Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Weil

„Hämodynamische und neurohumorale Veränderungen im Rahmen der transkatheter Aortenklappenimplantation“

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Jan Moritz Voswinckel

aus Hamburg

Lübeck 2012

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Schäfer

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ernst Kraatz

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2013

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 26.06.2013

gez.

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1. Entität und Prävalenz der Aortenklappenstenose 1

1.2. Pathogenese der Aortenklappenstenose 2

1.3. Neurohumorale Veränderungen bei der Aortenklappenstenose 3

1.4. Geschichte der transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) 4

1.5. Therapieoptionen der Aortenklappenstenose 5

1.6. Risikostratifizierung bei Operationen am Herzen 6

1.7. Ziel und Fragestellung der Arbeit 7

2. Material und Methoden zu der vorliegenden Untersuchung 9

2.1. Design und Ablauf der Datensammlung 9

2.2. Charakteristika der Patienten 11

2.2.1. Verwendete Einschlusskriterien 11

2.2.2. Verwendete Ausschlusskriterien 11

2.3. Durchgeführte laborchemische Analysen 12

2.4. Echokardiographische Parameter 14

2.5. Verlauf einer Intervention 15

2.6. Durchführung der Follow Up-Untersuchungen 18

2.7. Einsatz statistischer Methoden 20

3. Ergebnisse der Studie 21

3.1. Vorbemerkung 21

3.2. Die Basisdaten des Patientenkollektivs 21

3.3. Die echokardiographischen Basisdaten 23

3.4. Beurteilung des Operationserfolgs mit invasiven Daten 25

3.5. Echokardiographische Untersuchungen 31
3.5.1. Untersuchung mittels transthorakaler Echokardiographie 31
3.5.2. Strukturelle Veränderungen 36
3.5.3. Diastolische Funktion des linken Ventrikels 39
3.5.4. Rechtsventrikuläre Funktion 40
3.6. Biochemische und neurohumorale Parameter 43
3.6.1. Myokardiale Schädigung durch die Intervention 43
3.6.2. Herzinsuffizienzmarker 45
3.6.3. Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) 53
3.7. Veränderungen der funktionellen Kapazität (NYHA) nach TAVI 58
3.8. Überlebensrate des Patientenkollektivs nach TAVI 59

4. Diskussion 62
4.1. Hämodynamische Veränderungen nach TAVI 63
4.2. Rechtsventrikuläre Funktion 67
4.3. Biochemische und neurohumorale Veränderungen nach TAVI 69
4.3.1. Troponin T 69
4.3.2. Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP und ANP 70
4.4. Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron- Systems 75
4.5. Outcome nach TAVI 77

5. Zusammenfassung 81

6. Literaturverzeichnis 84

7. Anhang 91

8. Ethikantrag 92

9. Danksagung 95

10. Lebenslauf 96

Abkürzungsverzeichnis:

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ANV	Akutes Nierenversagen
art. HTN	Arterieller Hypertonus
ASA	Aortenklappenöffnungsfläche (aortic surface area)
AVB III°	Atrio-ventrikulärer Block
AVR	Chirurgischer Aortenklappenersatz (aortic valve replacement)
BNP	Brain natriuretic peptide
CK	Kreatinkinase
DM	Diabetes mellitus
dPmax	Maximaler Druckgradient
dPmean	Mittlerer Druckgradient
e/e´	Verhältnis zwischen den maximalen Geschwindigkeiten des passiven Mitraleinstromprofils und der lateralen frühdiastolischen mittels tissue doppler gemessenen Mitralanulusgeschwindigkeit
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EuroScore (log)	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, logistisch
F	French = Außendurchmesser eines Katheters, 1 F = ca. 1/3 mm
HLP	Hyperlipidämie
HZV	Herzzeitvolumen
IVS	Interventrikuläre Septumdicke
KEF	Labor für Klinisch-Experimentelle Forschungseinrichtung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof
LVMM	Linksventrikuläre Myokardiale Masse
MI	Mitralinsuffizienz
MK	Mitralklappe
MOV	Multiorganversagen
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCWP	Pulmonal kapillärer Verschlussdruck
pHT	Pulmonalarterielle Hypertonie
PW-E-MK	Passive Flussgeschwindigkeit "pulse wave doppler" des Blutes durch die Mitralklappe (E-Welle)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
STS Score	The Society of Thoracic Surgeons, Risiko Score
SV	Schlagvolumen
TAPSE	Tricuspid annular systolic excursion
TAVI	Transkatheter Aortenklappen Implantation
TD	Tissue doppler
TD-MK-e-sept	Geschwindigkeit des septalen Mitralklappenringes mittels tissue doppler gemessen (e-Welle)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TNFα	Tumornekrosefaktor α
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
ZL	Zentrallabor
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1.1. Entität und Prävalenz der Aortenklappenstenose

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose ist heute die zweithäufigste Herzklappenerkrankung der westlichen Bevölkerung.[1] Der überwiegende Anteil der Aortenklappenstenose in Europa lässt sich auf degenerative Prozesse zurückführen, nur 2% der Bevölkerung leiden unter einer kongenitalen bikuspiden Aortenklappe, welche eine Degeneration begünstigen kann.[2] Die früher weit verbreitete postinflammatorische Aortenklappenstenose, verursacht durch rheumatisches Fieber, hat heutzutage zunehmend an Bedeutung verloren.[3]

In Deutschland steht die Todesursache durch Herz-Kreislauferkrankungen immer noch an erster Stelle. Von den 858.768 Verstorbenen im Jahre 2010 erlagen 41,1% der Patienten einer Herz-Kreislauferkrankung.[4] Die Prävalenz der Aortenklappenstenose der über 75-jährigen liegt bei 2,9%. Die Tendenz zur Entwicklung einer Aortenklappenstenose ist nicht zu unterschätzen, 25 % der über 65-jährigen haben bereits eine Aortenklappensklerose.[5] [6]

Durch den zunehmenden demographischen Wandel der Gesellschaft ist mit einer steigenden Inzidenz der Herzklappenerkrankungen zu rechnen. Anhand der Bevölkerungspyramide des statistischen Bundesamts lässt sich die Problematik verdeutlichen. 1960 waren bei einer Gesamtbevölkerung in Deutschland von 73,1 Mio. Einwohnern 8,5 Mio. (12%) über 65 Jahre, 50 Jahre später waren bei 81,5 Mio. Einwohnern 16,8 Mio. (21%) über 65 Jahre. Als statistische Vorausberechnung für das Jahr 2060 gibt das statistische Bundesamt bei einer Bevölkerung von 64,7 Millionen sogar eine Anzahl von 22 Mio. (34%) über 65-jährigen an[7].

1.2. Pathogenese der Aortenklappenstenose

In den 90er Jahren sah man die Pathogenese der Aortenklappenstenose als einen passiv degenerativen Vorgang an. Diese damalige Auffassung wurde durch mehrere Studien bis zum heutigen Tage widerlegt. So sieht man die Pathogenese heute als einen aktiven komplexen Prozess, der u.a. den Matrixumbau und die Biomineralisierung beinhaltet.[8]

Die normale Aortenklappe ist zart und leicht transparent, hingegen weisen die stenosierten Klappen ausgeprägte Verdickungen und Verkalkungen auf. Histomorphologisch zeigen sich subendotheliale Verdickungen; im weiteren Verlauf kommt es zu fortschreitendem fibrotischem Umbau mit Verkalkungen der Klappenstruktur.[8 9]

In den stenotischen Klappen wurden Leukozyteninfiltrate mit Expression von Interleukinen und TNFα gefunden, die somit das Bild eines inflammatorischen Prozesses anzeigen.[10 11 12]

Neben der Verkalkung der Klappe kommt es auch zu Umbauprozessen der extrazellulären Matrix, an der u.a. Matrixmetalloproteinasen beteiligt sind. Auch wird eine überhöhte Expression des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) in den betroffenen Aortenklappen gemessen. Laut Kaden et al. (2006) findet sich ein Zusammenhang mit früheren Daten, der das profibrotische Potenzial von ACE unterstreicht.[8 13]

Die Fibrose und die Gewebsverkalkungen führen im Verlauf der Erkrankung zu einer hämodynamisch wirksamen Stenose. „Es wurde beobachtet, dass die stenosierten Klappen morphologische Merkmale von ektopen Knochenbildung aufwiesen, zudem wurde gezeigt, dass verschiedene Knochenmatrixproteine exprimiert wurden“.[8]

1.3. Neurohumorale Veränderungen bei der Aortenklappenstenose

Die in Kapitel 1.2 beschriebene Entwicklung einer Stenose der Aortenklappe lässt sich neben der Echokardiographie auch laborchemisch nachweisen.
Bei Patienten mit Aortenklappenstenose kommt es zu einem Anstieg der natriuretischen Peptide (Brain natriuretic Peptide (BNP) und NT-proBNP).[14] [15] Die Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide steht im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Aortenklappenstenose und kann neben den klinischen und echokardiographischen Parametern zur Evaluation und Überwachung der Aortenklappenstenose genutzt werden.[16] [17]
Im Zusammenhang mit der zunehmenden Druckbelastung des Ventrikels kommt es zu einer Hochregulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems.[18] [19] Ebenso verhalten sich Vasopressin und Endothelin-1; beide Hormone sind im Rahmen der Aortenklappenstenose im Plasma erhöht.[20] [21]

Da nun der Schweregrad der Aortenklappenstenose anhand des NT-proBNP Spiegels bemessen werden kann, stellt sich die Frage, ob so auch eine Aussage für den Zeitpunkt der Therapie zu machen ist. In der Literatur gibt es dazu keine eindeutigen Hinweise. Jedoch stellen Studien von Bergler-Klein et al. und Watanabe et al. (2004) die Hypothese auf, dass anhand der Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide ein optimaler Zeitpunkt für den chirurgischen Eingriff gewählt werden kann. Leider ist dieser nicht genau definiert, daher sind weitere Studien abzuwarten.[22] [23]

Der Erfolg des chirurgischen Aortenklappenersatz (AVR) und der Intervention (TAVI) lässt sich anhand der neurohumoralen Veränderungen in verschiedenen Studien nachweisen. Viele Studien zeigen, dass es nach dem Aortenklappenersatz zu einer Abnahme der neurohumoralen Aktivierung kommt. Anfangs wurden hauptsächlich nur die Veränderungen der natriuretischen Peptide untersucht.[17] [24] [25] [26] (Siehe dazu auch Kapitel 4)

1.4. Geschichte der transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI)

Durch die zunehmende demographische Verschiebung und demzufolge das höhere Alter der Patienten mit konsekutiv zunehmenden Komorbiditäten wird seit etwa 20 bis 30 Jahren eine Alternative zur chirurgischen Therapie der Aortenklappenstenose gesucht, die bis heute als Goldstandard gilt.[27] [28]

Die EuroHeart Survey untersucht 408 Patienten über 75 Jahren mit dem Ergebnis, dass 33% der Patienten aufgrund eines erhöhten Risikos keiner operativen Therapie zugeführt werden können. Hauptursache sind eine eingeschränkte LV Funktion und ein hohes Patientenalter.[29] [30]

1980 wird erstmals die Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe am Patienten erprobt, bei der mittels retrograd eingeführtem Ballonkatheter die kalzifizierte Aortenklappe durch Aufdehnung des Ballons aufgesprengt wird, mit der Folge einer Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche und einer Verbesserung der Hämodynamik.[31] Diese zunächst vielversprechende Therapie wird jedoch rasch wieder verlassen, da sich bei der Mehrzahl der Patienten nach 6 bis 12 Monaten Restenosen einstellten.[32] Es zeigt sich, dass die Therapie der Ballonvalvuloplastie nur einen beschränkten klinischen Nutzen für die Patienten hat. Die Datenlage ergibt, dass mit oder ohne Valvuloplastie die Prognose für die unbehandelte Aortenklappenstenose gleich schlecht ist.[33]

Im Jahre 1992 wird eine neue Technik von Andresen et al. erprobt, bei der eine Schweine-Bioprothese auf einen Stent gebracht und dieser wiederum um einen aufblasbaren Ballon gepresst wird. Dieser Stent wird dann retrograd in die Aorta eines Schweins geführt und dort entfaltet.[34]

2002 gelingt Cribier et al. erstmalig die Durchführung einer transkatheter Aortenklappen Implantation an einem Menschen.[35] Diese Technik wird über

die letzten Jahre weiterentwickelt; bis heute haben weltweit ca. 50.000 Patienten (Stand 08/12) eine TAVI erhalten.

In Europa werden bis heute hauptsächlich zwei Systeme verwendet, das Edwards Sapien System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) mit drei aus Rinderperikard bestehenden Segeln und das CoreValve® System (CoreValve ReValving® Technology Medtronic Inc., Minneapolis, MN), welches aus drei Schweineperikardsegeln besteht, die in einem Nitinol Stent eingenäht sind.[27] [36]

Neben diesen verwendeten Klappen existieren einige weiteren Klappentypen, die sich in klinischer Erprobung befinden, aber in dieser Arbeit keine Berücksichtigung finden.

1.5. Therapieoptionen der Aortenklappenstenose

Die Methode der Wahl für die Aortenklappenstenose ist bis heute der operative Aortenklappenersatz (AKE) durch die Herzchirurgie.[28] [37]
Doch wie beschrieben liegen bei einigen Patienten eine oder mehrere Komorbiditäten für eine herzchirurgische Therapie vor, so dass die TAVI als schonendere Therapiealternative angesehen werden kann.

Nachdem Cribier at al. 2002 erstmalig die transkatheter Implantation einer Aortenklappe gelingt, eröffnet sich diese neue Therapieoption für Patienten mit einer symptomatischen Aortenklappenstenose und erhöhtem Operationsrisiko. Dies wurde eindrucksvoll in der randomisierten Studie (TAVI vs. konventioneller AKE), dem PARTNER-Trial, demonstriert.[38] In den letzten 10 Jahren gewinnt somit die transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) zunehmend an Bedeutung und inzwischen sind mehr als 50.000 TAVI´s weltweit implantiert. (Stand 08/2012)

Trotz stetig besser werdender Ergebnisse muss jedoch individuell entschieden werden, welche Therapie für potentielle Patienten die bessere darstellt.[39]

1.6. Risikostratifizierung bei Operationen am Herzen

Um eine bessere Aussage über das Risiko der perioperativen Mortalität machen zu können, werden verschiedene Systeme zur Beurteilung der Mortalität erstellt. Die gebräuchlichsten sind der EuroScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) und der STS Score der Society of Thoracic Surgeons.[40] [41]

Der STS Score ist dem EuroScore bei Patienten mit ausgeprägter Aortenklappenstenose überlegen, obwohl anzumerken ist, dass der EuroScore nie für Eingriffe an der Aortenklappe validiert worden ist.[42] Bei Patienten mit offenem Klappenersatz zeigt sich, dass der STS Score präziser ist.[43]

Niedrig Risiko Patienten können sowohl vom EuroScore als auch vom STS Score gut erfasst werden, da beide in ihrer Voraussage ähnlich präzise sind. Sobald Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen, überschätzt der EuroScore die Mortalität bis zum 3-fachen Wert. Bei Patienten mit einem hohen Risiko sollte deshalb der STS-Score verwendet werden.[44] [45]

Insbesondere der log. EuroScore ist nicht für katheterinterventionelle Eingriffe entwickelt worden. Für die transkatheter Aortenklappen Implantation muss deshalb ein individueller Score entwickelt werden.[44]

Zusammenfassend sollte somit die Therapieentscheidung auf den einzelnen Patienten zugeschnitten sein. Die genannten Scores sind als Hilfestellung für die jeweilige Entscheidung für oder gegen die eine oder andere Therapieoption anzusehen.

1.7. Ziel und Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, sowohl hämodynamische als auch neurohumorale Veränderungen bei Patienten mit ausgeprägter Aortenklappenstenose nach transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) zu untersuchen.

Es soll aufgezeigt werden, welche hämodynamischen und neurohumoralen Veränderungen nach transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) stattfinden und welche Aussage anhand der gewonnenen Daten und der Follow Up-Untersuchungen über das Kurzzeitoutcome und das Langzeitoutcome der Patienten gemacht werden können.

Zur Erreichung dieser Ziele sind bei der Analyse der Datensammlung folgende Untersuchungsschritte geplant:

1. Anhand der invasiv gemessenen Daten werden die Akuteffekte auf die Veränderung der Aortenklappenöffnungsfläche (ASA), der mittleren Druckgradienten (dPmean), des Herzzeitvolumens (HZV), des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (PAPsys), des pulmonal kapillären Verschluss-drucks (PCWP) und des zentralen Venendrucks (ZVD) untersucht, um diese direkt vor und direkt nach der Implantation zu vergleichen.

2. Weiterhin soll mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) über einen Beobachtungszeitraum von 365 Tagen untersucht werden, ob und wie sich die strukturelle Herzarchitektur und die hämodynamischen Parameter nach einer Klappenimplantation verhalten und ob eine Intervention die gewünschte Verbesserung der hämodynamischen und strukturellen Parameter herbeiführen kann.

3. Neben den hämodynamischen Veränderungen wird das Verhalten biochemischer und neurohumoraler Parameter (siehe Tabelle 2, S. 13) vor und 365 Tage nach der Implantation untersucht. Bei den durchzuführenden Untersuchungen sollen die Biomarker entsprechend der physiologischen

Funktion in Gruppen unterteilt werden. Zur Identifikation einer myokardialen Schädigung durch die Intervention wird das Troponin T bestimmt. Zur Bestimmung der Herzinsuffizienzparameter sollen sowohl ANP und NT-proBNP als auch die Hormone Endothelin, Vasopressin und Katecholamine, die die Freisetzung von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) und NT-proBNP stimulieren können, gemessen werden. Und zuletzt sollen Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) untersucht werden, um zu prüfen, ob sich nach der TAVI die Regelkreise verändern.

2. Material und Methoden zu der vorliegenden Untersuchung

2.1. Design und Ablauf der Datensammlung

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Daten von 28 Patienten, davon 22 Frauen und 6 Männer, die einer transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) unterzogen werden. Alle 28 Patienten sind Patienten der Medizinischen Klinik II der Universität zu Lübeck und werden auch dort behandelt.

Die Interventionen zum transkatheter Aortenklappenersatz erfolgt noch zu einem frühen Zeitraum zwischen dem 14.09.2007 und dem 02.12.2008, (Lübeck ist das 6. Zentrum in Deutschland). Für die Untersuchung werden Patienten über 75 Jahre mit einer symptomatischen Aortenklappenstenose eingeschlossen.

Im Rahmen der vorbereitenden Untersuchungen (Screening) erfolgt zuerst eine transthorakale Echokardiographie (TTE) des Herzens, bei der zunächst alle Globalparameter des Herzens erfasst werden. Bestätigt sich dabei der Verdacht einer symptomatischen Aortenklappenstenose, erfolgt nach schriftlicher Einwilligung der Patienten eine transösophageale Echokardiographie (TEE) mit dem Ziel, den Aortenannulus exakt zu bestimmen. Die Ergebnisse jeder Untersuchung werden als Basiswert für die späteren Vergleichsmessungen im Rahmen der Follow Up-Untersuchungen verwendet.

Bei anatomischer Eignung für einen transkatheter Aortenklappenersatz wird die Einverständniserklärung des Patienten zur geplanten Intervention eingeholt. Um die Möglichkeit beidseitiger Katheterzugänge prüfen zu können, erfolgt eine Angiographie der Beckengefäße, der Koronarien sowie eine Wurzelangiographie. Anhand der Befunde und der Vorerkrankungen

wird der EuroScore errechnet, um so das individuelle Operationsrisiko abzuschätzen.

Nach Abschluss dieser Untersuchungen werden die Patienten zur elektiven Intervention in die Medizinische Klinik II des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, aufgenommen. Dort wird dem Patient am Tag vor der Intervention Blut entnommen, ein EKG geschrieben sowie 600 mg Clopidogrel per os verabreicht. Am Tag der Intervention erfolgt die Vorbereitung des Patienten auf der Intensivstation 12a durch einen erfahrenen Oberarzt, der einen arteriellen Zugang, einen ZVK, einen Pulmonaliskatheter sowie einen externen Herzschrittmacher legt.

Nach der Intervention wird der Patient auf die Intensivstation 12 a/b verlegt. Im Rahmen der täglichen Routineblutentnahmen werden den Patienten an den Tagen 1, 3 und 5 Blut zur Bestimmung der Biomarker entnommen.
Am Tag 1, 3 und 5 wird zusätzlich eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Im Abstand von 1, 6 und 12 Monaten nach der Entlassung werden weitere Follow Up-Untersuchungen vorgenommen (siehe dazu Kapitel 2.6).

2.2. Charakteristika der Patienten

2.2.1. Verwendete Einschlusskriterien

- symptomatische Aortenklappenstenose
- Alter über 75 Jahre
- log. EuroScore > 15

  oder ein bzw. zwei der folgenden Risikofaktoren:

- Leberzirrhose (> Child A)
- FEV 1 < 1L
- Z.n. Herz-Op / Sternotomie
- pulmonalarterielle Hypertonie (systolischer pulmonalarterieller Druck > 60mmHg)
- Porzellanaorta
- rezid. pulmonale Embolien, rechtsventrikuläre-Dysfunktion
- Kachexie
- Z.n. thorakaler Radiatio

2.2.2. Verwendete Ausschlusskriterien

- Allergie oder Kontraindikation
  für Nitinol, Aspirin, Heparin, Kontrastmittel, Clopidogrel
- Aktive Sepsis
- Z.n. Aortenklappenersatz
- Z.n. Myokardinfarkt < 30 Tage bzw. PCI < 15 Tage
- Linksatrialer/linksventrikulärer-Thrombus
- Tachyarrhythmia absoluta/VHF mit fortbestehender Tachykardie

2.3. Durchgeführte laborchemische Analysen

Alle entnommenen Blutproben werden laborchemisch nach verschiedenen Kriterien analysiert.

Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Arten der Entnahmeröhrchen zur Blutabnahme während jedes Follow Up-Termins und weiterhin, ob und wie tief gekühlt sie in das jeweilige Labor geschickt werden. An den Analysen sind das Zentrallabor (ZL) und das Labor für Klinisch-Experimentelle Forschungseinrichtung (KEF) der Universität zu Lübeck beteiligt.

Tabelle 1: Arten der Blutentnahmeröhrchen und ihre Kühlung

1 Katecholamine (5 ml)	Gekühlt (-80°C)	KEF
1 Serum (5 ml)	Gekühlt (-80°C)	KEF
1 EDTA (8 ml)	Gekühlt (-80°C)	KEF
1 Citrat (3 ml)	Gekühlt (-80°C)	KEF
1 EDTA (3 ml)	Gekühlt (mit Eis)	ZL
1 Serum (3 ml)	Raumtemperatur	ZL
1 Heparin (5 ml)	Raumtemperatur	ZL

Aus den gewonnenen Blutproben werden anschließend zahlreiche Parameter bestimmt. Tabelle 2 zeigt die bestimmten Laborparameter der Follow Up-Untersuchungen. Nur die fett gedruckten Parameter werden in die Auswertung aufgenommen.

Tabelle 2: Im Rahmen der Blutentnahme bestimmte Parameter

Parameter	**Einheit**	**Parameter**	**Einheit**
Atriales natriuretisches Peptid	nmol/l	Osmolarität i.S.	mosmol
Adrenalin	pg/ml	Plasminogen activator inhibitor (PAI) antigen	ng/ml
Angiotensin Converting Enzyme i.S.	U/l	Plasminogen activator inhibitor (PAI) activity	U/ml
Aldosteron i.S.	ng/l	Renin	pg/ml
Angiotensin II	pmol/l	**Renin ZL**	ng/l
Dopamin	pg/ml	Tissue plasminogen activator (tPA) antigen	ng/ml
Endothelin	fmol/ml	Tissue plasminogen activator (tPA) activity	U/ml
Noradrenalin	pg/ml	**Troponin-T i.Pl.**	µg/l
NT-pro BNP i.P	ng/l	**Vasopressin**	pg/ml

Das entnommene Blut wird innerhalb von 15 Minuten in einer Kühlzentrifuge (Eppendorf Centrifuge 5702 R) bei 4 °C und 3500 U/min für 15 Minuten zentrifugiert und anschließend bis zum Tag der Aufbereitung bei -80 °C gelagert.

Die Proben für das Zentrallabor werden sofort nach der Entnahme weggeschickt und dort vom Laborpersonal bearbeitet.

Für die Analytik verwenden wir folgende **Reagenzien/ELISA/HPLC**:

- ACE: ELISA, Trinity Biotech, Bray, Ireland
- Aldosteron: ELISA, SIEMENS Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, USA
- Angiotensin II: ELISA, Euro-Diagnostica AB, Malmö, Sweden
- ANP: ELISA Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG, Vienna, Austria
- Endothelin: ELISA, Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG, Vienna, Austria
- Katecholamine: HPLC, Chromsystems, München, Germany
- NT-pro BNP: ELISA, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany
- Osmolarität: ELISA, Advanced Instruments, Inc., Norwood, Massachusetts, USA
- PAI-1 activity: ELISA, Molecular Innovations Inc., Michigan, USA
- PAI-1: ELISA, LOXO GMBH, Dossenheim, Germany
- Renin ZL: ELISA, Cisbio Bioassays, Codoler, France
- Renin: ELISA, Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas, USA
- tPA activity: ELISA, Molecular Innovations Inc., Michigan, USA
- tPA antigen: ELISA, Molecular Innovations Inc., Michigan, USA
- Troponin T: ELISA, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany
- Vasopressin: ELISA, ENZO Life Sciences GmbH, Lörrach, Germany

2.4. Echokardiographische Parameter

Im Rahmen der Follow Up-Untersuchungen werden darüber hinaus mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) die in Tabelle 3 genannten

Parameter bestimmt, wobei wieder nur die fett gedruckten Parameter in die Auswertung aufgenommen werden.

