. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, u. a. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J.* Januar 2011;32(2):198–204.
76. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, u. a. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 3. Mai 2012;366(18):1705–15.
77. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, u. a. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 25. Januar 2011;123(3):299–308.
78. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, u. a. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 8. November 2011;58(20):2130–8.

79. Ludman PF, Moat N, de Belder MA, Blackman DJ, Duncan A, Banya W, u. a. Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation*. 31. März 2015;131(13):1181–90.
80. Duncan A, Ludman P, Banya W, Cunningham D, Marlee D, Davies S, u. a. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. Transcatheter Aortic Valve Implantation Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 27. April 2015;8(5):645–53.
81. Razazian N, Hedayati N, Moradian N, Bostani A, Afshari D, Asgari N. P wave duration and dispersion and QT interval in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. September 2014;3(5):662–5.
82. Ellis PD. *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results*. 1. Aufl. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2010. 192 S.
83. Williams M, Kodali SK, Hahn RT, Humphries KH, Nkomo VT, Cohen DJ, u. a. Sex-related differences in outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: Insights from the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol*. 22. April 2014;63(15):1522–8.
84. Alsara O, AlSarah A, Laird-Fick H. Advanced age and the clinical outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol JGC*. Juni 2014;11(2):163–70.
85. Goel SS, Ige M, Tuzcu EM, Ellis SG, Stewart WJ, Svensson LG, u. a. Severe aortic stenosis and coronary artery disease--implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol*. 2. Juli 2013;62(1):1–10.
86. Baron SJ, Arnold SV, Herrmann HC, Holmes DR, Szeto WY, Allen KB, u. a. Impact of Ejection Fraction and Aortic Valve Gradient on Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 24. Mai 2016;67(20):2349–58.
87. Dursun H, Tanriverdi Z, Colluoglu T, Kaya D. Effect of transcatheter aortic valve replacement on P-wave duration, P-wave dispersion and left atrial size. *J Geriatr Cardiol JGC*. November 2015;12(6):613–7.
88. Yiğit Z, Akdur H, Ersanli M, Okçün B, Güven O. The effect of exercise to P wave dispersion and its evaluation as a predictor of atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc*. Oktober 2003;8(4):308–12.
89. Christiansen EH, Frost L, Pilegaard H, Toftegaard-Nielsen T, Pedersen AK. Within- and between-patient variation of the signal-averaged P wave in

coronary artery disease. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. Januar 1996;19(1):72–81.

90. Stafford PJ, Kolvekar S, Cooper J, Fothergill J, Schlindwein F, deBono DP, u. a. Signal averaged P wave compared with standard electrocardiography or echocardiography for prediction of atrial fibrillation after coronary bypass grafting. *Heart*. Mai 1997;77(5):417–22.
91. Hassebo MFH. Correlation between P Wave Dispersion, QRS Duration and QT Dispersion in Hospital Events in Cases of Acute Coronary Syndrome. *J Gen Pract*. 11. August; Verfügbar unter: <https://www.omicsonline.org/open-access/correlation-between-p-wave-dispersion-qrs-duration-and-qt-dispersionin-hospital-events-in-cases-of-acute-coronary-syndrome-2329-9126-10001196.php?aid=58983>