Tabelle 3: Echokardiographisch mittels TTE bestimmte Parameter

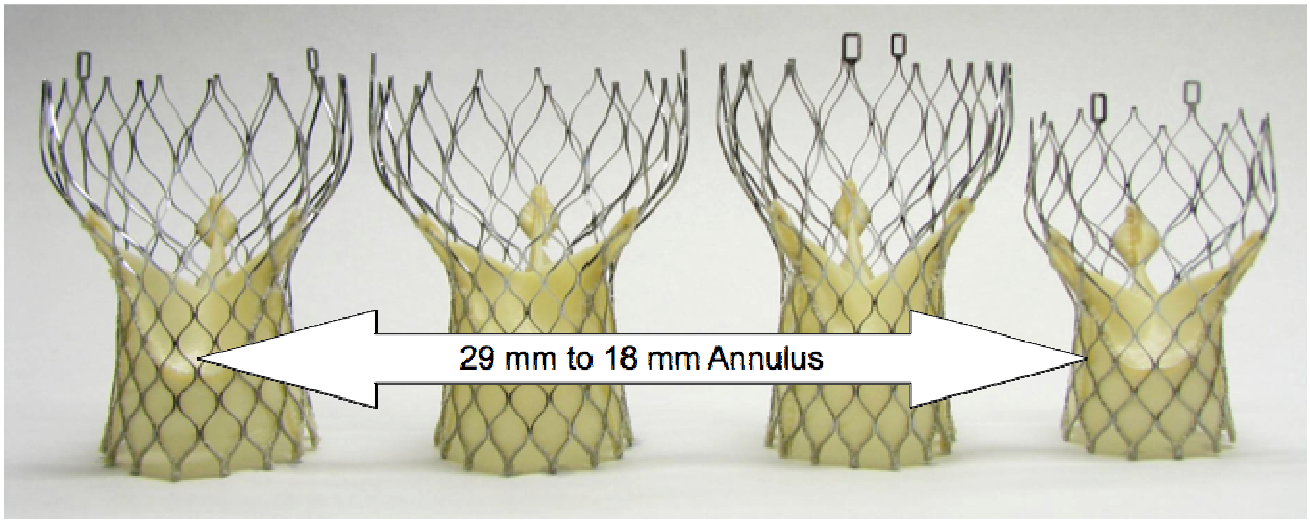
Parameter	**Einheit**
Aortenklappenöffnungsfläche (ASA)	cm^2
Aortenklappeninsuffizienz-Grad (AI)	Grad °
Mittlerer Druckgradient (dPmean)	mmHg
Maximaler Druckgradient (dPmax)	mmHg
Interventrikuläre Septumdicke diastolisch (IVSd)	mm
Interventrikuläre Septumdicke systolisch (IVSs)	mm
Diameter linker Vorhof (LA)	mm
Linksventrikulärer Diameter diastolisch (LVDd)	mm
Linksventrikulärer Diameter systolisch (LVDs)	mm
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF)	%
Linksventrikuläre myokardiale Masse (LVMM)	g
Diameter linksventrikulärer Ausflusstrakt (LVOT)	mm
Mitral annular systolic excursion (MAPSE)	mm
Mitralinsuffizienz-Grad (MI)	Grad °
Systolischer pulmonalarterieller Druck (PAPsys)	mmHg
Pulmonary ejection time (Pulm. ET)	ms
PW-A-MK	m/s
PW-E-MK	m/s
Rechtsventrikulärer Diameter diastolisch (RVDd)	mm
TD-MK-a-lat	m/s
TD-MK-a-sept	m/s
TD-MK-e-lat	m/s
TD-MK-e-sept	m/s
TD-MK-sys-lat	m/s
TD-MK-sys-sept	m/s
e/e´	*
Tricuspid annular systolic excursion (TAPSE)	mm
Tissue doppler systolic velocity (TDSV)	m/s
Trikuspidalinsuffizienz-Grad (TI)	Grad °
Vena Cava inferior (VCI)	mm

* dimensionslos

2.5. Verlauf einer Intervention

Bezüglich der Möglichkeit einer TAVI wird nach Feststellung der anatomischen Eignung für diesen Eingriff in der kardiochirurgisch-kardiologischen Konferenz über das weitere Procedere beraten. Am Vortag der Intervention erhalten die Patienten eine Loading Dose Clopidogrel 600 mg und 100 mg ASS. Alle Patienten erhalten präinterventionell eine intravenöse Antibiose.

Vor Durchführung der Implantation der Aortenklappe wird zuerst die kontralaterale Leiste punktiert und angiographisch die Femoralisbifurkation sowie die ipsilaterale Punktionsseite dargestellt (Ablaufangiographie). Danach wird die ipsilaterale Arteria femoralis communis unter Durchleuchtung punktiert und das ProStar-Verschluss-System eingebracht. Nachfolgend wird eine 11/12 F-Schleuse eingebracht und die Aortenklappe retrograd mittels einem Draht sondiert. Nun wird eine 18 F-Schleuse eingeführt und es folgt eine Valvuloplastie der Aortenklappe (Ballon 22-25mm). Nach erfolgreicher Durchführung der Valvuloplastie wird die CoreValve-Prothese (Graphik 1, S. 17) stufenweise implantiert. Nachdem die Prothese auf Höhe des Aortenannuluses ist, wird sie unter angiographischer Kontrolle freigesetzt. Zuletzt erfolgt eine Bulbusangiographie, um den korrekten Sitz und die Funktion der Klappe zu überprüfen. Vor und nach TAVI werden der transaortale Druckgradient sowie eine komplette Rechtsherzstudie (Swan-Ganz-Katheter) durchgeführt. Nach erfolgreicher Implantation werden die Schleusen gezogen, mit einem perkutanen Nahtsystem verschlossen und die Zugänge in den Leisten manuell für ca. 15 Minuten zur Blutstillung komprimiert.



Graphik 1: Dies ist die selbstexpandierende Medtronic CoreValve Prothese und das kathetergestützte Expandiersystem (Anmerkung: zum Zeitpunkt der Therapieeinführung am Universitäts-klinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck waren nur 2 Klappengrößen verfügbar, 26 mm und 29mm).
Mit freundlicher Genehmigung von Medtronic, Inc.

2.6. Durchführung der Follow Up-Untersuchungen

Die Follow Up-Termine unterteilen sich in stationäre (Follow Up 1, 3 und 5 Tage nach TAVI) und ambulante Termine (28, 180 und 365 Tage nach TAVI). Die stationären Follow Up-Untersuchungen sind begrenzt auf die Abnahme der Laborparameter (siehe Tabelle 2, S. 13) und die echokardiographische Untersuchung (siehe Tabelle 3, S. 15). Eine Übersicht der Untersuchungen gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: **Procedere der Untersuchungen**

	vor	**nach**	**Tag 1**	**Tag 3-5**	**Tag 28**	**Tag 180**	**Tag 365**	**Jahr 2+4**
Labor	x	x	x	x	x	x	x	0
TTE	x	x	x	x	x	x	x	0
EKG	x	x	x	x	x	x	x	0
TEE	x	0	0	0	0	0	0	0
Swan-Ganz Katheter	x	x	0	0	0	0	0	0
Telefon Follow Up	0	0	0	0	0	0	0	x

Im Rahmen der ambulanten Follow Up-Untersuchungen werden folgende Maßnahmen durchgeführt:

- körperliche Untersuchung,
- erneute Einstufung in die NYHA (New York Heart Association) Klassifikation,
- Herzechokardiographie,
- EKG und
- Blutentnahme.

Patienten, die aufgrund von gesundheitlichen Problemen, Krankenhaus-aufenthalten oder einer Unterbringung in Altenheimen oder Pflegeheimen nicht in der Lage sind, die Follow Up-Termine wahrzunehmen, werden persönlich besucht, um wenigstens die Blutentnahmen und eine körperliche Untersuchung durchführen zu können.

Die Follow Up-Untersuchungen finden im Zeitraum vom Oktober 2007 bis Januar 2010 statt. Die Follow Up-Kontrollen nach Ablauf von 2 und 4 Jahren erfolgen nur telefonisch, entweder mit den Patienten selbst oder mit deren Hausärzten.

2.7. Einsatz statistischer Methoden

Die gesammelten Daten werden in einer Excel Tabelle (Microsoft® Office Excel 2003) dargestellt. Die Arbeit wird mit MS Word (Microsoft® Office Word 2003) geschrieben.

Die Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgt mit Hilfe des Statistik Programms „Graph Pad Prism 4.0“. Mit Hilfe dieses Programms werden aus den empirisch ermittelten Basisdaten jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung sowie der SEM[†] berechnet.

Der SEM wird in allen Abbildungen zusammen mit dem Mittelwert angegeben. Dagegen bezeichnen alle im Text genannten Zahlen nur die Mittelwerte der verwendeten Daten, die vor der Mittelung jeweils auf zwei Stellen hinter dem Komma gerundet werden.

Die invasiv gemessenen Daten werden mit Hilfe eines gepaarten T-Tests analysiert, da diese Daten für einen Vergleich nur einmal vor und einmal nach einer Intervention herangezogen werden.

Die Analyse der restlichen Daten erfolgt mittels ANOVA one-way analysis of variance.

Beim Vorliegen einer Normalverteilung werden die mittels Post-hoc Analyse (Dunnett's Multiple Comparison Test) ermittelten Basiswerte statistisch mit den Werten post implantationem verglichen.

Die ermittelten Ergebnisse werden als signifikant angesehen, wenn sie einen p-Wert von $< 0,05$ aufweisen.

[†] Standard Error of the Mean, also die Standardabweichung des gemessenen Mittelwertes von seinem wahren Wert.

3. Ergebnisse der Studie

3.1. Vorbemerkung

Grundlage dieser Arbeit ist ein Gesamtkollektiv von 28 Patienten[*], die im Zeitraum vom September 2007 bis Dezember 2008 in der Medizinischen Klinik II interventionell einer transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) unterzogen werden. Tatsächlich befinden sich 38 Patienten im Screening, von denen 7 Patienten aufgrund anatomischer Kontraindikationen ausgeschlossen und daher konventionell operiert werden. Drei Patienten mit anatomischer Eignung versterben innerhalb der Wartezeit (3-6 Wochen), bis die jeweiligen infrastrukturellen Voraussetzungen geschaffen werden, was die schlechte Prognose der symptomatischen Aortenklappenstenose unterstreicht (Mortalität 10,7%).

Alle 28 Patienten werden in die Auswertung aufgenommen. Dennoch ist anzumerken, dass in den nachstehenden Abbildungen nicht immer alle 28 Patienten des Kollektivs graphisch und statistisch berücksichtigt werden können, weil einige Patienten versterben, nicht zur Follow up Untersuchung kommen oder bei ihnen nicht alle Daten erhoben werden können.

3.2. Die Basisdaten des Patientenkollektivs

Die Basisdaten des Patientenkollektives sind in Tabelle 5, (S. 22) zusammengefasst. Eine Übersicht über jeden einzelnen Patienten ist in der Daten-Tabelle im Anhang aufgeführt (S. 91).

[*] Zur Charakterisierung der 28 Patienten sei auf den obigen Abschnitt 2.2 verwiesen.

Tabelle 5: Basis-Daten des Patientenkollektivs

Basisdaten		**n = 28**
Alter	(MW ± SD / SEM)	82,9 ± 4,2/ 0,8
Geschlecht, weiblich	(n und %)	22 (79%)
Geschlecht, männlich	(n und %)	6 (21%)
Größe in cm	(MW±SD)	164,9 ± 9,5
Gewicht in kg	(MW±SD)	75 ± 14,1
Koronare Herzkrankheit*	(n und %)	23 (82%)
Arterielle Hypertonie	(n und %)	25 (89%)
Pulmonaler Hypertonus**	(n und %)	5 (9%)
Diabetes mellitus	(n und %)	11 (40%)
Hyperlipidämie	(n und %)	16 (57%)
Vorhofflimmern	(n und %)	12 (21%)
EuroScore (logistisch) in %	(MW ± SD / SEM)	22,7 ± 12,3 / 0,4

* Koronare Herzkrankheit (Stenose >50% der Herzkranzgefäße),

** Pulmonaler Hypertonus (sysPAP>60 mmHg)

Legende: MW = Mittelwert (mean), SD = standard deviation, SEM = standard error of the mean

Anmerkung zum EuroScore: Die sehr große Standardabweichung des EuroScores ist dadurch bedingt, dass von 28 Patienten 7 einen EuroScore von < 10 haben, wie der Daten-Tabelle im Anhang (S. 91) zu entnehmen ist.

Das Alter der 28 Patienten des Gesamtkollektivs liegt zwischen 72 und 89 Jahren, bei den 22 Frauen zwischen 72 und 89 Jahren und bei den 6 Männern zwischen 75 und 87 Jahren.

Die beiden führenden Grunderkrankungen in dem Patientenkollektiv sind die arterielle Hypertonie (25 von 28 = 89%) und die koronare Herzerkrankung (23 von 28 = 82%).

3.3. Die echokardiographischen Basisdaten

Die Basisdaten für die Klappenöffnungsfläche (ASA) sowie der mittlere Druckgradient (dPmean) über der Aortenklappe werden für Vergleichszwecke sowohl invasiv, als auch nicht invasiv mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) bestimmt.

Tabelle 6, S. 24, stellt die echokardiographischen Basisdaten vor der transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) dar.

In Tabelle 7, S. 24, sind die Ergebnisse der invasiven Messungen aufgeführt, die direkt **vor** der eigentlichen Klappenimplantation im Herzkatheterlabor gemessen werden.

Die Gegenüberstellung beider Ergebnisse soll die Messwertabweichung zwischen echokardiographischer und invasiver Messung der Klappen-öffnungsfläche (ASA) und dem mittleren Druckgradienten (dPmean) über der Aortenklappe verdeutlichen.

Tabelle 6: Echokardiographische Basisdaten v o r der TAV

Basisdaten nicht invasiv gemessen	**MW**	**SD**	**SEM**
Aortenklappenöffnungsfläche (ASA), in cm²	0,7	0,2	0.03
Mittlerer Druckgradient (dPmean), in mmHg	44,8	11,48	2,2
Systolischer pulmonalarterieller Druck (PAPsys), in mmHg	49,6	14	2,9
Ejektionsfraktion (EF), in %	58,2	7,9	1,6
Linker Vorhof (LA), in mm	43,1	6	1,2

Legende: MW = Mittelwert (mean), SD = standard deviation, SEM = standard error of the mean

Tabelle 7: Invasiv gemessene Basisdaten vor der Intervention

Invasiv gemessen	**MW**	**SD**	**SEM**
Aortenklappenöffnungsfläche (ASA), in cm²	0,6	0,2	0,03
Mittlerer Druckgradient (dPmean), in mmHg	47,5	12,5	2,4
Herzzeitvolumen (HZV), in l/min	4,2	0,9	0,2
Systolischer pulmonalarterieller Druck (PAPsys), in mmHg	48,4	17,0	3,5
Mittlerer pulmonal kapillärer Verschlussdruck **(**PCWP), in mmHg	20,1	7,4	1,5
Zentraler Venendruck (ZVD), in mmHg	11,4	5,7	1,2

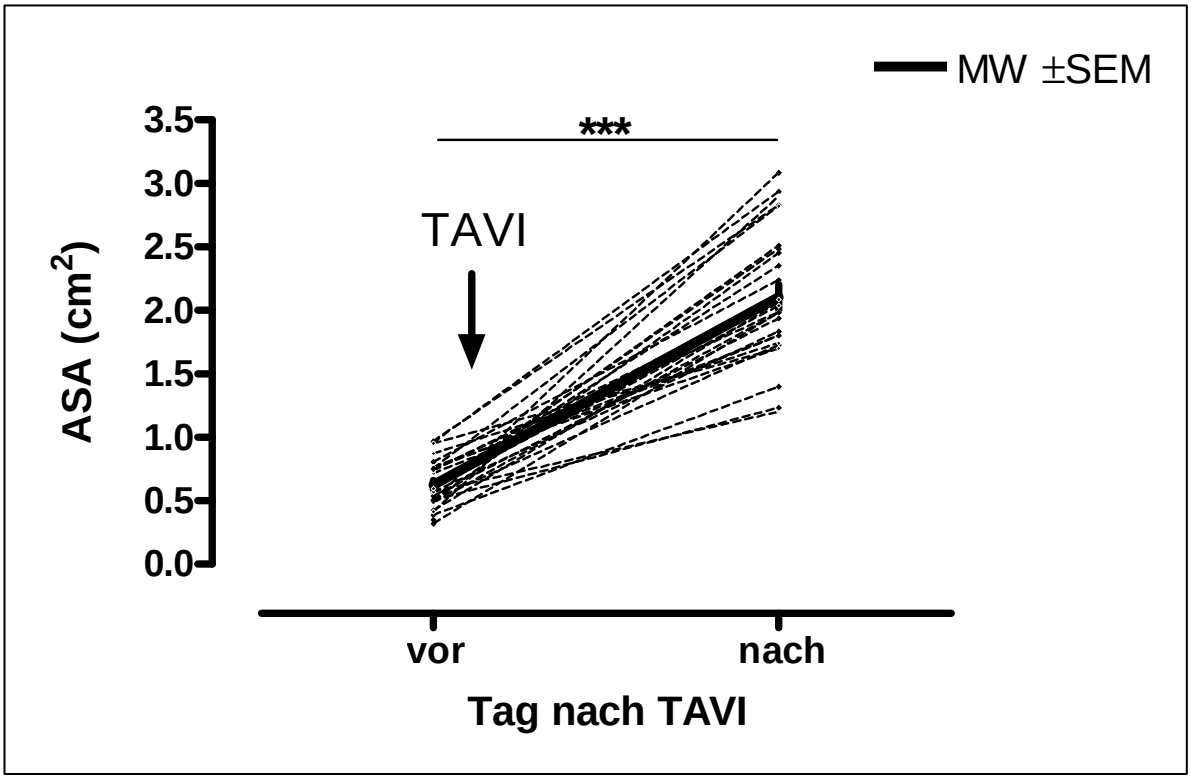
Legende: MW = Mittelwert (mean), SD = standard deviation, SEM = standard error of the mean

3.4. Beurteilung des Operationserfolgs mit invasiven Daten

Der reine objektive Operationserfolg lässt sich am exaktesten kurz vor und kurz nach der Implantation bestimmen.

Aus diesem Grund werden die in diesem Abschnitt analysierten Daten alle direkt vor und direkt nach der Implantation der Aortenklappe im Herzkatheterlabor invasiv gemessen.

Die Aortenklappenöffnungsfläche (ASA) des Patientenkollektivs von durchschnittlich 0,6±0,04 cm² vergrößert sich nach Implantation der Aortenklappenprothese signifikant auf 2,1±0,1 cm² (p <0,0001), wie aus der nachstehenden Abbildung 1 ersichtlich wird. Ein Patient muss aufgrund fehlender Messwerte ausgeschlossen werden.



<u>Abbildung 1</u>: Aortenklappenöffnungsfläche (ASA), invasiv gemessen, n= 27

<u>Legende</u>: MW = Mittelwert (mean), SEM = standard error of the mean,
TAVI = transkatheter Aortenklappen Implantation
*** = p<0,0001

Durch die Implantation der Klappenprothese ändert sich ebenfalls der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe signifikant (p <0,0001) von 47,5±2,4 auf 7,9±1,0 mmHg, wie aus der folgenden Abbildung 2 ersichtlich wird. Nach der Intervention weisen 93% (26 von 28) einen mittleren Druckgradienten unter 20 mmHg und 68% (19 von 28) einen mittleren Druckgradienten unter 10 mmHg auf.

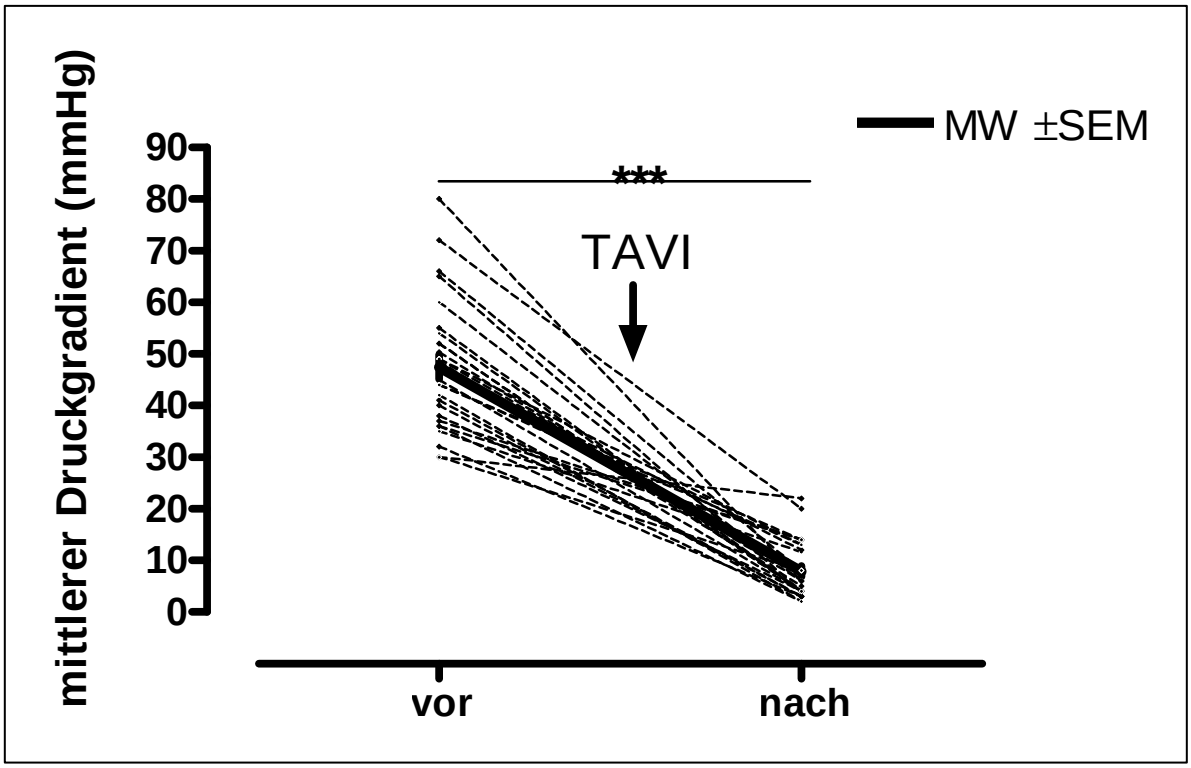


Abbildung 2: Mittlerer Druckgradient der Aortenklappe (dPmean), invasiv gemessen, n=28

Legende: MW = Mittelwert (mean), EM = standard error of the mean,
TAVI = transkatheter Aortenklappen Implantation
*** = p<0,0001

Die ebenfalls gemessenen hämodynamischen Parameter, Herzzeitvolumen (HZV), systolischer pulmonalarterieller Druck (PAPsys), pulmonal kapillärer Verschlussdruck (PCWP) und der zentrale Venendruck (ZVD) zeigen keine signifikanten Änderungen, (vergleiche dazu die folgenden Abbildungen 3-6, S. 27-30).

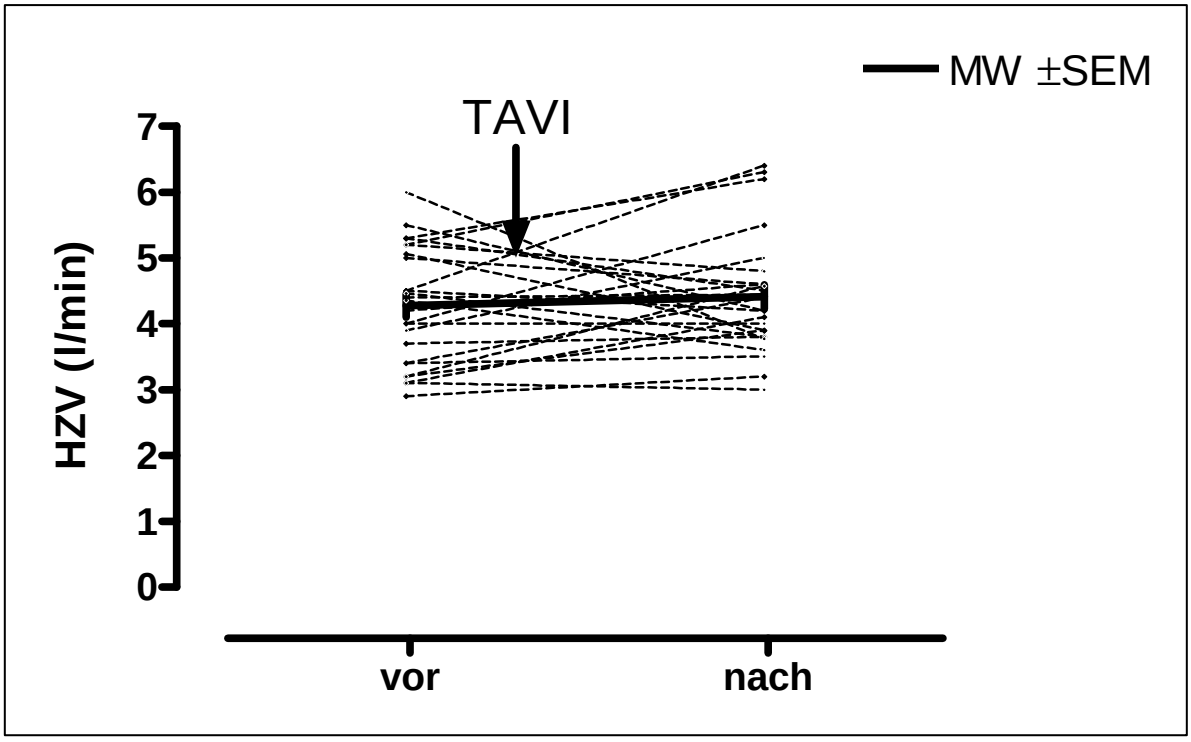


Abbildung 3: Herzzeitvolumen (HZV), invasiv gemessen, n=25

Legende: MW = Mittelwert (mean), SEM = standard error of the mean,
TAVI = transkatheter Aortenklappen Implantation

In Abbildung 3 sind 3 Patienten wegen fehlender Daten ausgeschlossen. Die 25 Patienten weisen **vor** der transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) einen Mittelwert des Herzzeitvolumens (HZV) von 4,3±0,2 l/min auf.

Nach der Implantation nimmt das HZV tendenziell auf 4,4±0,2 l/min. (p = 0,6) zu. Bei 44% (11 von 25) der Patienten findet sich eine Abnahme des Herzzeitvolumens nach TAVI, bei 48% (12 von 25) steigt das Herzzeitvolumen an.

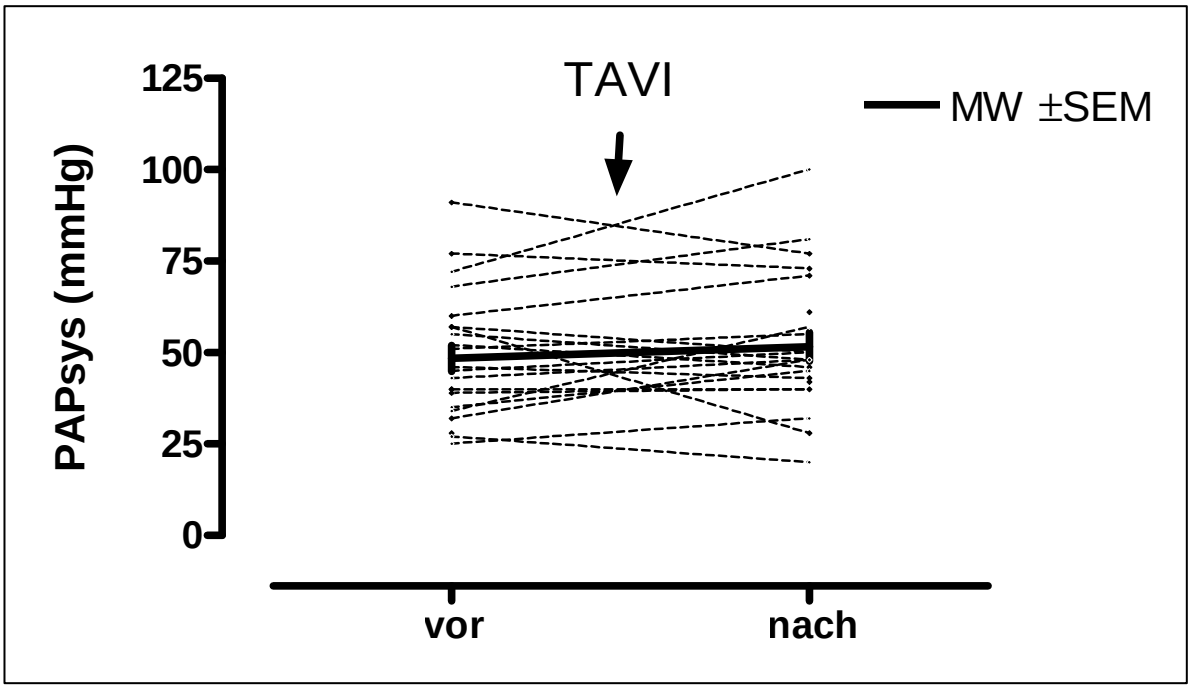


Abbildung 4: Systolischer pulmonalarterieller Druck (PAPsys), invasiv gemessen, n=23

Legende: MW = Mittelwert (mean), SEM = standard error of the mean, TAVI = transkatheter Aortenklappen Implantation

In der Abbildung 4 sind 8 Patienten wegen fehlender Daten ausgeschlossen. Die 20 Patienten weisen **vor** der transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) einen Mittelwert des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (PAPsys) von 48,4±3,6 mmHg auf.

Nach der Implantation steigt der PAPsys im Mittel tendenziell auf 51,5±3,9 mmHg (p=0,6) an.

Fünf Patienten haben vor der TAVI eine schwere pulmonale Hypertonie (PAPsys >60 mmHg). Insgesamt finden sich nur unwesentliche Veränderungen, wenn man die einzelnen Patienten in der Abbildung 4 betrachtet.

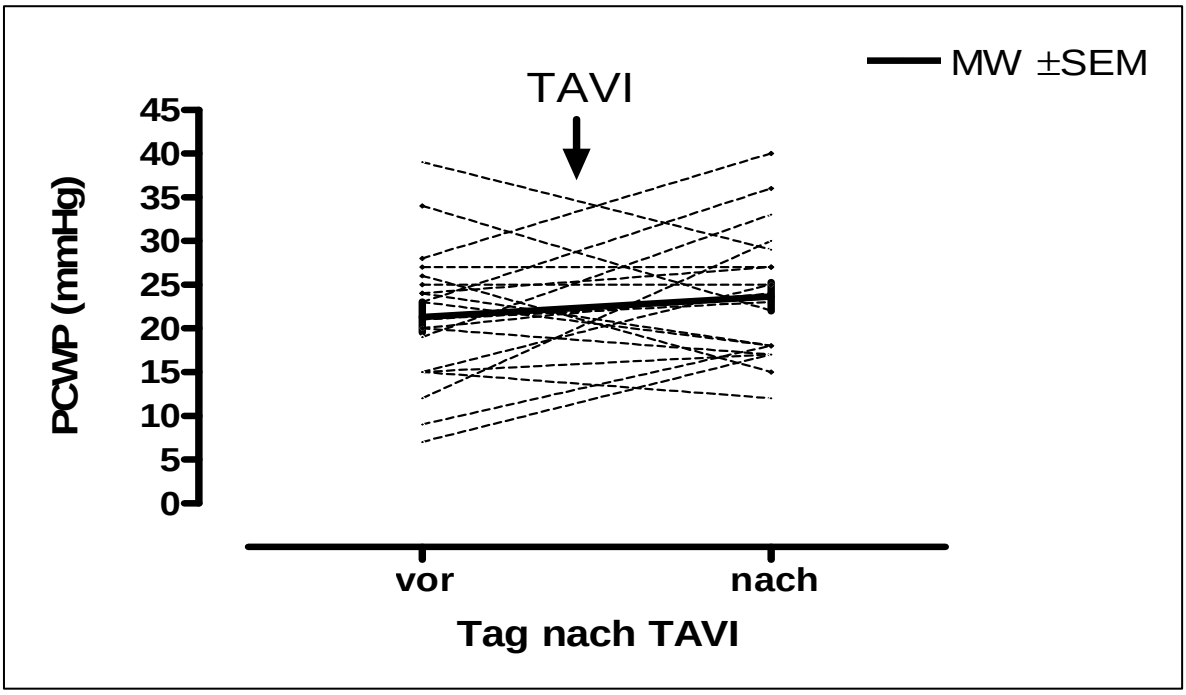


Abbildung 5: Pulmonal kapillärer Verschlussdruck (PCWP), invasiv gemessen, n=20

Legende: MW = Mittelwert (mean), SEM = standard error of the mean, TAVI = transkatheter Aortenklappen Implantation

In Abbildung 5 sind 8 Patienten wegen fehlender Daten ausgeschlossen. Die 20 Patienten weisen **vor** der transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) einen Mittelwert des pulmonal kapillären Verschlussdrucks (PCWP) von 21,3±1,8 mmHg auf.

Nach der Implantation nimmt der PCWP tendenziell auf 23,7±1,7 mmHg, (p=0,3) zu.

Die Streubreite deutet auf ein sehr gemischtes Kollektiv hin (PCWP vor zwischen 7-39 mmHg); mehrheitlich steigt der PCWP nach TAVI an (11 von 20 Patienten) wohingegen bei 7 von 20 Patienten der PCWP abnimmt.

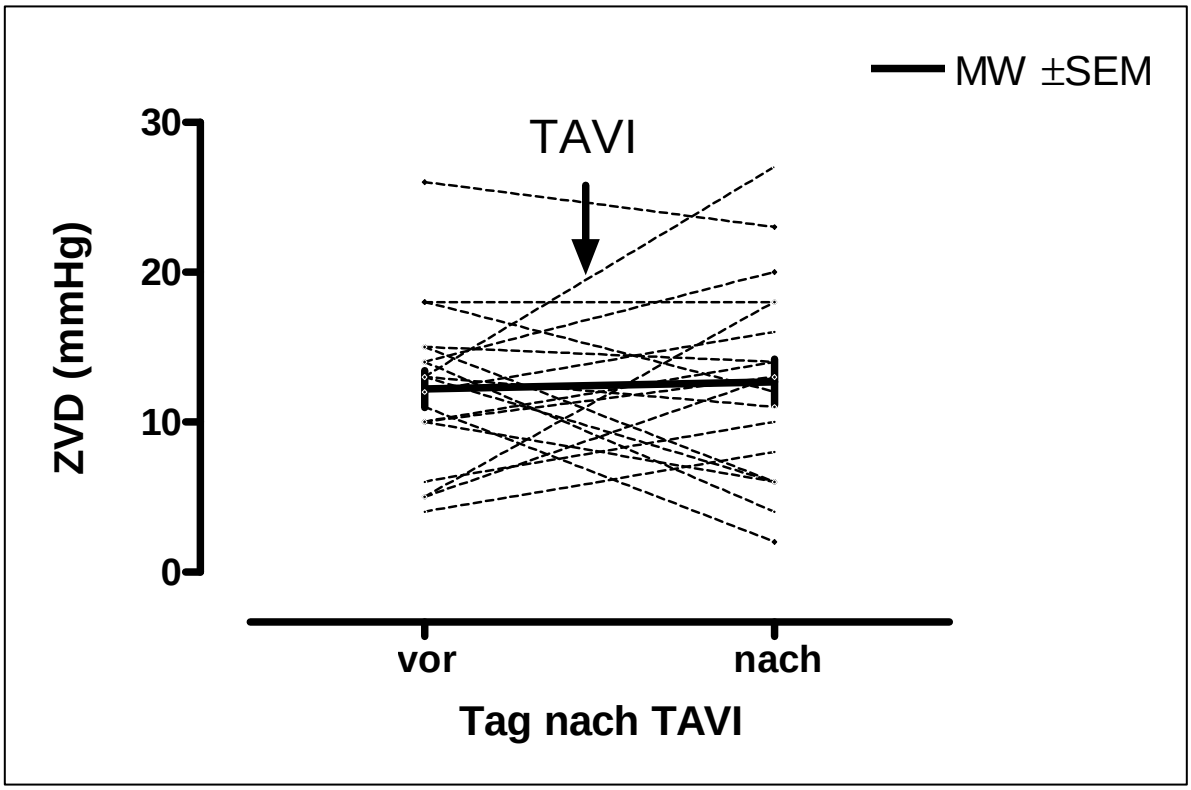


Abbildung 6: Zentraler Venendruck (ZVD), invasiv gemessen, n=19

Legende: MW = Mittelwert (mean), SEM = standard error of the mean,
TAVI = transkatheter Aortenklappen Implantation

In der Abbildung 6 sind 9 Patienten wegen fehlender Daten ausgeschlossen. Die 19 Patienten weisen **vor** der transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) einen Mittelwert des zentralen Venendrucks (ZVD) von 12,2±1,2 mmHg auf.

Nach der Implantation beträgt der ZVD im Mittel 12,7±1,5 mmHg (p=0,8).

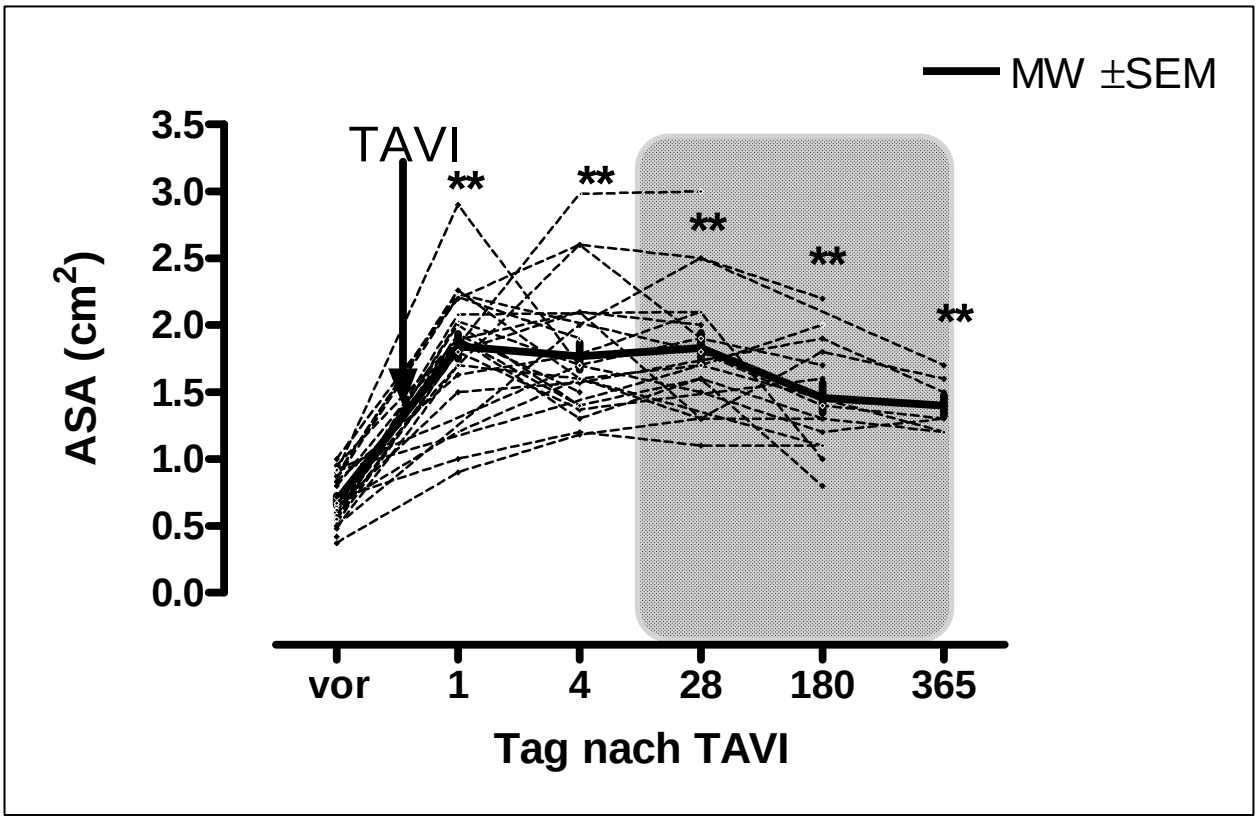
Vor TAVI haben 7 Patienten erhöhte ZVD Werte. Grundsätzlich ist die Interpretation der ZVD-Werte schwierig, da zahlreiche Patienten therapeutisch reichlich Volumen nach TAVI erhalten haben (Volumen Shift nach TAVI von venös nach systemisch arteriell).

3.5. Echokardiographische Untersuchungen

3.5.1. Untersuchung mittels transthorakaler Echokardiographie

Die im Folgenden analysierten echokardiographischen Parameter sind mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) erhoben. Die Messungen werden teilweise vom Doktorand unter ärztlicher Supervision und teilweise von den Ärzten im Echokardiographielabor durchgeführt.

Die **nicht invasive** Messung der Aortenklappenöffnungsfläche (ASA) ergibt gegenüber der **vor** der Intervention gemessenen durchschnittlichen ASA von 0,7±0,03 cm^2 einen signifikanten ($p<0,0001$) Anstieg auf durchschnittlich 1,4±0,1 cm^2 365 Tage **nach** der Intervention, wie die folgende Abbildung 7 zeigt.

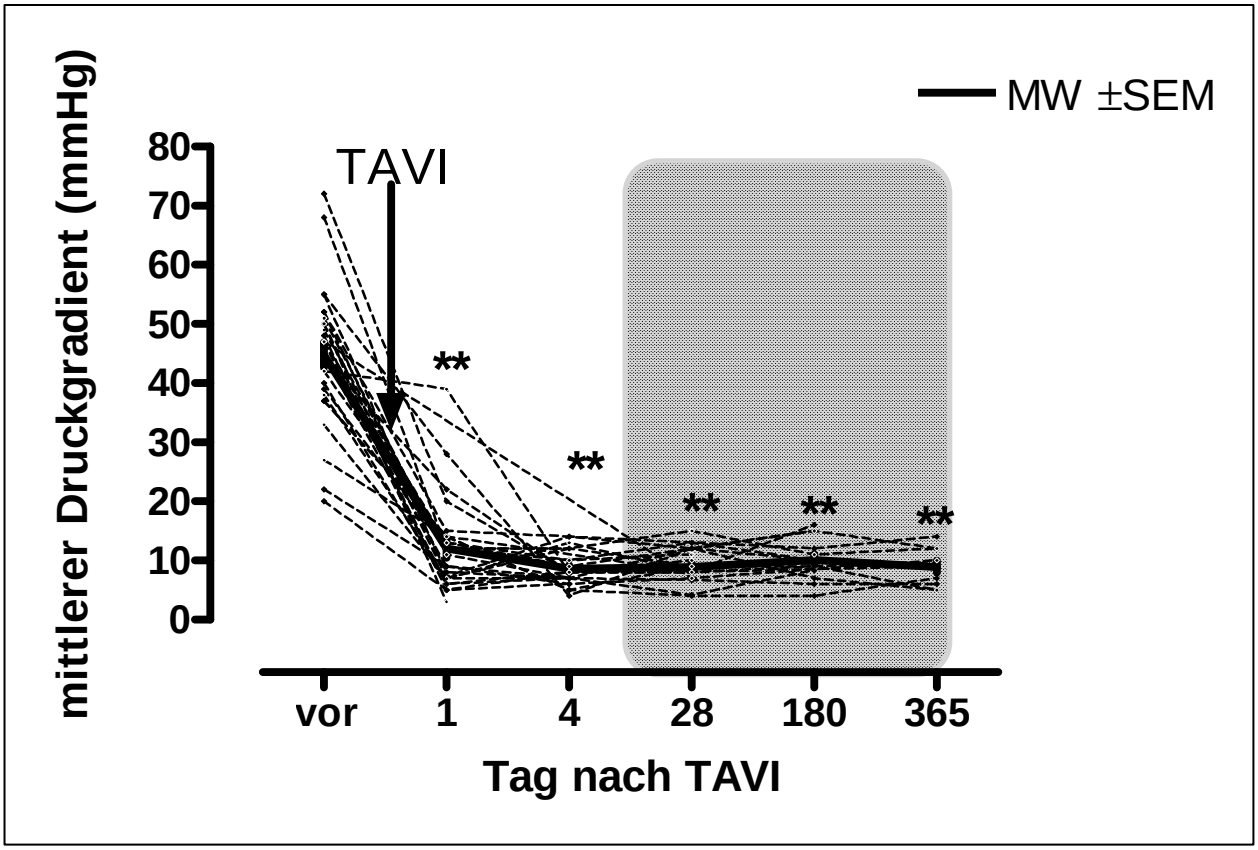


<u>Abbildung 7</u>: Aortenklappenöffnungsfläche (ASA)

Legende:
n = 28; MW ±SEM: 0,7 ±0,03 (**vor TAVI**, n=28), MW ±SEM: 1,4 ±0,1 (**365.Tag**, n=7); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p<0.0001) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
** = p <0,01 im Vergleich zu den **vor** Werten (Dunnett's Multiple Comparison Test).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

Der Vergleich mit der invasiven Akutmessung **vor** und **nach** TAVI zeigt, dass die Aortenklappenöffnungsfläche (ASA) invasiv **vor** mit 0,6±0,04 cm² und **nach** mit 2,1±0,1 cm² gut mit der ASA im TTE **vor** mit 0,7±0,03 cm² und **nach** mit 1,4±0,1 cm² korreliert.

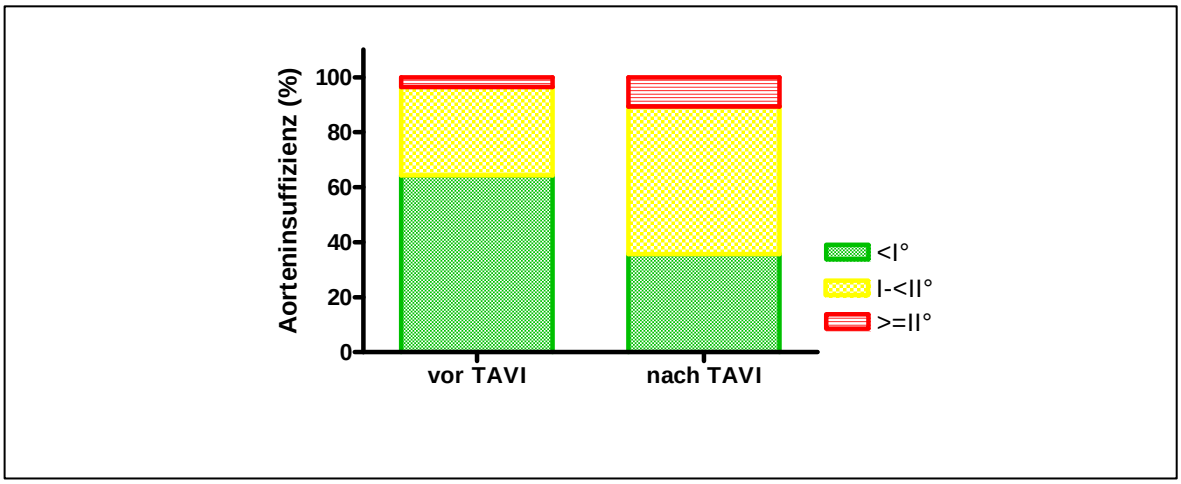
Wie schon die Ergebnisse der invasiven Messung zeigen, die in der früheren Abbildung 2 (S. 26) festgehalten sind, lässt sich auch durch die nicht invasive Messung ein signifikanter (p<0,0001) Abfall des mittleren Druckgradienten (dPmean) von durchschnittlich 44,8±2,2 mmHg **vor** der Intervention auf durchschnittlich 9,0±1,0 mmHg im Verlauf von 365 Tagen feststellen, wie aus Abbildung 8 zu erkennen ist.



<u>Abbildung 8</u>: Mittler Druckgradient der Aortenklappe (dPmean)

Legende:
n=28; MW ±SEM: 44,8 ±2,2 (**vor TAVI**, n=28); MW ±SEM: 9,0 ±1,0 (**365.Tag** nach TAVI, n=10); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p<0.0001) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
** = p <0,01 im Vergleich zu den **vor** Werten (Dunnett's Multiple Comparison Test).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

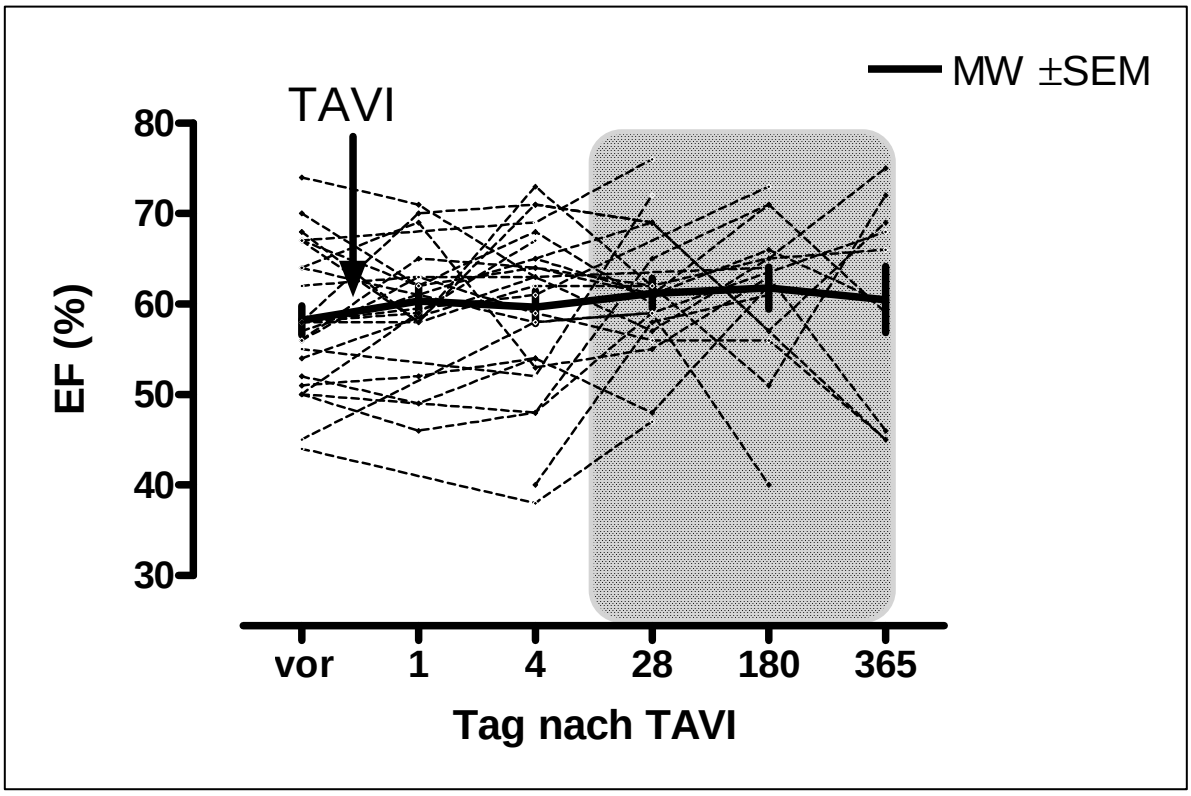
Wegen der doch häufiger beobachteten residuellen postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz (AI) durch paravalvuläre Leckagen werden diese bei allen Follow Up-Terminen zusätzlich bestimmt. Die dabei erhobenen Messwerte richten sich nach dem Grad der AI. In unserem Patientenkollektiv haben **vor** TAVI 64% der Patienten eine AI<I°, 32% eine AI I-<II° und 4 % eine AI≥II°. **Nach** TAVI zeigt sich echokardiographisch bei 36% eine AI<I°, bei 54% eine AI I-<II° und bei 11% eine AI≥II°; siehe dazu Abbildung 9.



<u>Abbildung 9</u>: Aortenklappeninsuffizienz (AI)

Legende:
n=26, **vor** TAVI haben 18 Patienten eine AI <I°, 9 eine AI I-<II° und 1 Patient eine AI ≥II°.
Nach TAVI weisen 10 Patienten eine AI <I°, 15 eine AI I-<II° und 3 Patienten eine AI≥II° auf.

Die Ejektionsfraktion (EF) liegt **vor** der Intervention durchschnittlich bei 58,2±1,6% (Normbereich > 50%). Nur 11% der Patienten weisen präinterventionell eine reduzierte EF < 50% auf. Im Verlauf verbessert sich die EF tendenziell, was jedoch aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht signifikant ist (p=0,8), wie Abbildung 10 zeigt. Gemessen wird die EF anhand der Methode nach Simpson (SV/EDV *100).



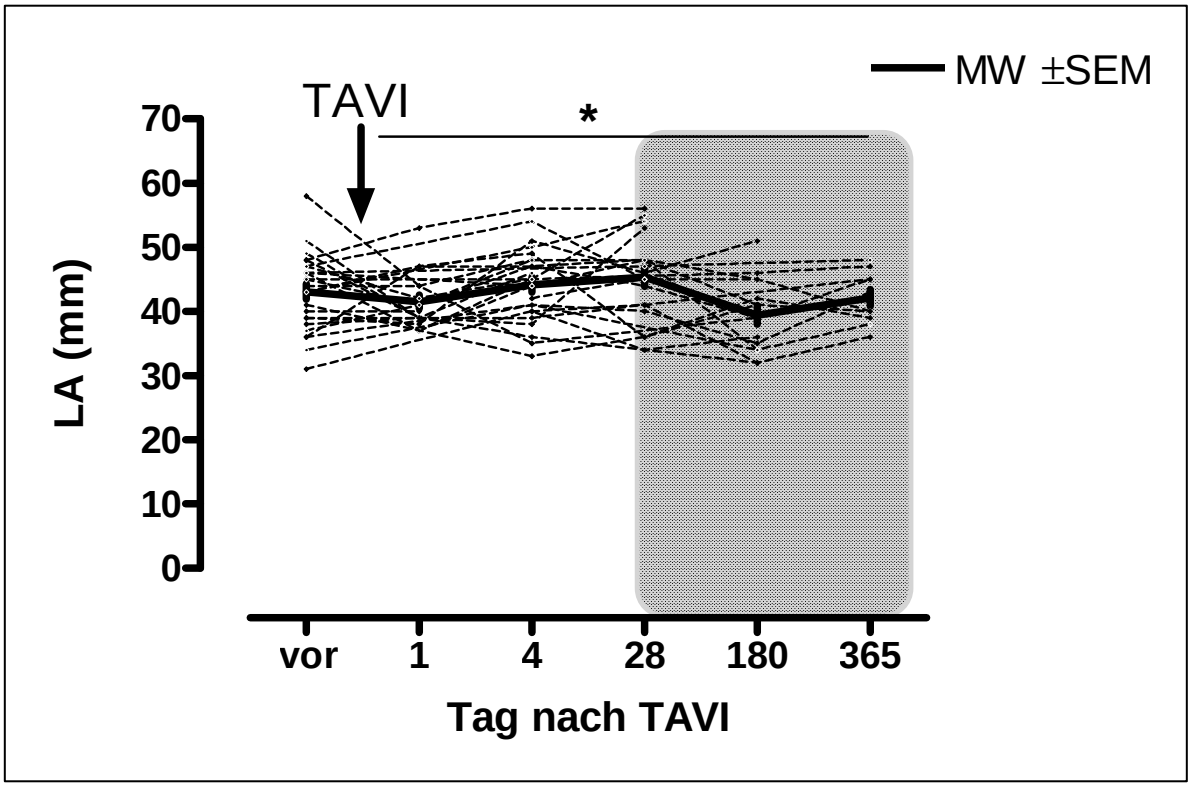
<u>Abbildung 10</u>: Ejektionsfraktion (EF)

Legende:
n=25; MW ±SEM: 58,2 ±1,6 (**vor TAVI**, n=25); MW ±SEM: 60,5 ±3,6 (**365.Tag** nach TAVI, n=10); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,81) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

3.5.2. Strukturelle Veränderungen

Eine strukturelle Veränderung des Herzens wird anhand des Durchmessers des linken und rechten Ventrikels sowie der interventrikulären Septumdicke (IVS) in diastolischer und systolischer Einstellung untersucht. Als zusätzlicher Parameter wird die linksventrikuläre Myokardiale Masse (LVMM) erhoben. Für den linken Vorhof und der in der Diastole gemessenen interventrikulären Septumdicke lassen sich über den Beobachtungszeitraum hinweg signifikante Unterschiede feststellen, bei der LVMM hingegen nicht; siehe Abbildungen 11-13, S. 36-38.

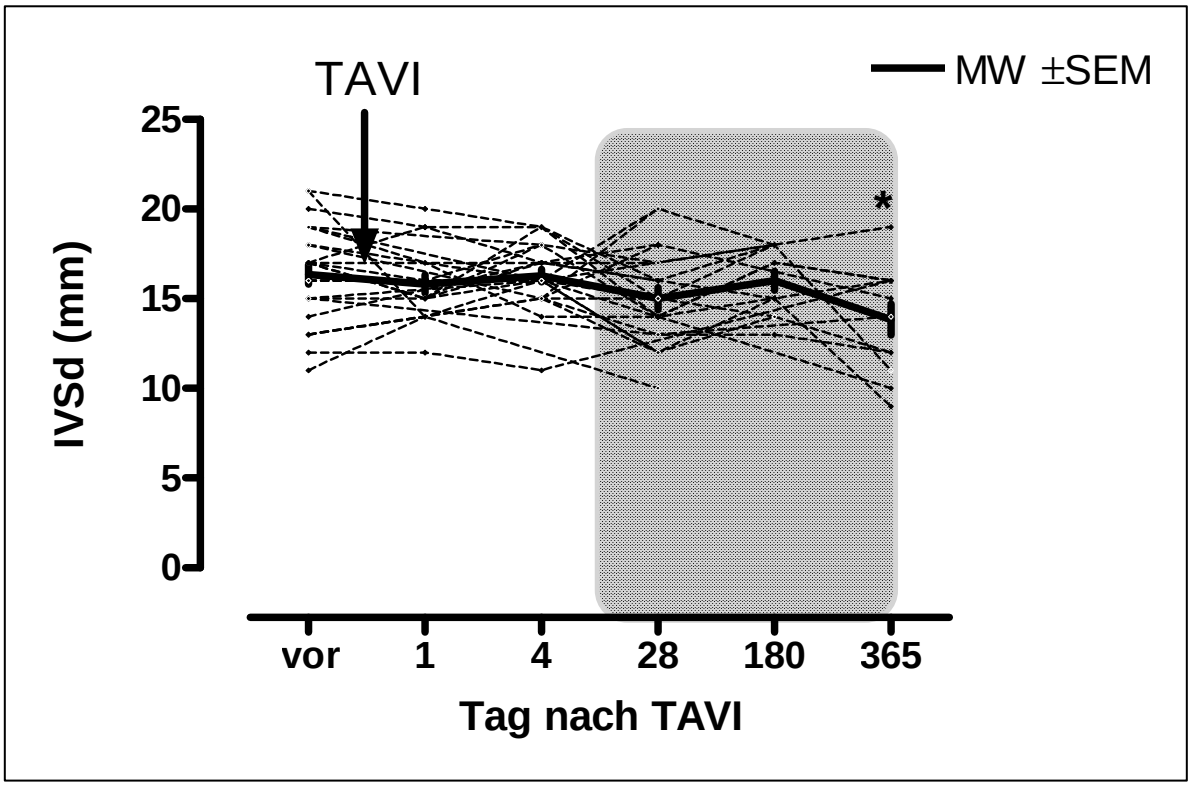
In Abbildung 11 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Größe des linken Vorhofs von initial 43,1±1,2 mm auf 42,1±1,3 mm (p=0,04).



<u>Abbildung 11</u>: Linker Vorhof (LA)

Legende:
n=25; MW ±SEM: 43,1 ±1,2 (**vor TAVI**, n=25); MW ±SEM: 42,1 ±1,3 (**365.Tag** nach TAVI, n=10); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p<0,05) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance), * = p<0,05 im Gesamtverlauf.
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

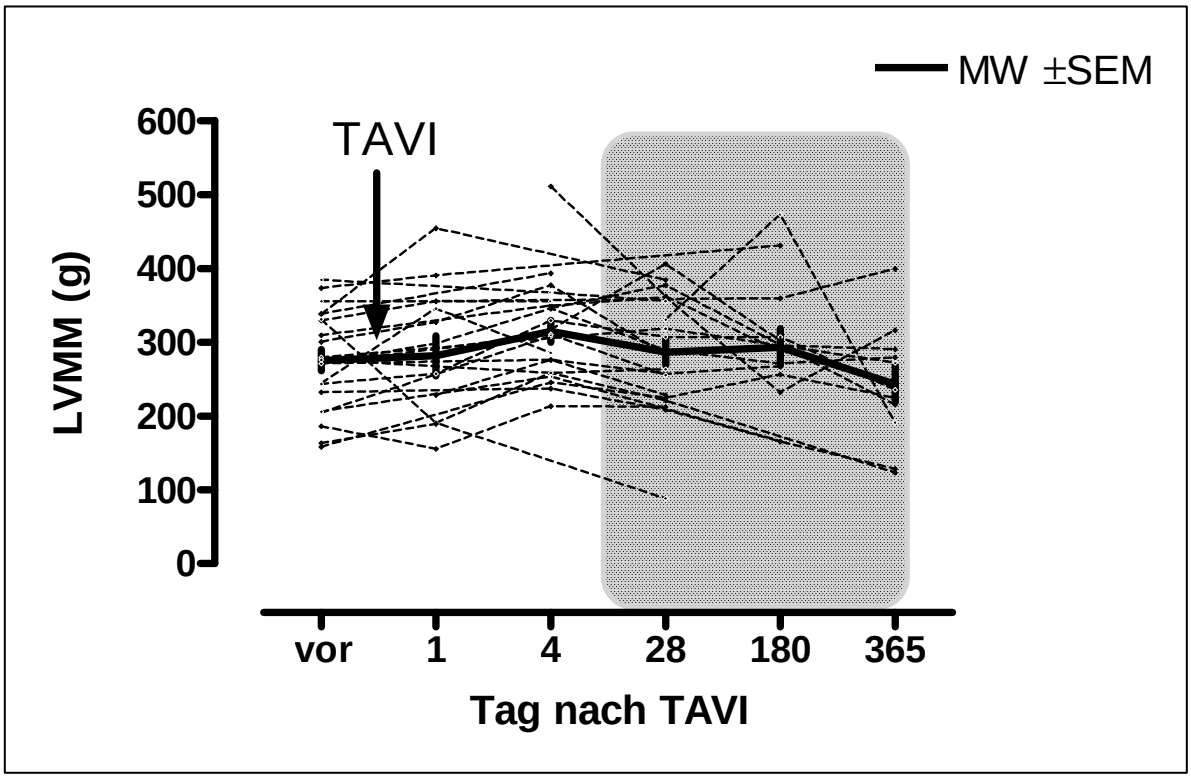
Die enddiastolisch interventrikuläre Septumdicke nimmt innerhalb von 365 Tagen im Mittel von 16,4±0,5 auf 13,8±0,9 mm signifikant ab (p= 0,04); siehe dazu Abbildung 12.



<u>Abbildung 12</u>: Enddiastolisch interventrikuläre Septumdicke (IVSd)

Legende:
n=25; MW ±SEM: 16,4 ±0,5 (**vor TAVI**, n=25); MW ±SEM: 13,8 ±0,9 (**365.Tag** nach TAVI, n=12); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (<0,05) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
* = p<0,05 im Vergleich zu den **vor** Werten (Dunnett's Multiple Comparison Test).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

Dagegen findet sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der LVMM im Verlauf von 365 Tagen; siehe Abbildung 13.



<u>Abbildung 13</u>: Linksventrikuläre Myokardiale Masse (LVMM)

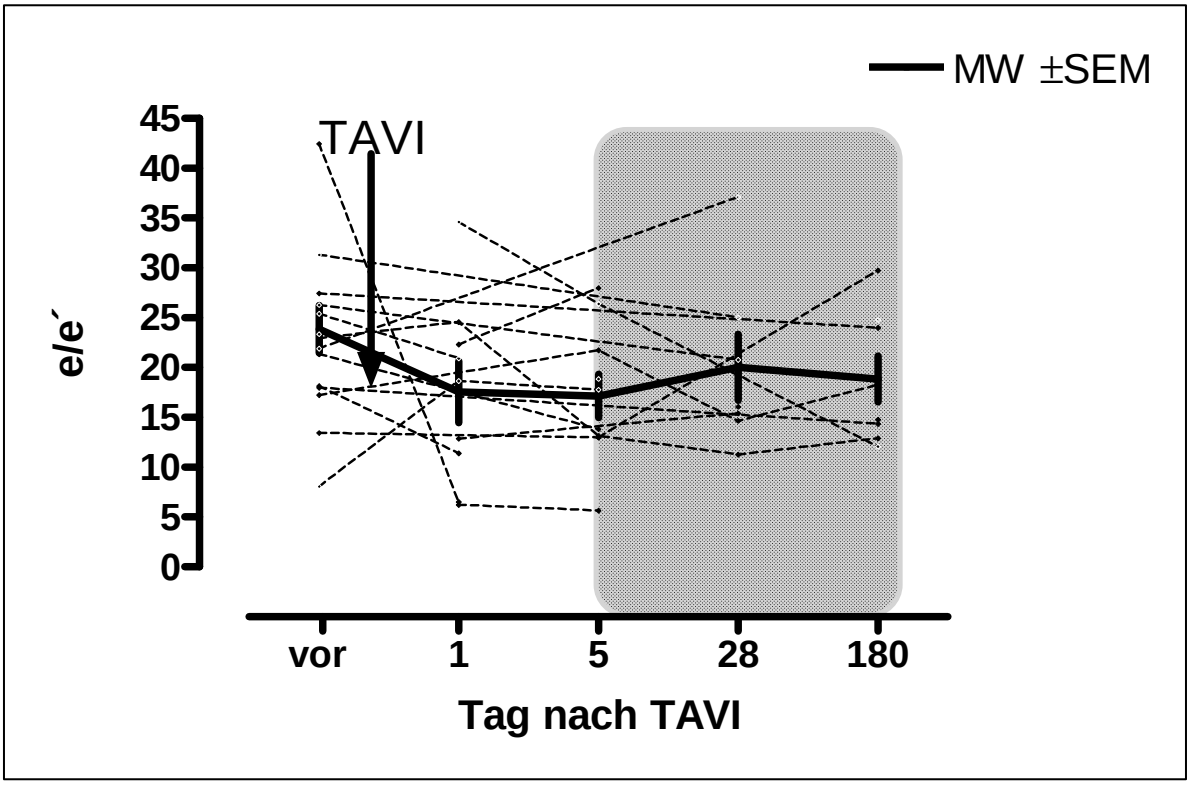
Legende:

n=22; MW±SEM: 275,5 ±14,1 **(vor TAVI**, n=22); MW±SEM: 242,9 ±24,4 (**365.Tag** nach TAVI, n=11); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,4) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).

Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

3.5.3. Diastolische Funktion des linken Ventrikels

Die diastolische Funktion des linken Ventrikels wird mittels e/e´ untersucht. e/e´ ist das Verhältnis zwischen den maximalen Geschwindigkeiten des passiven Mitraleinstromprofils [e, mittels PW-Doppler (PW-E-MK)] und der lateralen und septalen frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit [e´, mittels Tissue Doppler (TD-MK-e-sept+TD-MK-e-lat)]. Über den Beobachtungszeitraum ergeben sich keine signifikanten Änderungen (p=0,3) der diastolischen Funktion; siehe Abbildung 14.



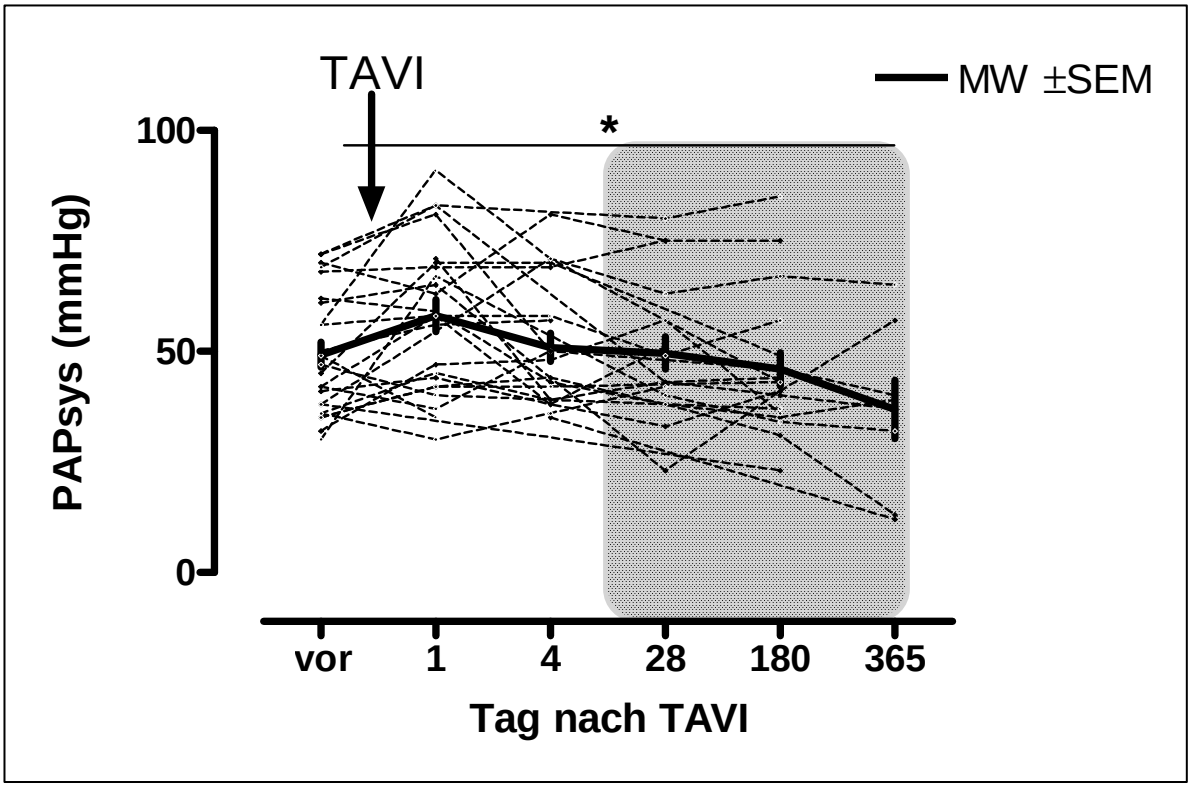
<u>Abbildung 14</u>: Diastolische Dysfunktion linker Ventrikel (e/e´)

Legende:
n=15; MW ±SEM: 23,9 ±2,4 (**vor TAVI**, n=15); MW ±SEM: 18,9 ±2,3 (**365.Tag** nach TAVI, n=8); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,3) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

3.5.4. Rechtsventrikuläre Funktion

Anhand des Diameters des rechten Ventrikels (siehe Abbildung 17, S. 42), des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (PAPsys) (Abbildung 15) sowie mittels der Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) (Abbildung 16, S. 41) lässt sich eine Aussage über die rechtsventrikuläre Funktion machen.

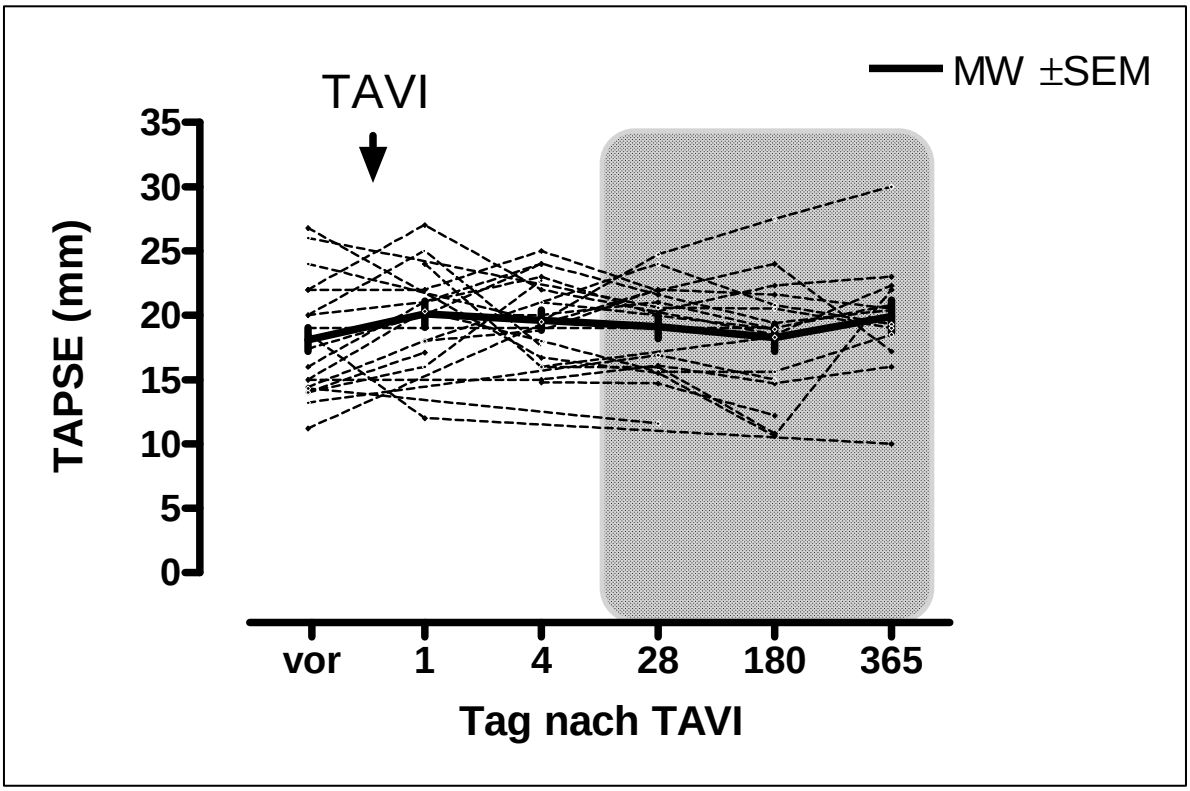
Der PAPsys ändert sich im Beobachtungszeitraum signifikant (p=0,028) von durchschnittlich 49,3±2,9 auf 36,9±6,6 mmHg nach dem 365. Follow Up-Tag; siehe Abbildung 15.



<u>Abbildung 15</u>: Systolischer pulmonalarterieller Druck (PAPsys)

Legende:
n=24; MW ±SEM: 49,3 ±2,9 (**vor TAVI**, n=24); MW ±SEM: 36,9 ±6,6 (**365.Tag** nach TAVI, n=8); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,028) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance), * = p<0,05 im Gesamtverlauf.
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

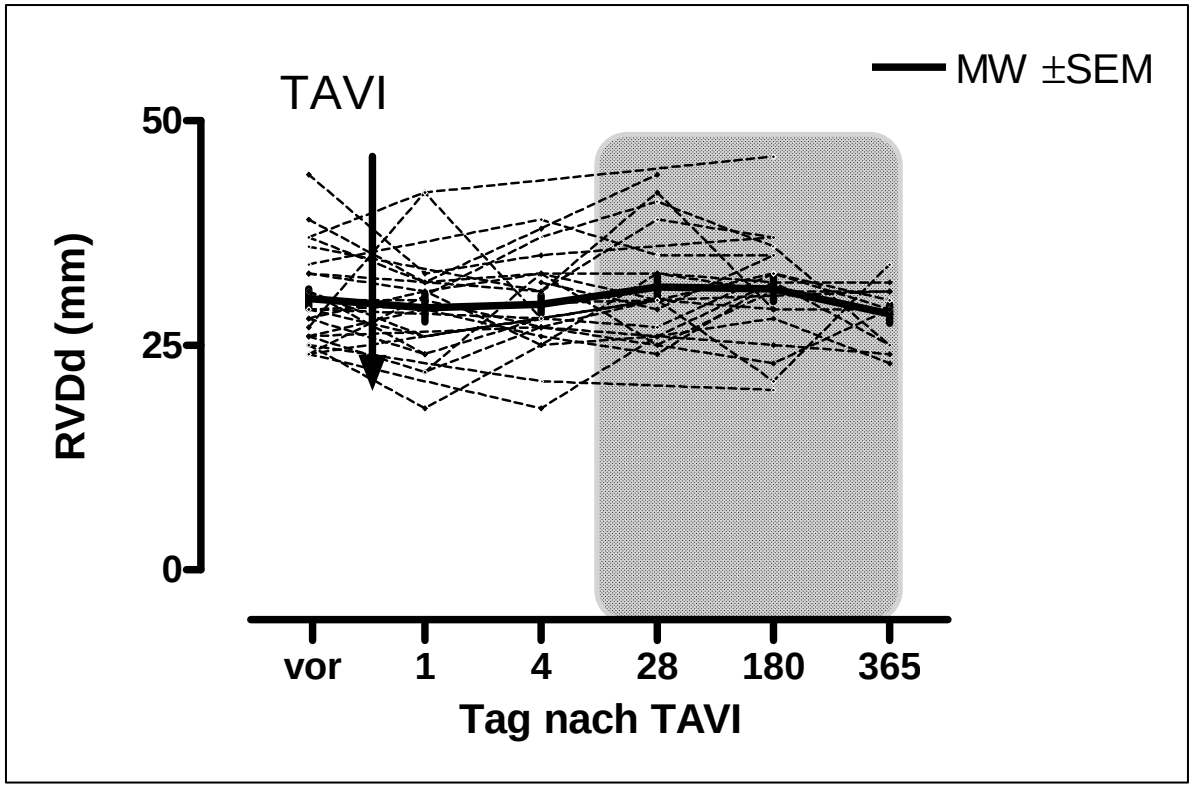
Die TAPSE, welche die Bewegung des Trikuspidalklappenringes in der Systole von basal nach apikal beschreibt, ändert sich nicht signifikant (p=0,6) von durchschnittlich 18,1±0,9 auf 19,9±1,3 mm nach dem 365. Follow Up-Termin; vergleiche dazu Abbildung 16. Definitionsgemäß werden Werte unter 18 mm als pathologisch angesehen.



<u>Abbildung 16</u>: Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)

Legende:
n=22; MW ±SEM: 18,1 ±0,9 **(vor TAVI**, n=22); MW ±SEM: 19,9 ±1,3 (**365.Tag** nach TAVI, n=13); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,58) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

Der enddiastolische rechtsventrikuläre Diameter fällt geringfügig von 30,2±1,1 auf 28,5±1,0 ab, (p=0,6); siehe Abbildung 17.



<u>Abbildung 17</u>: Enddiastolischer rechtsventrikulärer Diameter (RVDd)

Legende:
n=25; MW ±SEM: 30,2 ±1,1 (**vor TAVI**, n=25); MW ±SEM: 28,5 ±1,0 (**365.Tag** nach TAVI, n=12); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,6) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

3.6. Biochemische und neurohumorale Parameter

3.6.1. Myokardiale Schädigung durch die Intervention

Nach der Intervention steigt das Troponin T (TropT) signifikant ($p<0,0001$) an. In Abbildung 18 ist zu erkennen, dass es über 3-5 Tage nach Implantation zu einer anhaltenden Troponin-T Freisetzung kommt, welche dem kinetischen Profil eines Nicht-ST Hebungsinfarktes (NSTEMI) entspricht. Die Unterteilung in 3 Subgruppen des Patientenkollektivs zeigt im Verlauf für Troponin T keinen Hinweis auf Unterschiede hinsichtlich der Mortalität (Mortalität 30 Tage vs. Überleben; Mortalität ≤365 Tage vs. Überleben); siehe Abbildung 19, S. 44.

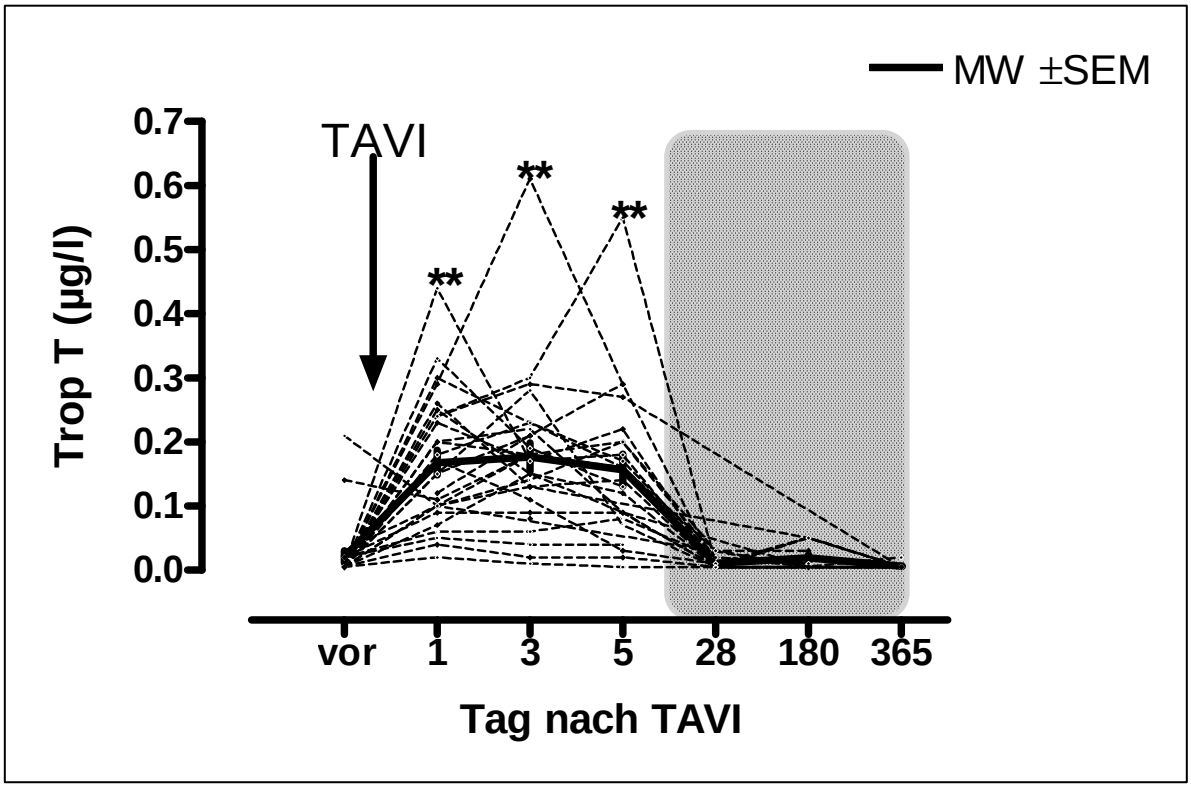


Abbildung 18: Troponin T (TropT)

Legende:
n=26; MW ±SEM: 0,02 ±0,01 (**vor TAVI**, n=26); MW ±SEM: 0,006 ±0,001 (**365.Tag** nach TAVI, n=13); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede ($p<0,0001$) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
** = $p<0,01$ im Vergleich zu den **vor** Werten (Dunnett's Multiple Comparison Test).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

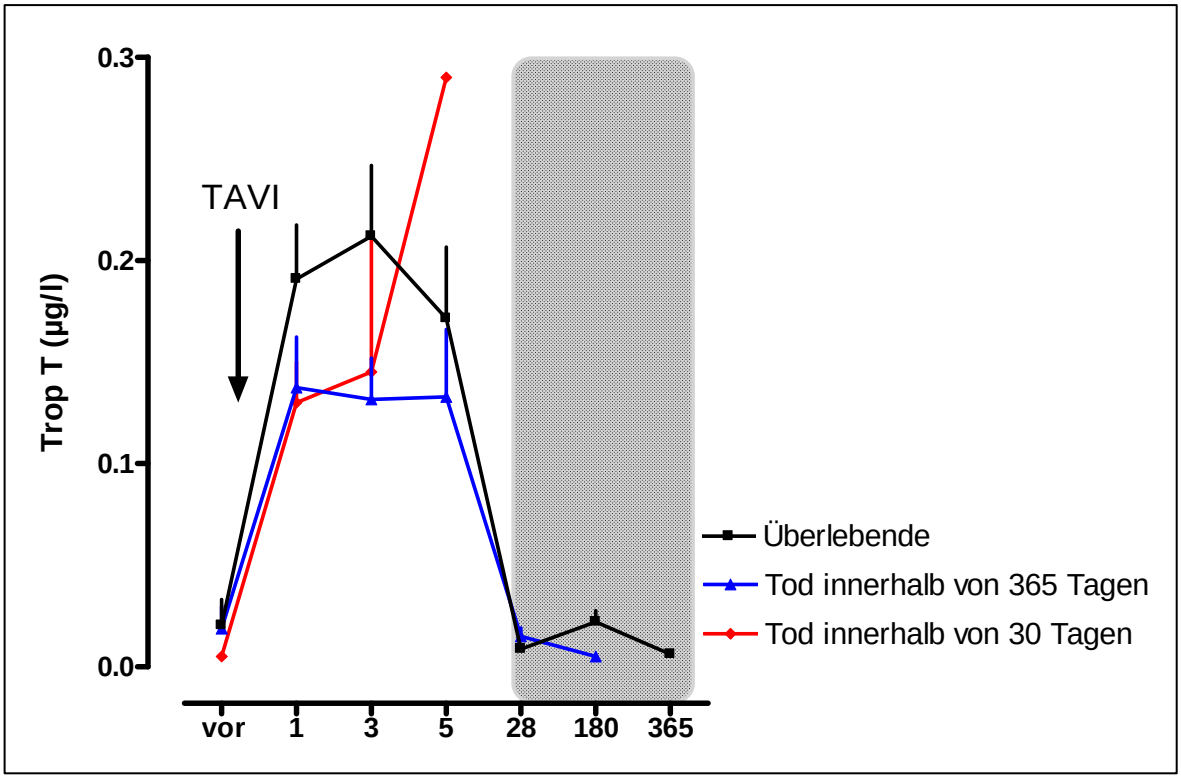
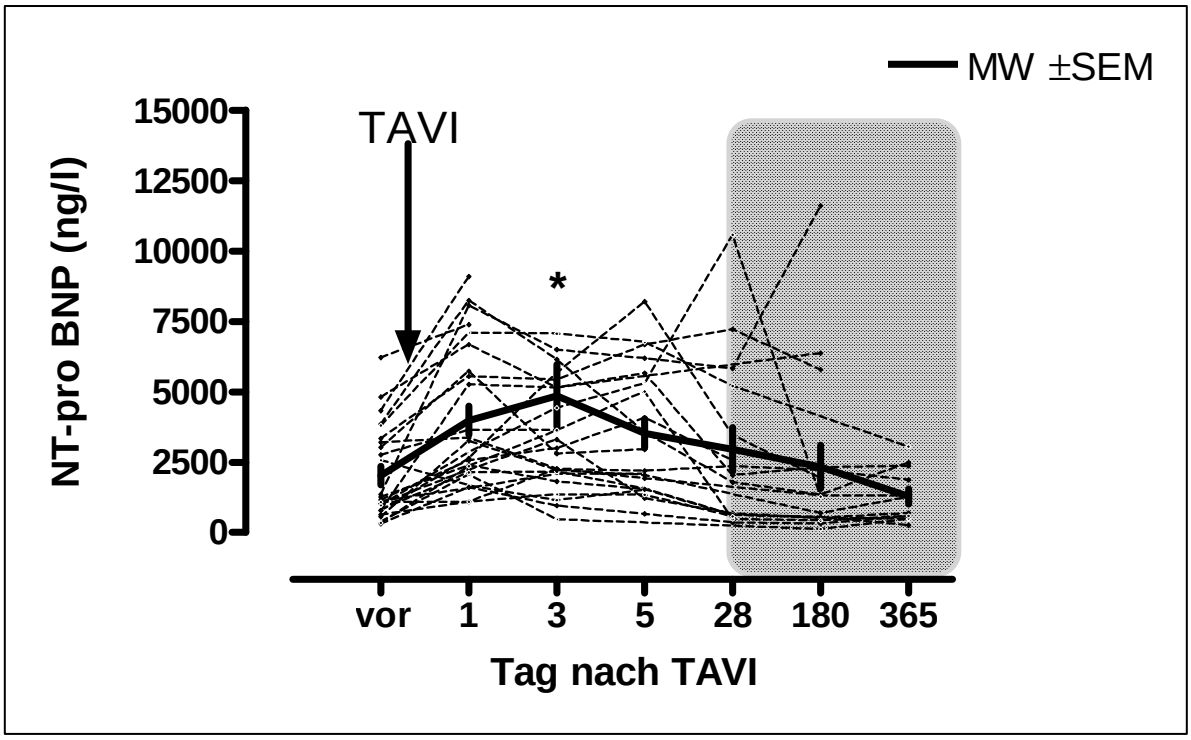


Abbildung 19: Troponin T (TropT)

Legende:--- n=2, --- n=12, --- n=16
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

3.6.2. Herzinsuffizienzmarker

Der durchschnittliche Wert für den Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP (N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid) beträgt vor der Intervention 2018,7±328,7 ng/l; nur 10% der Patienten hatten dabei einen Wert unter der Normgrenze (<526 ng/l). 365 Tage nach TAVI beträgt die Plasma-konzentration des NT-proBNP 1282,2±271,2 ng/l (p=0,01); siehe Abbildung 20.

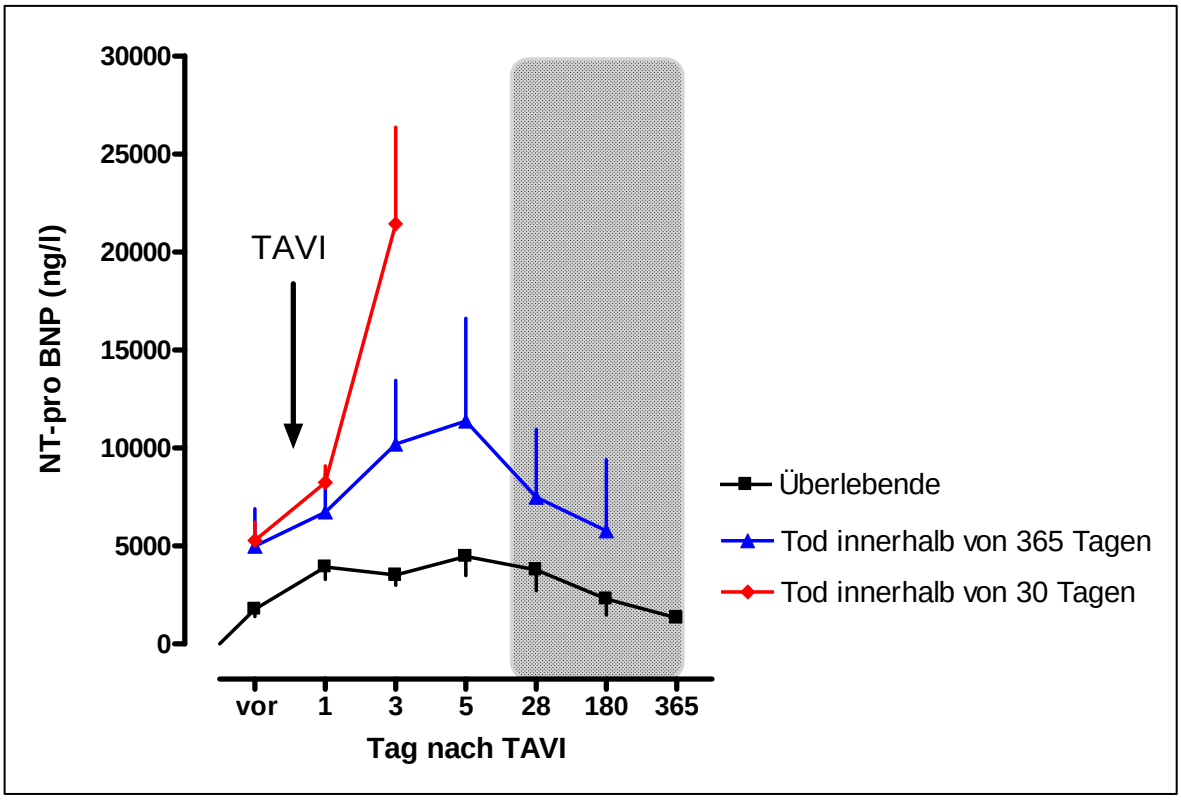


<u>Abbildung 20</u>: N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP)

Legende:
n=24; MW ±SEM: 2018,7 ±328,7 **(vor TAVI**, n=25); MW ±SEM: 1282,2 ±271,2 (**365.Tag** nach TAVI, n=12); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,01) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
* = p<0,05 im Vergleich zu den **vor** Werten (Dunnett's Multiple Comparison Test).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

Die folgenden Abbildungen 21, 23, 25, 27, 29, zeigen eine Aufschlüsselung der Biomarker nach deren Plasmaspiegeln und bestimmten Gruppen in Hinblick auf die Frühmortalität und das Überleben. Es existieren 3 Gruppen. In die rot markierte Gruppe werden die Patienten aufgenommen, die innerhalb von 30 Tagen nach TAVI verstorben sind (n=2). Die blau markierte Gruppe zeigt Patienten, die innerhalb von 365 Tagen verstoben sind, (n=12) und die schwarz markierte Gruppe zeigt die nach einem Jahr noch lebenden Patienten, (n=16).

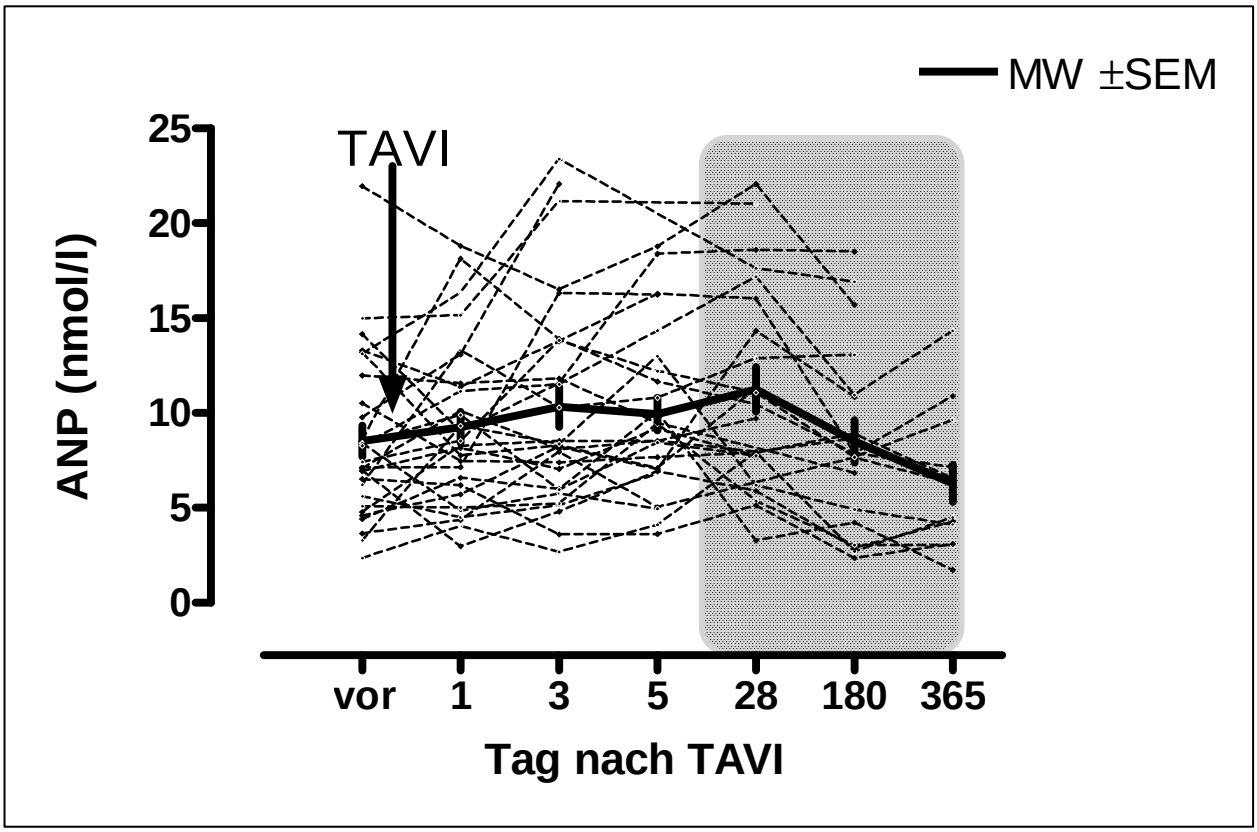
Hinsichtlich der Mortalität im Verlauf finden sich Hinweise auf Unterschiede für NT-pro BNP im Patientenkollektiv, (Mortalität 30 Tage vs. Überleben; Mortalität ≤365 Tage vs. Überleben); siehe Abbildung 21.



<u>Abbildung 21</u>: N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP)

Legende:--- n=2, --- n=12, --- n=16
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) gibt Aufschluss über die atriale Wandspannung und lässt eine Aussage über das intravasale Volumen zu. In unserem Patientenkollektiv sinkt der ANP Wert statistisch nicht signifikant (p=0,07) tendenziell von 8,5±0,8 auf 6,3±1,0 nmol/l ab; siehe Abbildung 22.



<u>Abbildung 22</u>: Atriales natriuretisches Peptid (ANP)

Legende:
n=28; MW ±SEM: 8,5 ±0,8 (**vor TAVI**, n=28); MW ±SEM: 6,3 ±1,0 (**365.Tag** nach TAVI, n=13); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,07) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

Hinsichtlich der Mortalität im Verlauf finden sich Hinweise auf Unterschiede für ANP im Patientenkollektiv (Mortalität 30 Tage vs. Überleben; Mortalität ≤365 Tage vs. Überleben); siehe die folgende Abbildung 23.

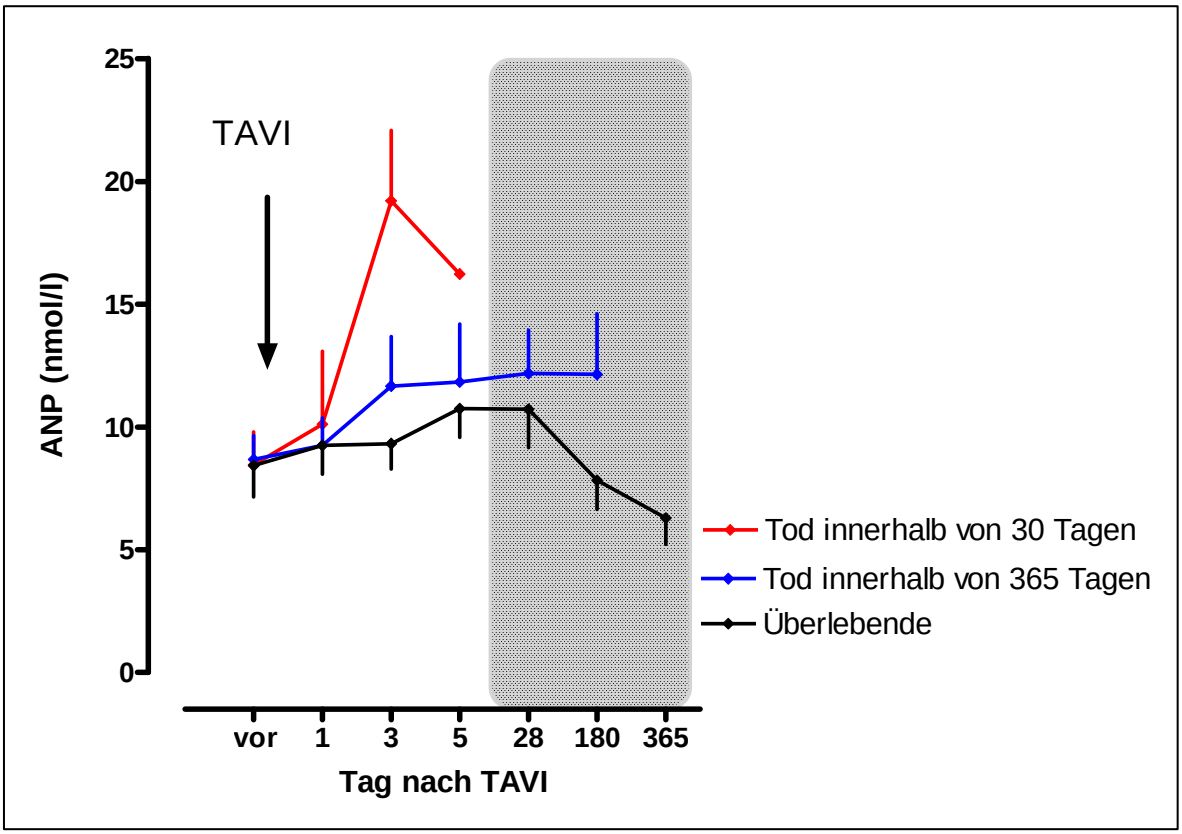


Abbildung 23: Atriales natriuretisches Peptid (ANP)

Legende:
--- n=2, --- n=12, --- n=16
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

Die Hormone Endothelin, Vasopressin und die Katecholamine (hier Noradrenalin) stimulieren u.a. auch die Freisetzung von ANP und NT-proBNP. Siehe dazu die folgenden Abbildungen 24-29 und Tabelle 8 (S. 52).

Die Unterteilung in 3 Subgruppen des Patientenkollektivs zeigt im Verlauf für Noradrenalin und Endothelin keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität (Mortalität 30 Tage vs. Überleben; Mortalität ≤365 Tage vs. Überleben); siehe Abbildung 25 und 27.
Abbildung 24 und 26 zeigen den Verlauf von Endothelin und Noradrenalin über 365 Tage.

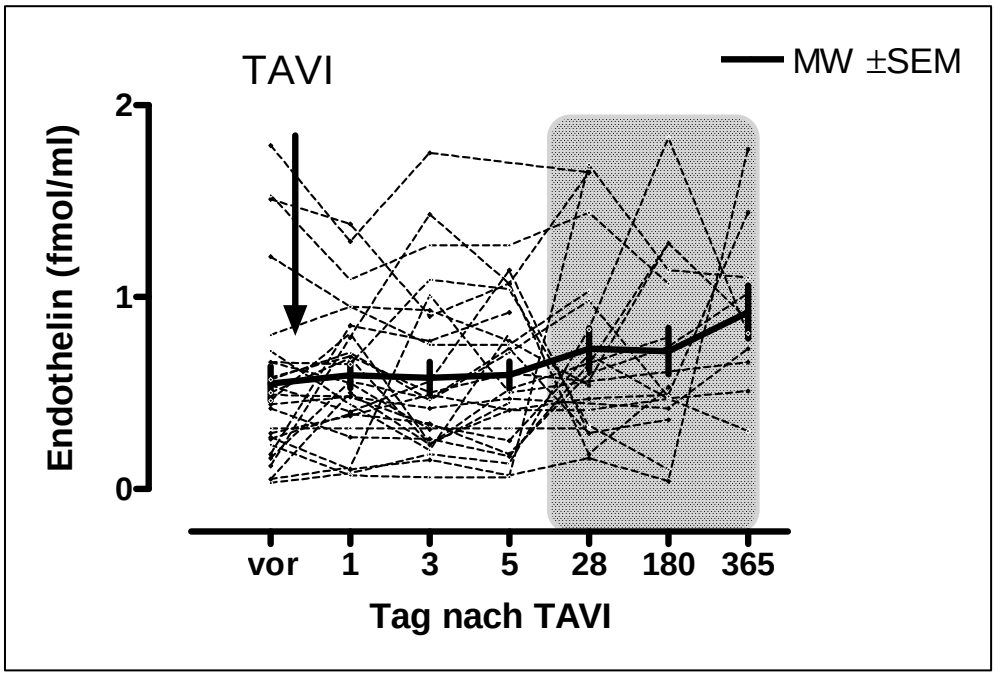


Abbildung 24: Endothelin

Legende:
n=27; MW ±SEM: 0,6 ±0,1 (**vor TAVI**, n=27); MW ±SEM: 0,9 ±0,1 (**365.Tag** nach TAVI, n=10);
getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,2) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

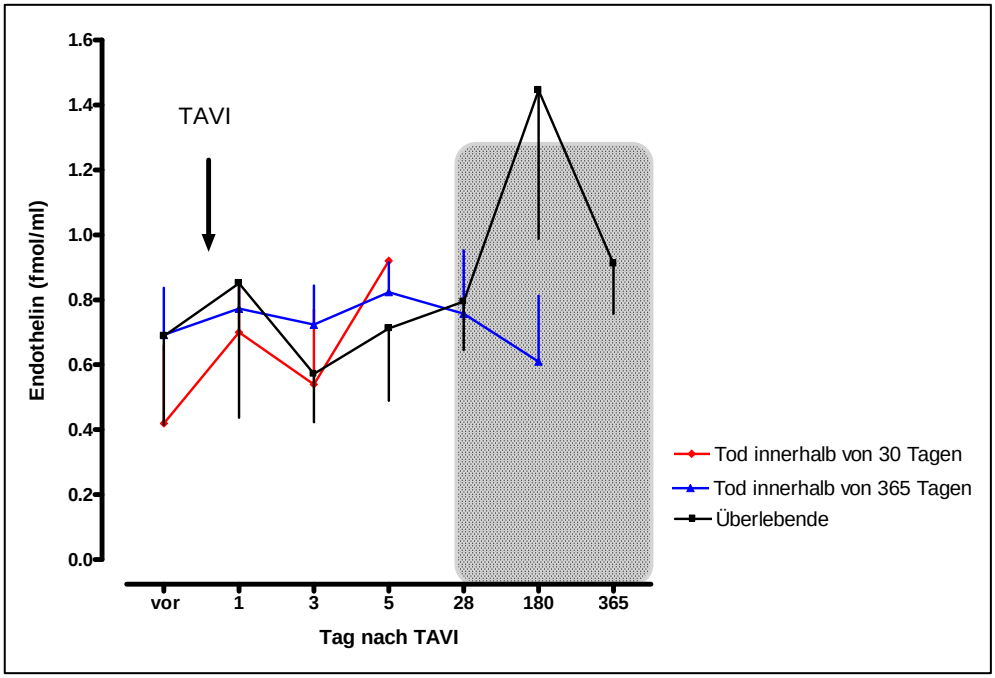


Abbildung 25: Endothelin

Legende:
--- n=2, --- n=12, --- n=16
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

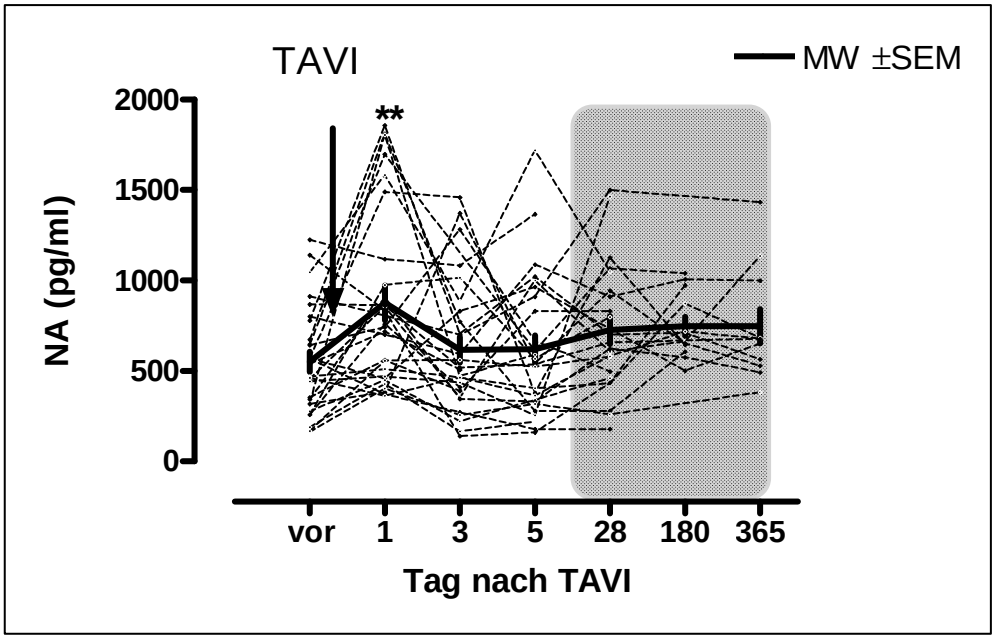


Abbildung 26: Noradrenalin (NA)

Legende:
n=28; MW ±SEM: 551,7 ±55,5 (**vor TAVI**, n=28); MW ±SEM: 747,5 ±94,8 (**365.Tag** nach TAVI, n=11); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p<0,05) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
** = p<0,01 im Vergleich zu den **vor** Werten (Dunnett's Multiple Comparison Test).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

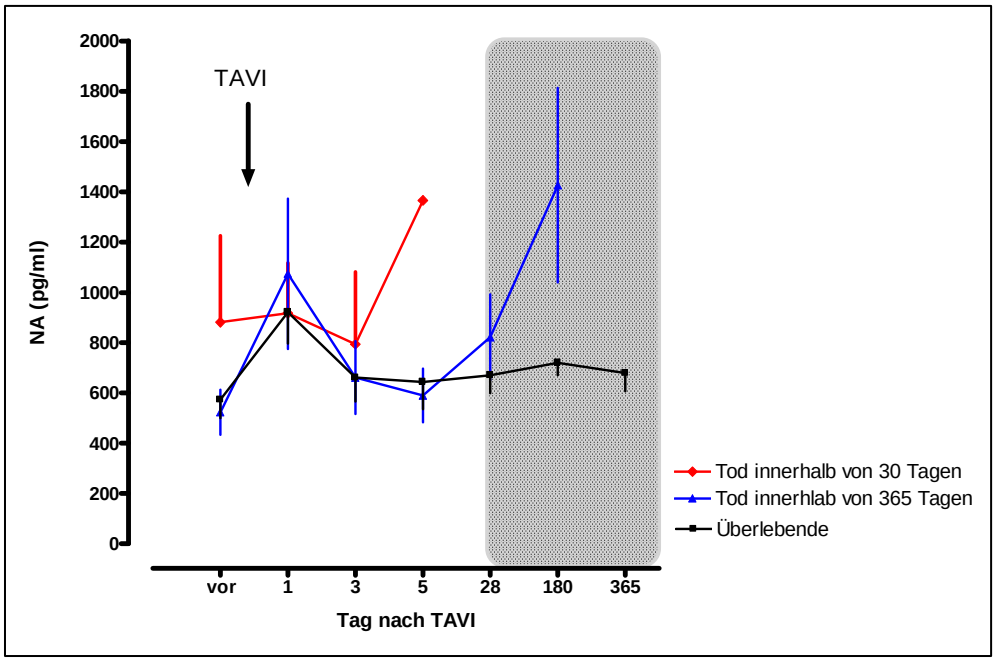
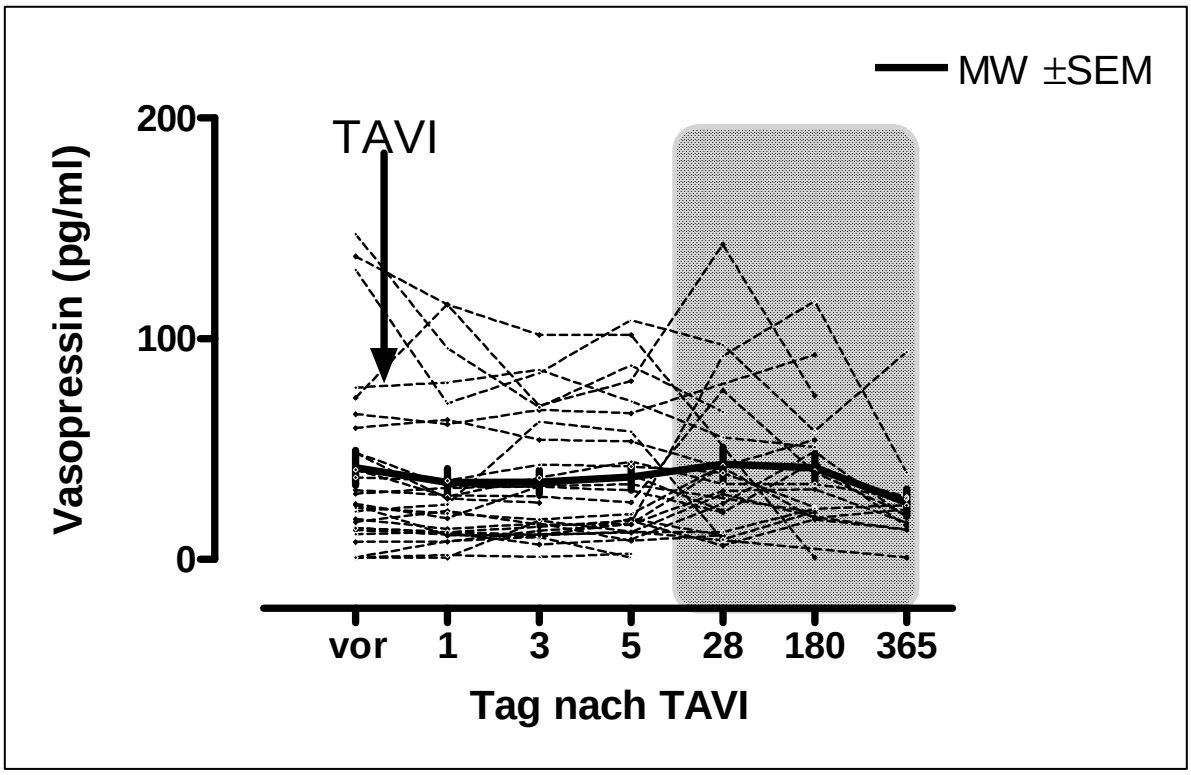


Abbildung 27: Noradrenalin (NA)

Legende:
--- n=2, --- n=12, --- n=16
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

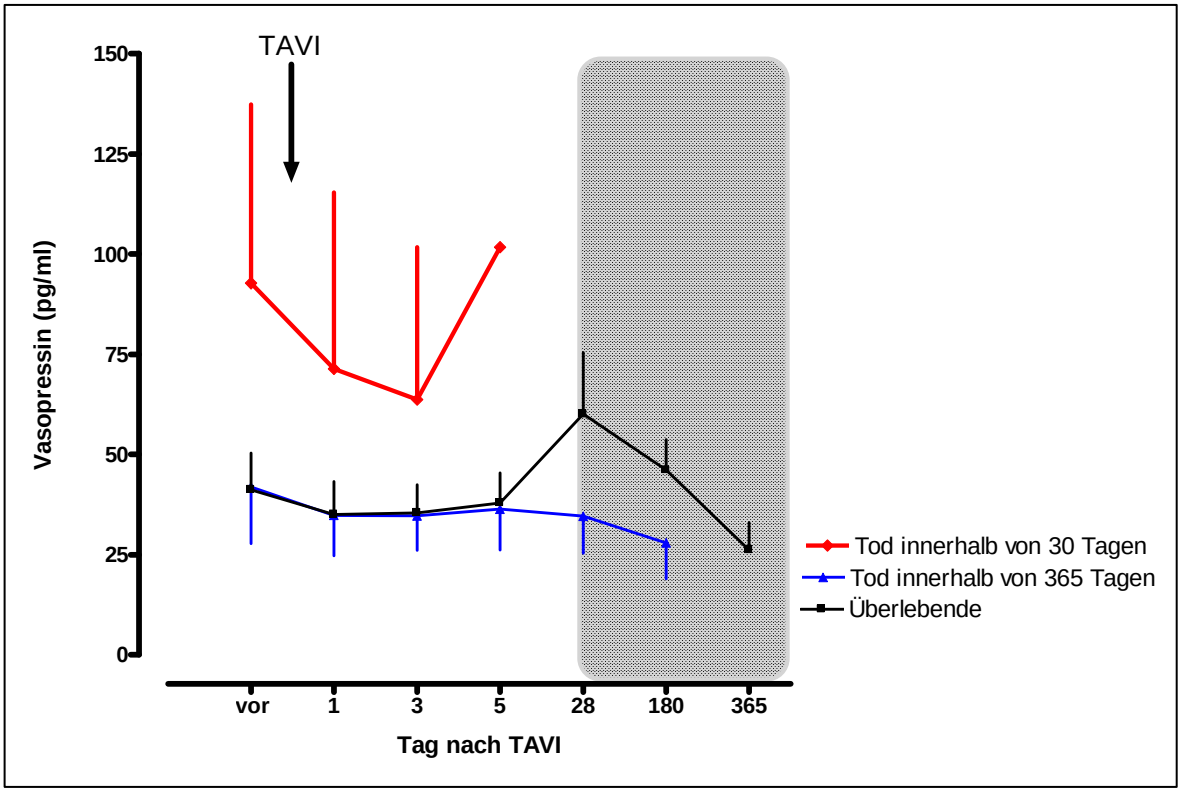
Die Plasmakonzentration des Vasopressins sinkt nur tendenziell von durchschnittlich 43,6±8,8 auf 25,8±6,2 pg/ml (p=0,8) nach 365 Tagen ab; siehe Abbildung 28.



<u>Abbildung 28</u>: Vasopressin

Legende:
n=20; MW ±SEM: 43,6 ±8,8 (**vor TAVI**, n=20); MW ±SEM: 25,8 ±6,2 (**365.Tag** nach TAVI, n=18);
getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,8) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

Hinsichtlich der Mortalität im Verlauf finden sich für Vasopressin Hinweise auf Unterschiede im Patientenkollektiv (Mortalität 30 Tage vs. Überleben; Mortalität ≤365 Tage vs. Überleben); siehe Abbildung 29.



<u>Abbildung 29</u>: Vasopressin

Legende:
--- n=2, --- n=12, --- n=16
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

<u>Tabelle 8:</u> Verlauf der Biomarker im Zeitraum von 365 Tagen

Biomarker stationär	vor TAVI	1 Tag nach TAVI	3 Tage nach TAVI	5 Tage nach TAVI
Endothelin, (fmol/ml)	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1
Noradrenalin, (pg/ml)	551,8±55,5	876,4±95,9	617,5±70,2	621,5±76,5

Biomarker ambulant	28 Tage nach TAVI	180 Tage nach TAVI	365 Tage nach TAVI	p-Wert (über 365 Tage)
Endothelin, (fmol/ml)	0,7±0,1	0,7±0,1	0,9±0,1	0,2
Noradrenalin, (pg/ml)	726,1±76,5	746,9±52,1	747,5±94,8	<0,05

3.6.3. Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Die Veränderungen der einzelnen Plasmahormone des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und auch die Aktivität des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) sind in Tabelle 9 gelistet.

Tabelle 9: Verlauf der Biomarker im Zeitraum von 365 Tagen

Biomarker stationär	**vor TAVI**	**1 Tag nach TAVI**	**3 Tage nach TAVI**	**5 Tage nach TAVI**
Angiotensin II, (pmol/l)	21,2±2,3	21,1±2,4	19,4±2,9	17,6±2,8
Aldosteron, (ng/l)	63,2±14, 7	41,6±7,9	26,6±7,1	15,0±4,9
Renin, (ng/l)	11,5±1,6	16,0±2,0	25,6±5,2	16,0±4,4
ACE, (U/l)	16,6±2,9	12,7±2,5	13,5±2,4	9,0±2,1

Biomarker ambulant	**28 Tage nach TAVI**	**180 Tage nach TAVI**	**365 Tage nach TAVI**
Angiotensin II, (pmol/l)	21,9±3,0	23,8±3,1	28,4±8,6
Aldosteron, (ng/l)	51,9±9,4	60,8±10,2	55,0±8,4
Renin, (ng/l)	18,9±3,8	34,3±7,6	32,4±7,9
ACE, (U/l)	14,4±4,1	12,5±3,8	12,6±3,9

Anzumerken ist, dass sich zwischen ambulanten (≥ 28. Tag) und stationären Bedingungen (vor Tag 5) unterschiedliche Plasmaspiegel für Renin, Aldosteron und ACE-Aktivität finden, was in der späteren Diskussion weiter abgehandelt wird. Innerhalb der stationären Bedingungen finden sich statistisch signifikante Unterschiede für Aldosteron und Renin ($p<0,0001$), für Angiotensin II und ACE finden sich hingegen keine Unterschiede im stationären Verlauf; siehe Abbildungen 30-33, S. 54-55.

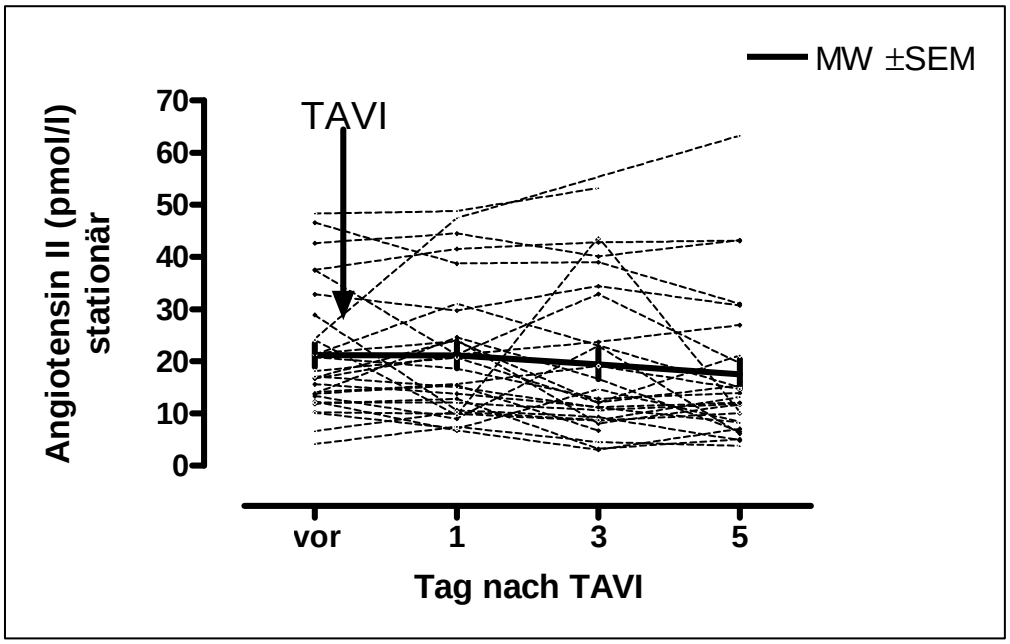


Abbildung 30: Angiotensin II, stationär

Legende:
n=28; MW ±SEM: 21,2 ±2,3 (**vor TAVI**, n=28); MW ±SEM: 17,6 ±2,8 (**5.Tag** nach TAVI, n=26);
getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,7) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).

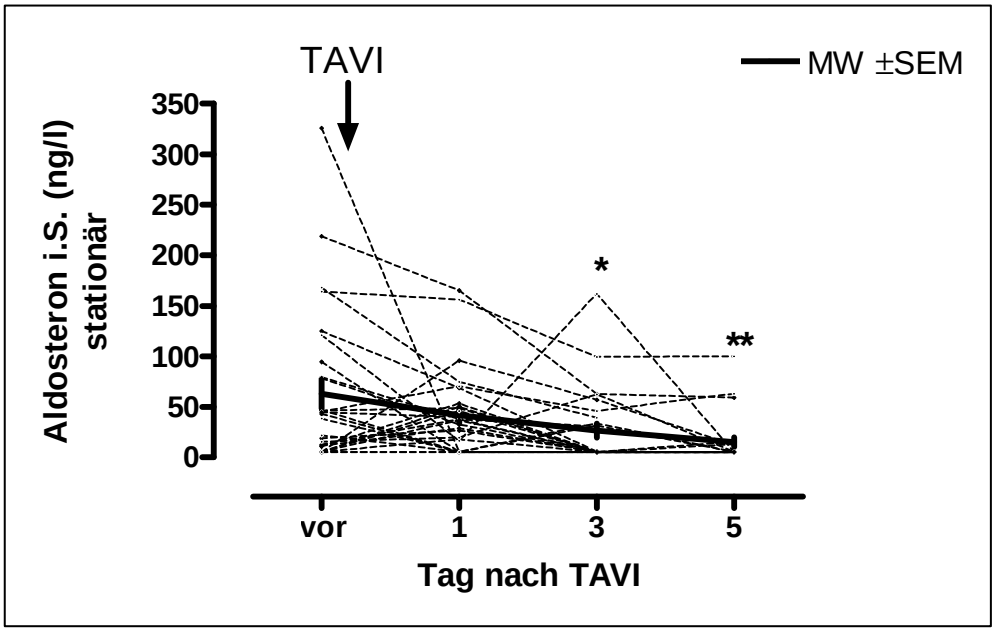
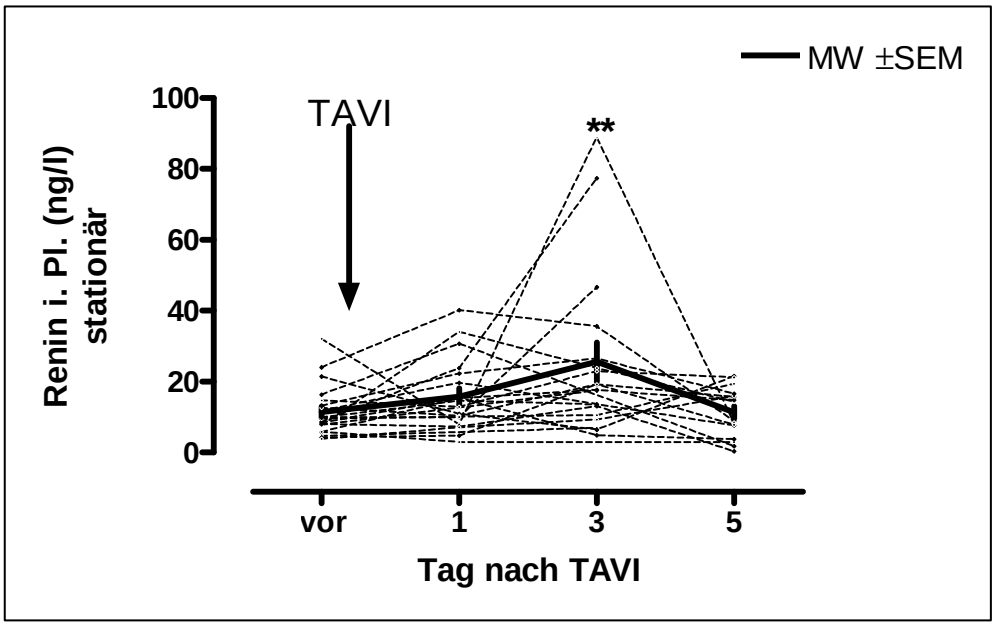


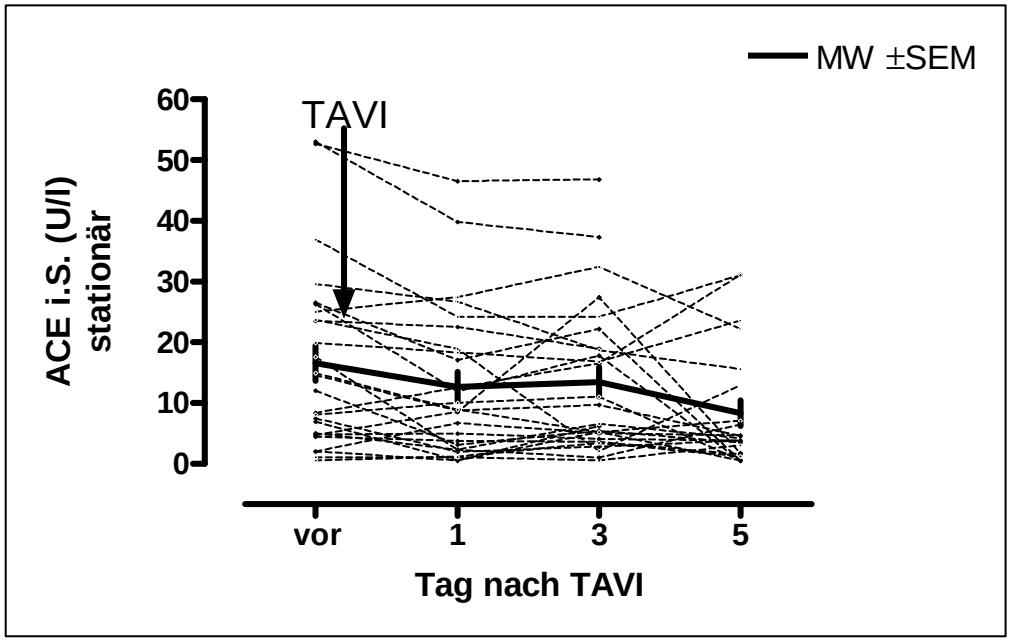
Abbildung 31: Aldosteron im Serum, stationär

Legende:
n=28; MW ±SEM: 63,2 ±14,7 (**vor TAVI**, n=28); MW ±SEM: 15,0 ±4,9 (**5.Tag** nach TAVI, n=24);
getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p<0,0001) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
** = p<0,01 , * = p<0,05 im Vergleich zu den **vor** Werten (Dunnett's Multiple Comparison Test).



<u>Abbildung 32</u>: Renin im Plasma, stationär

Legende:
n=21; MW ±SEM: 11,5 ±1,5 (**vor TAVI**, n=21); MW ±SEM: 11,3 ±1,7 (**5.Tag** nach TAVI, n=16);
getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p<0,0001) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
** = p<0,01 im Vergleich zu den **vor** Werten (Dunnett's Multiple Comparison Test).

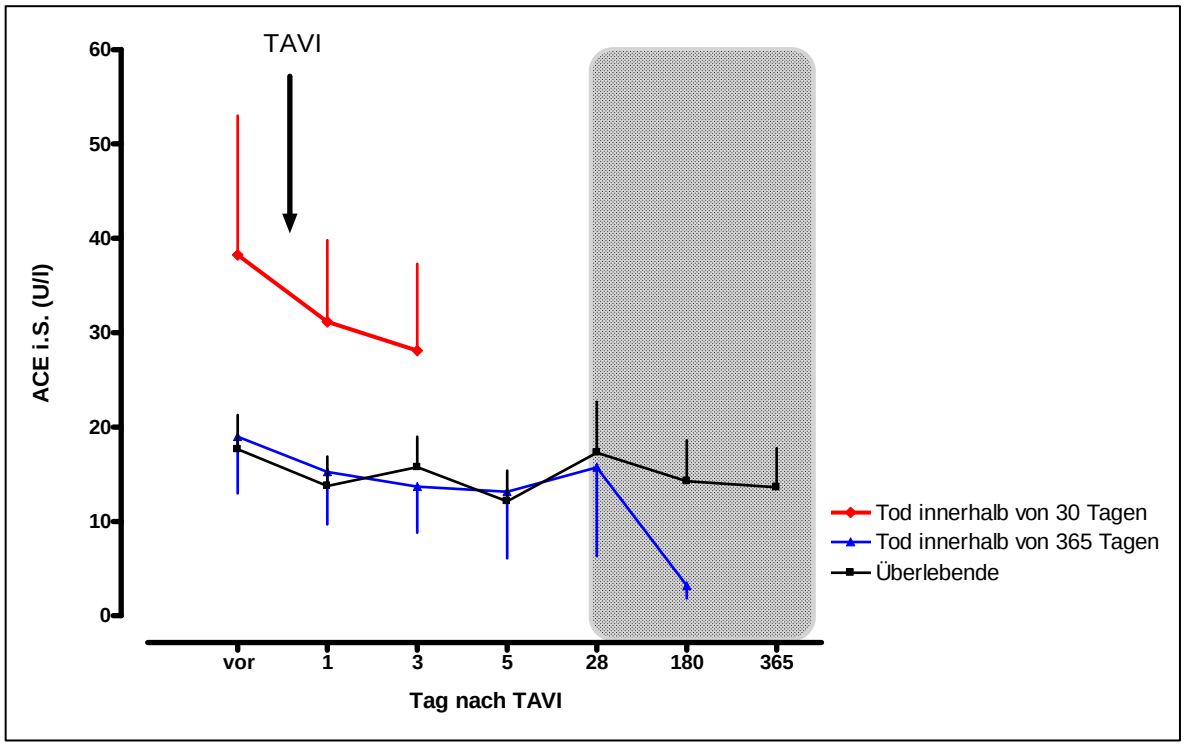


<u>Abbildung 33</u>: Angiotensin Converting Enzyme (ACE) im Serum, stationär

Legende:
n=26; MW ±SEM: 16,6 ±2,9 (**vor TAVI**, n=26); MW ±SEM: 8,4 ±2,1 (**5.Tag** nach TAVI, n=22);
getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,2) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).

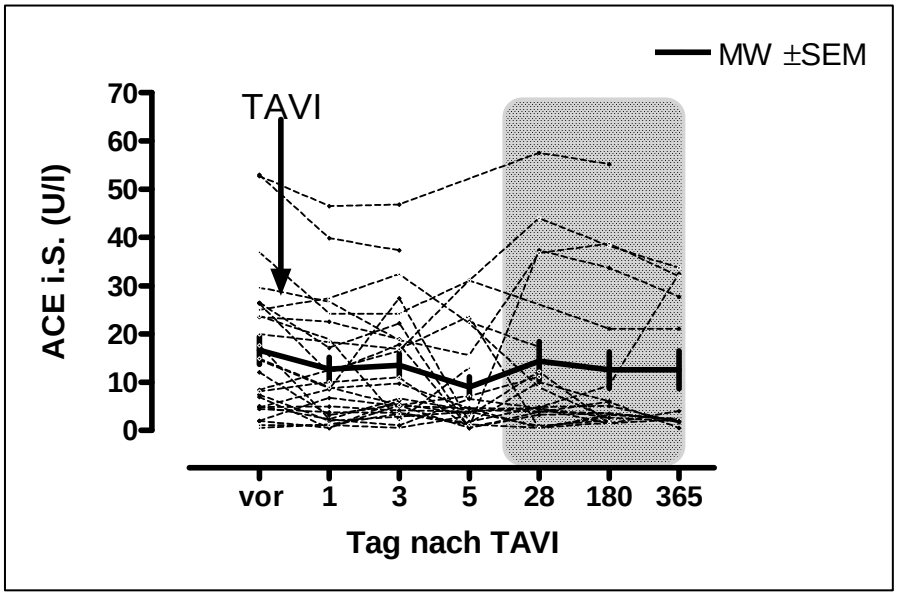
Die Frühmortalität und das Überleben werden wie auch in den vorigen Kapiteln in 3 unterschiedlich farblich markierte Gruppen aufgeteilt. In die rot markierte Gruppe werden die Patienten aufgenommen, die innerhalb von 30 Tagen nach TAVI verstorben sind (n=2). Die blau markierte Gruppe zeigt Patienten, die innerhalb von 365 Tagen verstorben sind, (n=12) und die schwarz markierte Gruppe zeigt die nach einem Jahr noch lebenden Patienten (n=16).

Die Messwerte für das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) ändern sich im Beobachtungszeitraum nicht signifikant. ACE verändert sich von durchschnittlich 16,6±2,9 auf 12,6±3,9 U/l (p=0,7). Lediglich für die ACE-Aktivität ist zu erkennen, dass die rot markierte Gruppe („Tod innerhalb von 30 Tagen“) eine initial höhere Plasmakonzentration aufweist als die restlichen beiden Gruppen (siehe dazu folgende Abbildung 34). Abbildung 35 zeigt den Verlauf der ACE Plasmakonzentration über 365 Tage.
Für Angiotensin II, Renin und Aldosteron zeigt sich keine Separation der Kurven hinsichtlich der Mortalität (diese Abbildungen werden hier nicht dargestellt).



<u>Abbildung 34</u>: Angiotensin Converting Enzyme (ACE) im Serum

Legende:
--- n=2, --- n=12, --- n=16
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.



<u>Abbildung 35</u>: Angiotensin Converting Enzyme (ACE) im Serum

Legende:
n=26; MW ±SEM: 16,60 ±2,87 (**vor TAVI**, n=26), MW ±SEM: 12,60 ±3,92 **(365.Tag** nach TAVI, n=13); getestet werden statistisch signifikante Unterschiede (p=0,68) zu den präinterventionellen Daten (ANOVA one-way analysis of variance).
Die grau unterlegte Fläche gibt den ambulanten Zeitraum der Follow Up-Untersuchungen an.

3.7. Veränderungen der funktionellen Kapazität (NYHA) nach TAVI

Die über den Beobachtungszeitraum erfassten Veränderungen der NYHA-Klassifikationen (New York Heart Association) sind in Abbildung 36 zu erkennen.

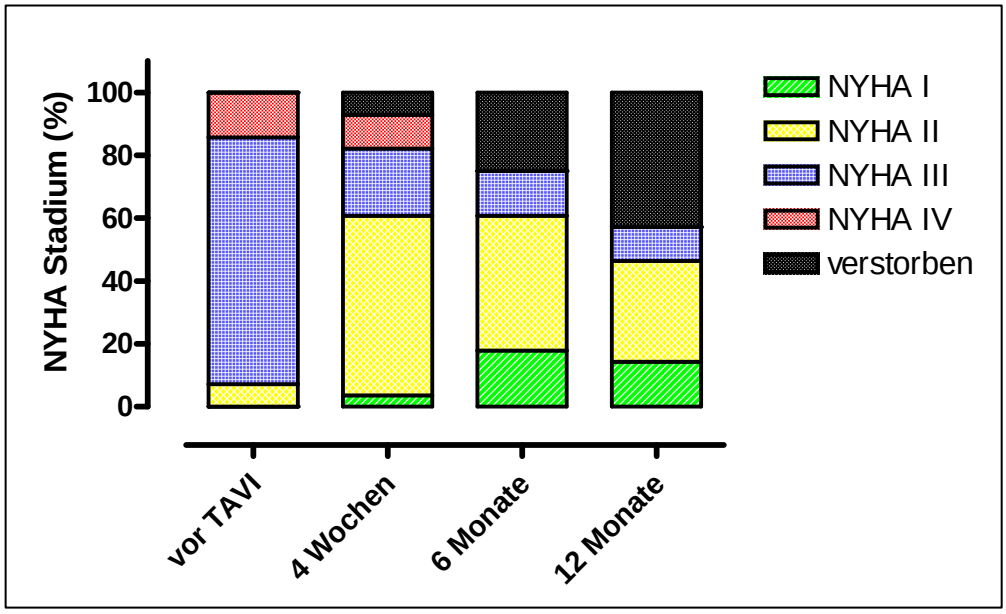


Abbildung 36: Vergleich der NYHA Klassifikation über 365 Tage

Vor der TAVI befinden sich von den 28 Patienten **93%** (26 Patienten) im NYHA Stadium **III+IV**. **Nach** TAVI findet sich bei den Überlebenden eine Verbesserung der funktionellen Kapazität mit Verschiebung von NYHA Stadium **III+IV** in NYHA Stadium **I+II** nach 4 Wochen in **65%** der Fälle, nach 6 Monaten in **81 %** der Fälle (17 von 26 bzw. 17 von 21 Patienten) und nach 12 Monaten in **81%** der Fälle (13 von 16 Patienten).

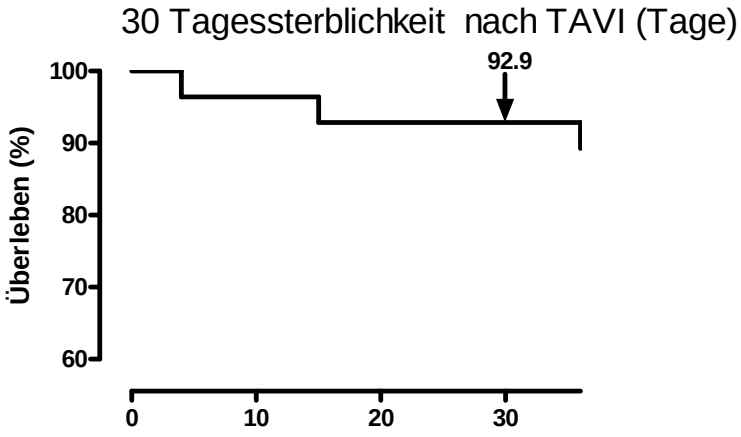
3.8. Überlebensrate des Patientenkollektivs nach TAVI

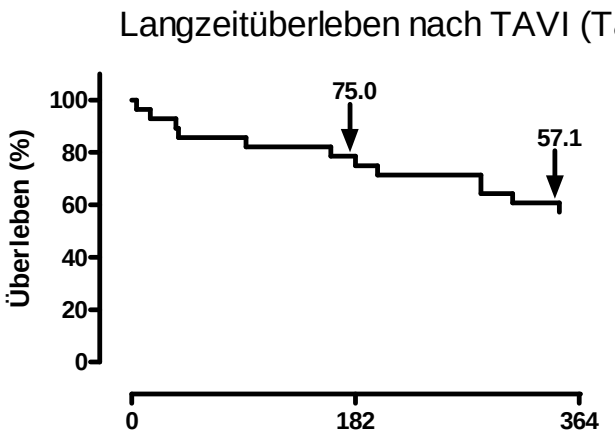
Anhand der Überlebensrate des Patientenkollektivs über den Zeitraum von 4 Jahren lässt sich eine gewisse Aussage über den Erfolg der Intervention machen. Deshalb ist in Tabelle 10 und in Abbildung 37 (S. 60) die Zahl der an im Voraus festgelegten Zeitpunkten noch lebenden Patienten dargestellt.

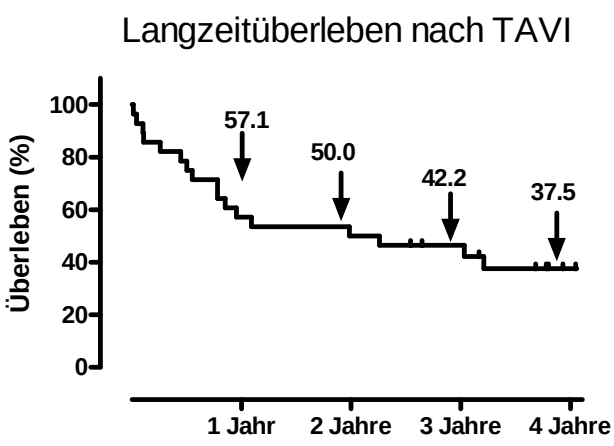
Im ersten Jahr nach der Intervention werden die Patienten am 28., 180. und 365. Tag nach der Intervention zu Follow Up-Untersuchungen einbestellt. Weiterhin wird am Ende des zweiten und des vierten Jahres mit den Patienten selbst oder mit ihren Hausärzten telefonisch gesprochen und das Befinden der Probanden erfasst.

Tabelle 10: **Überlebensrate des Patientenkollektivs im Verlauf von 4 Jahren**

Überlebensraten	**n = 28**	**%**
Überlebende bis 30 Tage	26	93
Überlebende 31 - 180 Tage	21	75
Überlebende 181 - 365 Tage	16	57
Überlebende 1 - 2 Jahre	14	50
Überlebende 2 - 4 Jahre	10	36







<u>Abbildung 37</u>: Überlebensrate des Patientenkollektivs im Verlauf von 4 Jahren

<u>Anmerkung</u>: Die angegebenen Zahlen sind die Überlebenszahlen in %.

Ein Patient ist nach dem letzten Follow Up-Termin (365. Tag) unbekannt verzogen. Es wird in diesem Fall angenommen, dass der Teilnehmer bis zum Endpunkt der Untersuchung noch lebt.

Die im Laufe des Beobachtungszeitraums von 4 Jahren verstorbenen 18 Patienten sind in der nachfolgenden Abbildung 38 danach aufgeteilt, ob sie durch kardiale oder nichtkardiale Ursachen verstorben sind. Die speziellen Todesursachen der Verstorbenen zeigt zusätzlich die Abbildung 39.

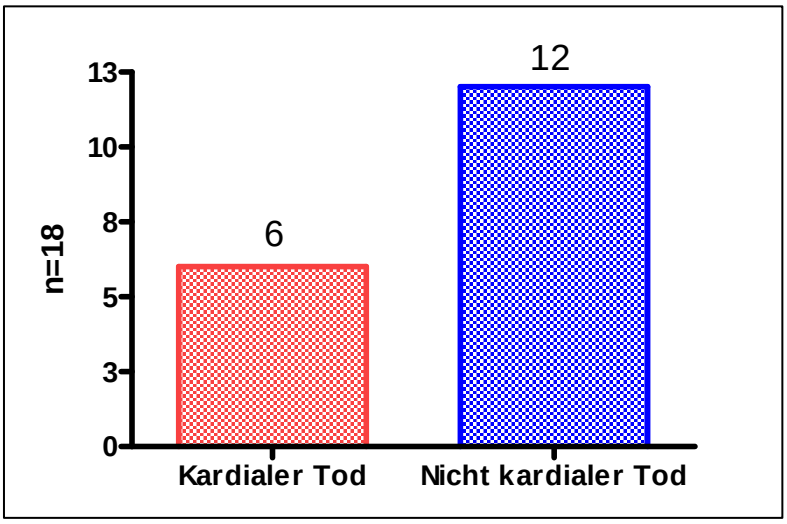


Abbildung 38: Todesursache der im Beobachtungszeitraum verstorbenen 18 Patienten

Anmerkung: Die Zahl über der Säule nennt die Zahl der Patienten.

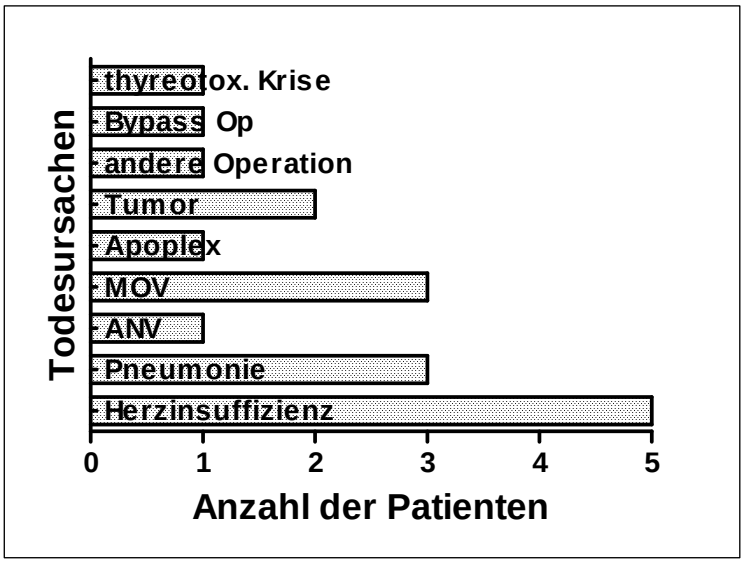


Abbildung 39: Spezielle Todesursache der 18 verstorbenen Patienten

Legende: MOV = Multiorganversagen, ANV = akutes Nierenversagen

4. Diskussion

Durch das zunehmende Alter der Bevölkerung stellt sich immer häufiger die Frage nach Therapieoptionen für zunehmend altersbedingte Erkrankungen, in unserem Fall die Aortenklappenstenose. Häufig weisen die Patienten zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung multiple Vorerkrankungen und Risikofaktoren auf, so dass ein chirurgischer Aortenklappenersatz (AVR) oft nicht mehr in Frage kommt.

Die 2002 von Cribier et al. erstmals durchgeführte minimalinvasive transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) als Alternative zum chirurgischen Eingriff gewinnt bis heute zunehmend an Bedeutung.

Ziel dieser Untersuchung ist es herauszufinden, welche hämodynamischen und neurohumoralen Veränderungen nach TAVI stattfinden. Weiterhin soll anhand der gewonnenen Daten und der Follow Up-Untersuchungen eine Aussage über die Kurzzeit- und die Langzeitprognose der Patienten getroffen werden.

Zu Beginn dieser Untersuchung gibt es für die TAVI keine Daten, die einen Vorteil gegenüber der chirurgischen Aortenklappen Operation beweisen. Es sei angemerkt, dass in den letzten fünf Jahren diese neue Therapieoption weltweit in vielen Zentren unter verschiedensten Gesichtspunkten erforscht wird und es bis heute zahlreiche Arbeiten gibt, die sich intensiv mit der TAVI befassen.

In dieser Arbeit werden nun die aufgestellten Ergebnisse mit den wichtigsten aktuellen Forschungsarbeiten verglichen und auf diese Weise die Validität der Ergebnisse überprüft. In diesem Zusammenhang ist jedoch anzumerken, dass sich die hier vorliegenden Ergebnisse auf ein im Vergleich zu anderen Arbeiten nur relativ kleines Patientenkollektiv von 28 Patienten beziehen.

Eine generelle Aussage zum Erfolg der Therapie kann anhand der begrenzten Daten nur unter Vorbehalt getroffen werde. Wissenschaftlich valide Aussagen sollten in größeren Patientenkollektiven überprüft werden.

4.1. Hämodynamische Veränderungen nach TAVI

In unserem Patientenkollektiv verändert sich die im TTE gemessene Aortenklappenöffnungsfläche (ASA) statistisch signifikant ($p<0,0001$) von durchschnittlich 0,7±0,03 auf durchschnittlich 1,4±0,1 cm² nach Intervention. Ebenso signifikant ($p<0,0001$) sinkt der mittlere transaortale Druckgradient (dPmean) von durchschnittlich 44,8±2,1 auf 9,0±0,9 mmHg.

Grube et al. zeigen in ihrer Studie 2006 eine ähnliche Abnahme des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe, sowohl direkt nach der Intervention als auch im Verlauf von 30 Tagen.[46] Diese Beobachtung lässt sich auch in dieser Arbeit feststellen.

Sherif et al. (2011) und andere neueren Studien zeigen ebenfalls, dass der mittlere Druckgradient im Langzeitverlauf stabil auf niedrigem Niveau bleibt.[26 47 48]

Studien zu prä- und postinterventionellen Veränderungen der Aortenklappen-öffnungsfläche belegen ähnlich signifikante Zunahmen der Öffnungsflächen wie in unserer Untersuchung.[48 49]

Die mittels Simpson Formel errechnete Ejektionsfraktion (EF) ändert sich nur tendenziell ($p=0,81$) von durchschnittlich 58,2±1,6 auf 60,5±3,6%. Wie beschrieben, liegt die präinterventionell gemessene EF innerhalb der Normwerte (>55% = Normwert). Somit lässt sich bei optimaler Klappenimplantation keine signifikante Änderung erwarten. Diese

Beobachtung lässt sich durch verschiedene Studien bestätigen, die ebenfalls keine oder nur geringe EF-Zunahmen beschreiben.[48 50 51] Allerdings ermitteln Di Bello et al. (2012) in einer Studie mit 65 Patienten, die im Durchschnitt eine präinterventionelle EF von 47% aufweisen, eine signifikante Änderung der EF.[49] Eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion wird bei unserem Patientenkollektiv bei 22 von 28 (79%) untersuchten Patienten beobachtet.

Während der Intervention wird die native Aortenklappe im Gegensatz zum chirurgischen Klappenersatz nicht exzidiert, sondern im Rahmen der Ballondilatation mit nachfolgendem Klappenersatz nur zur Seite gedrängt. Aufgrund dieses Vorgangs kommt es häufiger zu paravalvulären Leckagen, die in den meisten Fällen mild ausgeprägt und über den Beobachtungs-zeitraum hinweg meist stabil bleiben.[52 53]

Innerhalb unseres Patientenkollektivs findet sich **nach** Intervention bei 36% eine leichtgradige (AI<I°) Aortenklappeninsuffizienz (AI) (**vor** Intervention: 65%), in 54% eine gering bis mittelgradige AI (I-<II°) (**vor** Intervention 32%) und in 11% eine mittel bis höhergradige AI (≥II°) (**vor** Intervention 4%). Siehe dazu Abbildung 9 (S. 34). Signifikante Veränderungen dieser paravalvulären Leckage finden sich im Verlauf nicht. Vor und nach der Intervention beträgt die Aortenklappeninsuffizienz im Mittel 0,6±0,1%.

Auffallend ist somit die deutliche residuelle Aortenklappeninsuffizienz in unserem Patientenkollektiv, welche mit einer ungünstigen Langzeitprognose verbunden ist (siehe PARTNER Studie- Kohorte A[54]).

Auch aktuelle Studien zeigen, dass paravalvuläre Regurgitationen der Aortenklappenprothesen keine Seltenheit sind.

Gemäß Abdel-Wahab et al. (2011), die 690 Patienten aus dem deutschen TAVI Register untersuchen, zeigt sich eine signifikant erhöhte Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit AI ≥II° im Vergleich zu AI <II°

(15,1 vs. 6,7%) sowie eine 4,5-fach erhöhte Inzidenz, ein low cardiac output zu entwickeln (20 vs. 4,4%).[55]

2012 beschreiben auch Sinning et al., dass signifikante paravalvuläre Regurgitationen mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert sind.[56]

In unserem Patientenkollektiv findet sich bei 3 Patienten (10%) eine AI ≥II°. Von diesen drei Patienten verstirbt der erste Patient nach 3 Monaten, der zweite nach 24 Monaten und der dritte nach 27 Monaten.

Beeinflussbare Faktoren, um die Regurgitationen so weit als möglich zu verhindern, sind die sorgfältige Bestimmung des Aortenklappenanulus und die Auswahl der korrekten Größe der Klappenprothese. Auch sollte die Implantation durch einen interventionell erfahrenen Arzt erfolgen, um den korrekten Sitz der Prothese zu gewährleisten.[57]

Nun stellt sich trotz der vermehrt festgestellten postinterventionellen Regurgitationen die Frage, inwieweit sich die durch Aortenklappenstenose entstandene strukturelle Veränderung des Herzens nach der TAVI zurückbildet (reverse remodeling). Unsere Daten zeigen, dass es zu einer Reduktion des Durchmessers des linken Vorhofs (LA) von durchschnittlich 43,1±1,2 auf 42,1±1,3 mm kommt ($p<0,05$). Auch bei der interventrikulären Septumdicke lassen sich, gemessen in der Diastole (IVSd), statistisch signifikante Änderungen ($p<0,05$) von durchschnittlich 16,4±0,5 auf 13,8±0,9 mm feststellen.

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich somit ein „reverse remodeling“ Effekt erkennen. Allerdings finden sich für die linksventrikuläre Myokardiale Masse (LVMM) keine statistisch signifikanten Änderungen, was mutmaßlich durch die große Varianz und das kleine Patientenkollektiv erklärt sein könnte. In anderen Studien ist zu erkennen, dass es zu einem signifikanten Rückgang des Parameters im Beobachtungszeitraum kommt.[48 50 51]

Auch Zhao et al. (2011) untersuchen die Veränderungen der strukturellen Herzparameter vor und nach TAVI. Er beschreibt eine Abnahme des Diameters des linken Vorhofs von durchschnittlich 42 mm auf 40 mm (p=0,04) und der interventrikulären Septumdicke im Verlauf von 6 Wochen von 13,5 mm auf 12 mm (p=0,004).[58] Diese Daten korrelieren mit unseren Beobachtungen. Da aber auch in dieser Studie nur wenige Patienten (20 Personen) eingeschlossen sind, lässt diese Studie ebenfalls nur eine vorsichtige Einschätzung des Remodelingeffektes nach transkatheter Aortenklappen Implantation auf die strukturelle Herzarchitektur zu.

Nach der Betrachtung des reverse remodeling soll hier abschließend kurz die diastolische Funktion e/e´ des linken Ventrikels betrachtet werden. In unserem Patientenkollektiv untersuchen wir über 180 Tage die diastolische Funktion des linken Ventrikels e/e´, wobei sich der Wert statistisch nicht signifikant (p=0,6) ändert.

Zu diesem Parameter existieren in der Literatur nur wenige Erfahrungen. Dahl et al. (2011) untersuchen den Einfluss der Größe des linken Ventrikels als Risikofaktor im Rahmen des konventionellen Aortenklappenersatzes (AKE), und auch das e/e´ Verhältnis. Hier zeigt sich, dass das Ausmaß einer linksventrikulären Hypertrophie und das e/e´ Verhältnis mit einem erhöhten Komplikationsrisiko während und nach der AKE assoziiert ist.[59]

Dahl et al. (2011) schlussfolgern, dass der Volumenindex des linken Ventrikels eine unabhängige Voraussage über die Prognose der AVR zulässt. Das e/e´ Verhältnis ergibt in dem untersuchten Patientenkollektiv dagegen nur grenzwertige Ergebnisse (p=0,06) und lässt sich deshalb als Voraussagewert hier nicht verwenden.[59] Um eine valide Aussage über die diastolische Funktion nach TAVI machen zu können, müssen weitere Studien abgewartet werden.

4.2. Rechtsventrikuläre Funktion

Der durchschnittlich gemessene systolische pulmonalarterielle Druck (PAPsys) unseres Patientenkollektivs liegt bei 49,3±2,9 mmHg vor der Intervention und sinkt auf Werte von 36,9±6,6 mmHg im Follow Up am 365. Tag nach der Klappenimplantation signifikant ab ($p< 0,05$).

Ben-Dor et al. (2011) untersuchen den PAPsys bei 509 Patienten mit ausgeprägter Aortenklappenstenose und pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) auf deren prognostische Auswirkung nach transkatheter und chirurgischer Aortenklappenimplantation sowie den Zusammenhang zwischen PAH und ausgeprägter Aortenklappenstenose. Zunächst wird der systolische pulmonalarterielle Druck (PAPsys) gemessen. Danach werden die Patienten entsprechend ihrem PAPsys in 3 Gruppen eingeteilt, Gruppe I mit <40 mmHg, Gruppe II mit 40 bis 59 mmHg und Gruppe III mit >60 mmHg.

Die Autoren zeigen, dass es eine Korrelation zwischen ausgeprägter Aortenklappenstenose und pulmonaler arterieller Hypertonie gibt und es nach Aortenklappenersatz (AKE) bei Patienten mit einem systolischen pulmonalarteriellen Druck >40 mmHg zu einer signifikanter Abnahme des PAPsys kommt.[60] Diesen Zusammenhang stellen auch Johnson et al. schon 1988 fest.[61]

Diese Korrelation lässt sich auch in unserem Patientenkollektiv erkennen. Hier führt die TAVI bei Patienten mit einem PAPsys >40 mmHg (16 von 28 Patienten) zu einer signifikanten Reduktion des PAPsys auf Werte unter 25 mmHg, ($p<0,05$).

Aktuelle Studien zeigen, dass die chirurgische oder die transkatheter Aortenklappen Implantation in den meisten Fällen zu einer Abnahme des systolischen pulmonalarteriellen Drucks und damit zu einer Verbesserung der pulmonalen Hypertonie führt.[60 61 62]

Zuern et al. (2012) und Ben-Dor (2011) et al. kommen darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass der PAPsys im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie eine unabhängige Aussage zur Mortalität nach einer Aortenklappenimplantation zulässt.[63 64]

Ein weiterer Parameter zur Evaluation der rechtsventrikulären Funktion ist die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion). Wir können in unseren Untersuchungen keine signifikante Änderung der TAPSE feststellen. Der initial gemessene Wert von durchschnittlich 18,1±0,9 mm ist annähernd gleich dem postinterventionellen Wert von 19,9±1,3 mm (Normwerte: >18 mm). Diese Beobachtung machen auch Zhao et al. (2011). Sie stellen fest, dass sich die TAPSE eine und sechs Wochen nach TAVI nicht bedeutend verändern.[58]

Ähnlich wie bei der LV-EF kann natürlich bei nahezu normalen Ausgangswerten kaum eine Verbesserung erwartet werden. Dennoch ist trotz fehlender statistischer Signifikanz bei einer großen Studienpopulation mit pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) von einer Verbesserung der TAPSE und damit der rechtsventrikulären Funktion auszugehen, was jedoch in weiteren Studien zu belegen ist.

4.3. Biochemische und neurohumorale Veränderungen nach TAVI

4.3.1. Troponin T

Die nach der transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) erhöhten Troponin T Werte in unserer Studie lassen Rückschlüsse auf die während des invasiven Eingriffs stattfindenden myokardialen Schädigungen zu. Es zeigt sich das Bild eines Nicht-ST Elevationsinfarktes (NSTEMI) mit einem Troponin T (TropT) ≥0,14 ng/l bei 79% der Patienten. Rhodés-Cabau et al. (2011) stellen ähnliche Ergebnisse nach TAVI dar. Sie untersuchen 101 Patienten, von denen 38 transfemorale und 63 transapikale Zugänge für die Klappen Implantation erhalten. In beiden Gruppen kommt es zu einem signifikanten Anstieg des Troponin T.[65] So finden die Autoren einen CK- und Troponinanstieg bei 99% der behandelten Patienten (transfemoral (TF) 97% und transapikal (TA) 100%). Hohe Troponin Anstiege sind assoziiert mit einer geringen Verbesserung der LV-EF und einer erhöhten kardialen Mortalität. Troponin T ist ein unabhängiger Prädiktor für den Tod innerhalb von 9 Monaten (p=0,02; HR 1,14 pro Δ 0,1 ng/l TropT.[65]

In unserer Datenanalyse zeigt sich hinsichtlich der kardialen Mortalität keine Assoziation für Früh- oder Spätmortalität. Allerdings versterben im untersuchten Patientenkollektiv nur zwei Patienten innerhalb der ersten 30 Tage. Auch jene Patienten mit hohen TNT-Anstiegen waren nicht mit einer Frühmortalität belastet (n=3 Patienten, 12 Monats-Überleben 100%).

4.3.2. Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP und ANP

Die natriuretischen Peptide „brain natriuretic peptides“ (BNP) und „atrial natriuretic peptides“ (ANP) gehören zu einem kardialen Hormonsystem, welche Natriurese, Diurese und Vasodilatation vermitteln. Die zirkulierenden Spiegel dieser Peptide sind in klinischen Situationen infolge einer vermehrten myokardialen Wandspannung erhöht und werden zunehmend als Marker der myokardialen Funktion und Hypertrophie verwendet. Die intrakardiale Verteilung beider Hormone zeigt insbesondere eine Prädominanz von ANP im Vorhofgewebe, wohingegen BNP mehrheitlich im Ventrikelmyokard exprimiert wird. Neuere Studien legen nahe, dass isoliert erhöhte Plasmaspiegel von BNP and NT-proBNP frühzeitig Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie anzeigen können, wohingegen der kombinierte Anstieg von BNP und ANP eine Dekompensation zu einem späteren Krankheitsstadium anzeigen kann.[14] Daher hat insbesondere die Erfassung von BNP sowohl zur Diagnostik wie auch zur Risikostratifizierung bei kardiovaskulären Erkrankungen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.[66] Gerade das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP) und sein N-terminales Fragment NT-proBNP werden infolge zunehmender ventrikulärer Wandspannung bei klinischen und hämodynamisch relevanten Klappenvitien im Rahmen einer Druck- oder Volumenbelastung von Kardiomyozyten synthetisiert und freigesetzt. Insbesondere bei der Aortenklappenstenose kommt es infolge der Druckbelastung des linken Ventrikels zu einer Zunahme der linksventrikulären Wandspannung, was als prinzipieller Stimulus für die BNP und NT-proBNP Freisetzung angesehen wird. Für beide Marker gilt inzwischen die Wertigkeit zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz als etabliert.[67] Sowohl BNP als auch NT-proBNP können in der klinischen Routine mit gut validierten und kommerziell erhältlichen Assays, wie auch in unserer Untersuchung, gemessen werden. Beide

Parameter korrelieren sehr gut miteinander und in Vergleichsstudien hat sich ihr klinischer Einsatz als gleichwertig erwiesen.[68] Die Ergebnisse zahlreicher Studien in den letzten Jahren bei Patienten mit Aortenklappenstenose legen nahe, dass im Vergleich zu herzgesunden Patienten erhöhte Werte von BNP und NT-proBNP mit hoher Prädiktion gemessen werden können. Die Höhe der Werte ist hier eindeutig abhängig von der klinischen Symptomatik (NYHA Klasse) und dem Schweregrad der Aortenklappenstenose, gemessen am transvalvulären Druckgradienten oder an der Aortenklappen-öffnungsfläche.[15] [69] So findet sich bei Patienten mit erhaltener links-ventrikulärer Funktion und hochgradiger Aortenklappenstenose für NT-proBNP ein Grenzwert von 550 pg/ml mit hoher Sensitivität (71%) und Spezifität (68%), bei einem positiven Vorhersagewert von 85%, was zur Vorhersage einer Operationsindikation Eingang in die aktuellen Leitlinien gefunden hat.[69]

Interessanterweise finden sich auch bei Patienten, bei denen ein Aortenklappenersatz durchgeführt wurde, im Vergleich zu herzgesunden Individuen erhöhte NT-proBNP Werte. Diese Werte sind mit jenen von Patienten mit einer leichtgradigen Aortenklappenstenose vergleichbar, was mutmaßlich durch verbleibende geringe Gradienten der verwendeten chirurgischen Aortenklappenprothesen in Abhängigkeit von Größe und Typ erklärt sein mag und somit einer leichtgradigen Aortenklappenstenose entspricht.

Postoperativ finden sich generell nach kardiochirurgischen Einriffen in den ersten Tagen ein Anstieg von BNP und NT-proBNP Werten. Diese Anstiege sind in erster Linie auf die operativen Maßnahmen (Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, Kardioplegie, usw.) zurückzuführen. Im späteren Verlauf findet sich dann nach Aortenklappenersatz ein Abfall der erhöhten NT-proBNP Werte, welcher aber eindeutig vom klinischen Verlauf abhängig ist.[17] So zeigt sich bei Patienten mit gebesserter klinischer Symptomatik ein deutlicher

Abfall der NT-proBNP Spiegel. Findet sich dagegen keine Besserung der klinischen Symptome, bleiben die BNP- bzw. NT-proBNP Werte häufig unverändert erhöht.

In unserer Untersuchung stellen wir vor der Intervention eine initiale Plasmakonzentration des NT-proBNPs von 2018,7±328,7 ng/l fest. 365 Tage nach dem Eingriff liegt das NT-proBNP bei 1282,2±271,2 ng/l. Auffällig in unserem Kollektiv ist ein passagerer postinterventioneller Anstieg des NT-proBNPs, der sich über den stationären Aufenthalt hinweg annähernd konstant hält und dann wieder abfällt.

Wie oben beschrieben finden sich ähnliche Anstiege bei dem chirurgischen Aortenklappenersatz. Bei transapikalen Zugängen beobachten Spargias et al. (2011) ebenfalls Anstiege des NT-proBNPs. Trotz dieser Anstiege kommt es im Verlauf zu einem Absinken der NT-proBNP Werte.[70] Auch in aktuelleren Studien, bei denen die Patienten eine TAVI erhalten, ist ein Abfallen der Werte gegenüber den Ausgangsdaten zu erkennen.[26 51 70]

Interessant ist es nun zu klären, ob der initiale NT-proBNP Wert eine Aussage über die Mortalität nach TAVI zulässt. In dieser Arbeit ist anhand Abbildung 21 (S. 46) zu erkennen, dass die Frühmortalität eng mit dem initialem NT-proBNP Spiegel korreliert. Patienten, die vor und im Verlauf nach der Intervention NT-proBNP Werte über 5.000 ng/l aufweisen, versterben innerhalb von 365 Tagen.

Ein weiterer prädiktiver Wert für die Mortalität der TAVI ist der in dieser Arbeit verwendete EuroScore. Ob ein Zusammenhang zwischen dem EuroScore und dem NT-proBNP Wert besteht, untersuchen Spargias et al. (2011). Dabei stellen sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen NT-proBNP Wert und EuroScore fest. Je höher der durchschnittliche NT-proBNP Wert ist, desto höher ist auch der EuroScore. Jedoch lässt nur der initiale und

früh nach Intervention gemessene NT-proBNP Wert eine Aussage über die Mortalität zu. Der später erhobene Langzeitwert ist nicht zu verwenden.[70]
Eine ähnliche Korrelation stellen wir in unseren Daten fest. Wir vergleichen den EuroScore der bis heute noch lebenden Patienten mit denen der Verstorbenen. Dabei erkennt man, dass die lebenden Patienten einen EuroScore im Mittel von 14,6±7,1% und einen NT-proBNP Wert von 1736,8±1347,5 ng/l aufweisen, wohingegen die Verstobenen einen EuroScore im Mittel von 26,6±12,8% und eine NT-proBNP Wert von 3942,5±5651 ng/l aufweisen.

Ein weiterer Parameter neben dem NT-proBNP, der die myokardiale Wandspannung, hier in den Vorhöfen, widerspiegelt, ist das atriale natriuretische Peptid (ANP). In unserem Patientenkollektiv kommt es innerhalb des Beobachtungszeitraums zu einer tendenziellen Abnahme. Trotz dieser statistisch nicht signifikanten Abnahme ist aus Abbildung 23 (S. 48) zu erkennen, dass die Patienten, die nach der Intervention einen dauerhaften Anstieg der Plasmakonzentration gegenüber dem Ausgangswert aufzeigen, innerhalb von 365 Tagen versterben. Bei den überlebenden Patienten kommt es im Beobachtungszeitraum zu einer tendenziellen Abnahme der Plasmakonzentration.

Szafranek et al. (2006) und Wei et al. (2002) untersuchen die ANP Konzentration nach chirurgischem Aortenklappenersatz (AKE). Hier kommt es zu einer signifikanten Abnahme der ANP Konzentration. Ursächlich für den Abfall der ANP Konzentration ist der reduzierte linksventrikuläre Druck nach erfolgreichem AKE.[24] [25] Es fehlen Studien, die unsere Beobachtungen der erhöhten Frühmortalität bei erhöhten ANP Spiegeln nach TAVI untermauern.

Die weiteren Parameter Vasopressin und Endothelin zeigen in unserer Arbeit keine signifikante Änderung. Lediglich Noradrenalin steigt am ersten

postinterventionellen Tag statistisch signifikant ($p<0,01$) von 551,7 ±55,5 auf 876,4±95,9 pg/ml an. Dieser Anstieg ist am ehesten mit dem in Kapitel 4.3.1. beobachteten Nicht-ST Hebungsinfarkt (NSTEMI) zu begründen.

Gerade der akute Myokardinfarkt wird hinsichtlich einer Sympathikus-aktivierung von unzähligen Publikationen untersucht.[71 72 73]
So ist eine myokardiale Ischämie mit plasmatischen Anstiegen von Noradrenalin vergesellschaftet. Als mögliche kausale Ursache könnten eine myokardiale Innenschichtläsion bei linksventrikulärer Hypertrophie (siehe Echo Daten) im Rahmen der Prozedur (rapid pacing, passagere Aortenklappeninsuffizienz) oder kardio-kardiale/koronare Embolien (Klappenkalk) vermutet werden. Diese Annahmen sind jedoch spekulativ und bedürfen weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen. Gerade aber embolische Ereignisse rücken aktuell mehr und mehr in den Vordergrund, wie Untersuchungen der zerebralen Perfusion zeigen. So finden sich bei Patienten im Rahmen der TAVI bei 84% neue Läsionen („silent ischemia“) im MRT.[74]

Trotz der nicht vorhandenen Signifikanz des Vasopressins kommt es zu einem tendenziellen Abfall der Vasopressinkonzentration nach 365 Tagen. Interessant ist, wie Abbildung 29 (S. 52) zeigt, dass die 30 Tages-Frühmortalität eng mit der initialen Vasopressinkonzentration von über 75 pg/ml korreliert. Es existieren allerdings kaum vergleichbare Studien zu diesem Sachverhalt. In einer experimentellen Studie von 1995 weisen Muders et al. in einem Tierversuch mit Ratten einen Anstieg des Vasopressins nach Auslösung einer Aortenklappenstenose nach.[20] Im Rückschluss ist zu vermuten, dass nach Beseitigung der Aortenklappenstenose ein Rückgang des Vasopressins zu verzeichnen ist. Diese Aussage lässt sich in unserer Untersuchung nur erahnen, aber statistisch nicht beweisen.

Zuletzt soll trotz der nicht signifikanten Ergebnisse ($p=0,2$) Endothelin im Bezug auf die Aortenklappenstenose und die myokardiale Funktion betrachtet

werden. Bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose oder Erkrankung des Myokards kommt es zu einem Anstieg der Endothelinkonzentration.[21 75]
Die Endothelinkonzentration verhält sich also invers zur linksventrikulären Funktion.[76] Raffa et al. (2010) zeigen, dass nach Aortenklappenimplantation Endothelin abnimmt; dies ist ein Zeichen für reverses Remodeling und einen verbesserten Status der Patienten.[77] Unsere Daten verhalten sich eher gegenläufig der gemachten Beobachtungen von Raffa et al., bei jedoch sehr hoher Varianz zwischen den einzelnen unterschiedlichen Parametern.

4.4. Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

In unserer Untersuchung prüfen wir das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) in Bezug auf Aortenklappenstenose und postinterventionelle Veränderungen. Renin und Aldosteron ändern sich als einzige Parameter statistisch signifikant ($p<0,05$). Dabei kommt es zu einem Anstieg der Reninkonzentration von durchschnittlich 11,5±1,6 auf 32,4±8,0 ng/l. Allerdings kommt es erst nach 180 Tagen zu diesem signifikanten Anstieg der Reninkonzentration gegenüber dem Vorwert. Die Aldosteronkonzentration sinkt am 3. Tag nach der Intervention statistisch signifikant ($p<0,05$) von 63,2±14,7 auf 26,6±7,1 ng/l ab und am 5. Tag auf 15±4,9 ng/l, um dann während des ambulanten Follow Up`s wieder in den Bereich der initial gemessenen Werte anzusteigen.

Anzumerken ist, dass vermutlich hier der Unterschied zwischen Bettruhe und ambulanter Blutentnahmen zum Tragen kommt. So finden sich in der Literatur signifikante Veränderungen der Parameter (Aldosteron, Renin, ACE) zwischen Patienten im Liegen oder im Stehen.[78 79] Somit sollten die Veränderungen der Plasmaspiegel des RAA-Systems unterteilt in Stationäre und Ambulante analysiert werden. Tatsächlich zeigen sich im Vergleich

stationär vs. ambulant zum Zeitpunkt 180. und 365. Tag nach TAVI dreifach erhöhte Werte für Renin im Vergleich zum Vorwert. Jedoch existieren in der Literatur im Rahmen der TAVI und des AKEs zu dieser Beobachtung keine Daten. Es ist abzuwarten, inwieweit zukünftige Untersuchungen unsere Beobachtung unterstützen. Für Langzeituntersuchungen der TAVI sollte trotz fehlender Daten zwischen den stationären und den ambulanten Parametern des RAA-Systems unterschieden werden. Damit kann möglicherweise das Therapieregime im Hinblick auf Renin- und Aldosteronantagonisten im Verlauf angepasst und eventuell so das Langzeitoutcome verbessert werden.

Bei den anderen Parametern kommt es im Beobachtungszeitraum von 365 Tagen zu keinen signifikanten Veränderungen: ACE (16,6±2,9 auf 12,6±3,9 U/l (p=0,7)) und Angiotensin II (21,2±2,3 auf 28,4±8,6 pmol/l (p=0,7)).

Eine Besonderheit für das ACE ist in Abbildung 34 (S. 57) zu erkennen. Patienten, die initial eine erhöhte ACE Konzentration (>30 U/l) haben, weisen eine erhöhte Frühmortalität innerhalb der ersten 30 Tage auf.

Ältere Studien beschreiben eine erhöhte Aktivität des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) bei Patienten mit Aortenklappenstenose.[13 18 80]

Fielitz et al. (2001) zeigen u.a., dass die Aktivierung des RAA-Systems eine Rolle in der Entwicklung der kardialen Fibrose spielt und somit zur Pathogenese der Aortenklappenstenose beiträgt. Brilla et al. finden 1995 in ihrer Studie ebenfalls einen Zusammenhang des RAA-Systems mit strukturellen Veränderungen der myokardialen Kollagenmatrix heraus.[18 81]

Die Veränderung des RAA-Systems nach Klappenersatz ist in der aktuellen Literatur allerdings nur wenig thematisiert. Szafranek et al. (2006) untersuchen das RAA-System mittels Renin- und Aldosteronaktivität bei 30 Patienten mit Aortenklappenstenose, die einen chirurgischen Aortenklappen-ersatz erhalten. In diesem Studienkollektiv kommt es zu einem signifikanten Abfall der Reninkonzentration innerhalb von 6 Monaten nach der Operation.

Die Aktivität von Aldosteron zeigt im Verlauf der 6 Monate keine signifikanten Konzentrationsänderungen.[25] Einen ähnlichen Langzeitverlauf des Aldosteron stellen wir trotz des signifikanten Abfallens innerhalb der ersten 5 Tage in unserem Kollektiv ebenfalls fest, der jedoch den unterschiedlichen Ruhebedingungen (stationär vs. ambulant) zuzuordnen sein könnte.

Die in Tabelle 2 (S.13) aufgeführten nicht fett markierten Parameter sowie die dort untersuchten hämostasiologischen Parameter der Fibrinolyse zeigen keine Veränderungen auf und werden daher in dieser Arbeit nicht weiter behandelt.

4.5. Outcome nach TAVI

Ziel der Studie ist neben den hämodynamischen und neurohumoralen Veränderungen die Untersuchung des Überlebens und der funktionellen Kapazität (NYHA) nach TAVI. Zu diesem Zweck betrachten wir das Kurzzeitüberleben (30 Tage) und danach das Langzeitüberleben (4 Jahre) sowie die Veränderungen der NYHA Klassifikationen im Zeitraum von 12 Monaten.

Unser Kollektiv weist nach 30 Tagen eine Mortalität von 7,1 % (2 von 28) auf. Keiner der beiden Patienten verstirbt an einer kardialen Ursache.

In einer groß angelegten Studie von Moat et al. (2011) in Großbritannien, die 870 Patienten aus dem TAVI Register des U.K. auswertet, wird u.a. die Mortalität untersucht. Von diesen 862 Patienten erhalten 452 Patienten eine CoreValve Prothese und 410 Patienten eine Edwards SAPIEN Klappe. Die Patienten dieser Studie sind nach Alter und EuroScore im Durchschnitt vergleichbar mit unseren 28 Patienten (Alter: 82 ±7 vs. 83 ±4; EuroScore:

19% vs. 18%). Moat et al. (2011) weisen in ihrer Studie eine 30-Tages-Mortalität für die Gruppe mit CoreValve Prothesen von 5,8% nach.[82] In einer Studie von Piazza et al. (2008) zeigt sich eine 30-Tages-Mortalität von 8% bei insgesamt 646 Patienten, die eine CoreValve Prothese erhalten.[83]

Etwas höhere oder vergleichbare Mortalitätsraten zeigen Untersuchungen anderer Register: Canadien Register (10,4%)[84], SOURCE (8,5%)[85], FRANCE (12,7%)[86], Deutsches Register (8,2%)[47] und Italienisches Register (5,4%)[82 87]. Anhand dieser Daten lässt sich erkennen, dass für die ersten 30 Tage eine gute Prognose nach TAVI trotz erhöhter Morbidität und hohem operativen Risiko Score besteht.

Betrachtet man nun das Langzeitoutcome unseres Kollektivs, so kommt es zwischen dem 31.Tag nach Intervention und dem Follow Up nach 365 Tagen zu einem weiteren Anstieg der Mortalität von 7,1% auf 42,9%. Vergleichsweise zeigen Untersuchungen großer Patientenkollektive eine 12 Monats-Mortalität je nach Studie zwischen 15% und 22% nach TAVI.[88 89 90]

Im Zeitraum von 1 bis 2 Jahren nach TAVI stellen alle obigen Studien einen geringeren Zuwachs der Mortalitätsrate fest. So demonstrieren Moat et al. (2011) nach 12 Monaten eine Mortalität von 21,4%, welche im 2. Jahr um 4,9% ansteigt.[82] Mit 5,5% innerhalb des 2. Jahres kommen Muñoz et al. (2012) zu ähnlichen Ergebnissen.[88]

Auch in unserem Patientenkollektiv sinkt die Mortalitätsrate von 43% innerhalb des 1. Jahres auf 7% innerhalb des 2. Jahres. Die Gesamtmortalität innerhalb von 4 Jahren (nach dem letzten Follow Up-Telefongespräch) beträgt in unserer Untersuchung 64%. Vergleichende Langzeitergebnisse anderer Studien liegen bis heute nicht vor.
Von den 18 verstorbenen Patienten stellen wir bei 6 Patienten (33%) eine kardiale Ursache fest (siehe dazu Abbildung 38 auf S. 61).

Trotz der vergleichsweise hohen Mortalität innerhalb des ersten Jahres stellen wir eine Verbesserung der funktionellen Kapazität fest, gemessen anhand der NYHA-Klassifikationen. Initial waren 93% der Patienten im NYHA-Stadium III+IV. Beim ersten Follow Up-Termin nach 4 Wochen zeigt sich eine Verschiebung vom NYHA-Stadium III+IV in die NYHA-Klassen I+II in 65% der Fälle, nach 6 Monaten in 81% und nach 12 Monaten in 81% (siehe Abbildung 36 auf S. 58). Gerade diese frühe und anhaltende Verbesserung der funktionalen Kapazität auch 12 Monate nach TAVI legt den großen Vorteil dieser Therapie nahe, was von anderen Studien bestätigt wird.[54 91 92]

Zusammenfassend darf bei Betrachtung der Ergebnisse, besonders der Mortalitätsrate im ersten Jahr, nicht vergessen werden, dass alle in die Studien eingeschlossenen Patienten verschiedene Komorbiditäten und ein hohes Alter aufweisen. Somit sind Langzeitprognosen sicherlich nur mit großer Vorsicht zu treffen, da bei diesen Patienten eine Lebenserwartung von mehreren Jahren nicht als selbstverständlich anzusehen ist.

Ziel der TAVI ist es, inoperablen Patienten mit einer ausgeprägten Aortenklappenstenose eine adäquate und sichere Therapie anzubieten. Anhand der in dieser Arbeit und in vergleichbaren Studien genannten Daten lassen sich die zunehmende Bedeutung und der Therapieerfolg des minimal invasiven Aortenklappenersatzes ableiten.

Für einen Vergleich unserer Untersuchungen mit denen der groß angelegten Studien (z.B. PARTNER-Trial[54]) muss beachtet werden, dass zu Beginn der Untersuchung die TAVI eine wenig durchgeführte Methode darstellt und Lübeck als eines der wenigen Zentren in Deutschland dieses Verfahren angewendet hat (6. Zentrum in Deutschland). Verglichen mit den Interventionsergebnissen weiterer Patienten, die nach Beendigung unserer Untersuchung im Lübecker Zentrum behandelt werden, ist eine repräsentative positive Lernkurve festzuhalten. Uns ist bewusst, dass wir mit unserem sehr

kleinen Patientenkollektiv keine allgemeingültigen Aussagen über den Erfolg der TAVI machen können. Unter Beachtung dieser beiden Einflussgrößen lassen unsere Ergebnisse jedoch weitestgehend ähnliche Schlussfolgerungen zum Therapieerfolg der transkatheter Aortenklappen Implantation zu, wie sie in den oben genannten groß angelegten Studien nachgewiesen werden.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Untersuchung ist es, im Zeitraum von 2007 bis 2011, bei 28 Patienten im Alter von über 75 Jahren und symptomatischer Aortenklappenstenose mit erhöhtem Operationsrisiko die hämodynamischen und neurohumoralen Veränderungen sowie das Überleben nach einer transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) zu untersuchen.

Nach der Intervention kommt es zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Aortenklappenöffnungsfläche und Abnahme des mittleren Gradienten über der Aortenklappe. Der Durchmesser des linken Vorhofs sowie die enddiastolisch gemessene interventrikuläre Septumdicke nehmen ebenfalls ab. Auch kommt es zu einer signifikanten Abnahme des systolischen pulmonalarteriellen Drucks.

Änderungen anderer linksventrikulärer und rechtsventrikulärer echokardiographischer Globalparameter finden sich in unserer Untersuchung nicht (EF, RVDd, LVMM, e/e`, TAPSE). Auch das invasiv ermittelte Herzzeitvolumen, der pulmonal kapilläre Verschlussdruck, der systolische pulmonalarterielle Druck und der zentrale Venendruck ändern sich nach TAVI nicht.

Hinsichtlich der neurohumoralen Veränderungen findet sich für den Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP ein transienter Anstieg in den ersten 5 Tagen des stationären Aufenthaltes. Gleiches findet sich für Troponin T und Noradrenalin innerhalb der ersten 5 Tage post implantationem.

Bei Betrachtung des RAA-Systems kommt es zu einem signifikanten Abfall der Aldosteronkonzentration ($p<0,05$) und zu einem Anstieg der Reninkonzentration ($p<0,05$). Im Falle der Aldosteronkonzentration ist der Abfall während des stationären Verlaufs zu beobachten, im Falle der Reninkonzentration während des ambulanten Verlaufs. Hinsichtlich des ACE,

Endothelins und Vasopressins finden sich keine Veränderungen im Verlauf der TAVI.

In Bezug auf die untersuchten neurohumoralen Systeme können wir aus unseren Daten erkennen, dass die Frühmortalität mit einer spezifischen neurohumoralen Aktivierung des natriuretischen Peptidsystems, einer erhöhten Freisetzung von Vasopressin und einer vermehrten ACE Aktivität assoziiert ist.

Den Plasmaspiegeln von Troponin T, Noradrenalin, Endothelin, Aldosteron und Renin können nach Auswertung unserer Daten eine geringere Bedeutung beigemessen werden, da sie keine valide Aussage bezüglich der Frühmortalität zulassen.

Trotz dieser Beobachtung kann in dieser Arbeit nicht abschließend bewertet werden, inwieweit neurohumorale Veränderungen durch die Veränderungen der Hämodynamik bzw. durch die Prozedur selbst (Klappenimplantat) zu interpretieren sind. Grundsätzlich ist bezogen auf die neurohumoralen Veränderungen keine sichere Aussage auf die hohe Sterberate bei kleinem Patientenkollektiv möglich. Dies sollte prospektiv in größeren Kollektiven erfasst werden.

Die Mortalität unseres Patientenkollektivs nach 30 Tagen beträgt 7,1%. Dieser Wert liegt innerhalb der Ergebnisse aus verschiedenen Vergleichs-studien (5,4% - 12,7%). Es sterben 1/3 der Patienten an kardialen und 2/3 der Patienten an nicht kardialen Ursachen.

Es findet sich eine signifikante Verbesserung der funktionellen Kapazität bei 81% der überlebenden Patienten nach 12 Monaten.

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten im Vergleich mit der aktuellen Studienlage zeigen, dass die transkatheter Aortenklappen Implantation (TAVI) heute eine wichtige Therapieoption für Hochrisiko-Patienten darstellt.

Neuere Studien zeigen, dass das Überleben nach TAVI ähnliche Mortalitäten aufweist wie jene des chirurgischen Aortenklappenersatzes.[39 93]

Abschließend können wir trotz des kleinen Patientenkollektivs in Anlehnung an groß angelegte Studien feststellen, dass für inoperable Patienten die TAVI eine sichere und erfolgversprechende Therapieform darstellt.

6. Literaturverzeichnis

[1] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M: Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 368(9540):1005-11; 2006

[2] John Chambers, Aortic stenosis: Is common, but often unrecognised. BMJ 330(7495): 801–802; 2005

[3] Stollerman GH., Rheumatic fever and other rheumatic diseases of the heart, In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders:1721–41; 1992

[4] Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache, Pressemitteilung Nr. 354, Statistisches Bundesamt vom 23.09.2011.

[5] Lindroos, M., Kupari, M., Heikkilä, J., Tilvis, R.: Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. J. Am. Coll. Cardiol. (Journal of the American College of Cardiology) 21:1220-1225; 1993

[6] Sabine Bleiziffer, Hendrik Ruge, Domenico Mazzitelli, Christian Schreiber: Klappenimplantation am schlagenden Herzen. Deutsches Ärzteblatt 106: 235-241; 2009

[7] Statistisches Bundesamt, Bevölkerungsvorausberechnung, Stand 2009 http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/.

[8] Kaden JJ: Pathogenese der kalzifierenden Aortenklappenstenose. Herz 31:620; 2006

[9] Lee YS, Chou YY: Pathogenetic mechanism of senile calcific aortic stenosis: the role of appotosis. Chin. Med J (Engl) 111:934-9; 1998

[10] Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kiliç R, Sarikoç A, Brueckmann M, Vahl C, Hagl S, Haase KK, Borggrefe M: Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic stenosis. Atherosclerosis 170:205-11; 2003

[11] Kaden JJ, Dempfle CE, Kiliç R, Sarikoç A, Hagl S, Lang S, Brueckmann M, Borggrefe M: Influence of receptor activator of nuclear factor kappa B on human aoritc valve myofibroblast. Exp Mol Pathol 78:36-40; 2005

[12] Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Rydén L, Nilsson J: Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotoc aortic valves. J Am Coll Cardiol 23:1162-70; 1994

[13] O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, Probstfield JL: Association of angiotensin-converting-enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. Circulation 106:2224-30; 2002

[14] Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjørnerheim R, Endresen K, Hall C: Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. Am Heart J. 142(4):725-32; 2001

[15] Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, Yandle TG, French JK, Richards AM, White HD: Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. Circulation 107(14):1884-90; 2003

[16] Weber M, Hausen M, Arnold R, Nef H, Moellman H, Berkowitsch A, Elsaesser A, Brandt R, Mitrovic V, Hamm C: Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis. Heart 92(11):1639-44; 2006

[17] Weber M, Arnold R, Rau M, Elsaesser A, Brandt R, Mitrovic V, Hamm C: Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease, Eur Heart J. 26(10):1023-30; 2005

[18] Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, Pregla R, Zurbrügg HR, Warnecke C, Schaper J, Fleck E, Regitz-Zagrosek V: Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. J Am Coll Cardiol. 37(5):1443-9; 2001

[19] Sverdlov AL, Ngo DT, Chapman MJ, Ali OA, Chirkov YY, Horowitz JD: Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. Am J Cardiovasc Dis. 1(2):185-99; 2011

[20] Muders F, Kromer EP, Bahner U, Elsner D, Ackermann B, Schunkert H, Palkovits M, Riegger GA: Central vasopressin in experimental aortic stenosis in the rat. Cardiovasc Res. 29(3):416-21; 1995

[21] Peltonen T, Taskinen P, Näpänkangas J, Leskinen H, Ohtonen P, Soini Y, Juvonen T, Satta J, Vuolteenaho O, Ruskoaho H: Increase in tissue endothelin-1 and ETA receptor levels in human aortic valve stenosis. Eur Heart J. 30(2):242-9; 2009

[22] Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H: Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. Circulation 109(19):2302-8; 2004

[23] Watanabe M, Murakami M, Furukawa H, Nakahara H: Is measurement of plasma brain natriuretic peptide levels a useful test to detect for surgical timing of valve disease? Int J Cardiol. 96(1):21-4; 2004

[24] Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Endresen K, Bjørnerheim R, Hall C: The effect of aortic valve replacement on N-terminal natriuretic propeptides in patients with aortic stenosis. Clin Cardiol. 25(4):174-80; 2002

[25] Szafranek A, Jasinski M, Kolowca M, Gemel M, Wos S: Plasma ANP and renin-angiotensin-aldosterone system as new parameters describing the hemodynamics of the circulatory system after implantation of stented or stentless aortic valves. J Heart Valve Dis. 15(5):702-8; 2006

[26] Sherif MA, Abdel-Wahab M, Awad O, Geist V, El-Shahed G, Semmler R, Tawfik M, Khattab AA, Richardt D, Richardt G, Tölg R: Early hemodynamic and neurohormonal response after transcatheter aortic valve implantation. Am Heart J. 160(5):862-9; 2010

[27] Chiam P TL, MBBS, MRCP, Ruiz CE, MD, PhD, FACC, FESC: Percutaneous transcatheter aortic valve implantation:Evolution of the technology. Am Heart J. 157:229-42 (230); 2009

[28] Perera S, Wijesinghe N, Ly E, Devlin G, Pasupati S: Outcomes of patients with untreated severe aortic stenosis in real-world practice. N Z Med J. 124(1345):40-8; 2011

[29] Langanay T, Flécher E, Fouquet O, Ruggieri VG, De La Tour B, Félix C, Lelong B, Verhoye JP, Corbineau H, Leguerrier A: Aortic valve replacement in the elderly: the real life. Ann Thorac Surg. 93(1):70-7; 2012

[30] Retegui García de Quesada G, Ogalla Vera S, de la Yglesia RP, Cobo Cabello M, Marín Morgado J, Ruiz Borrell M: Outcomes of elderly patients admitted to hospital due to severe aortic stenosis and rejected for surgical intervention. Rev Esp Geriatr Gerontol. 45(6):335-8; 2010

[31] Cribier A, Savin T, Berland J, Rocha P, Mechmeche R, Saoudi N, Behar P, Letac B: Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of adult aortic stenosis: report of 92 cases. J Am Coll Cardiol. 9:381-6; 1987

[32] Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes Jr. DR: Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. Circulation 89:642-650 (646); 1994

[33] Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, Pierce CH, Kisslo KB, Harrison JK, Davidson CJ: Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. J Am Coll Cardiol. 26:1522-8; 1995

[34] 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. 13:704-8; 1992

[35] Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB: Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation 106:3006-8; 2002

[36] Bande M, Michev I, Sharp AS, Chieffo A, Colombo A: Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: past accomplishments, present achievements and applications, future perspectives. Cardiol Rev. 18(3):111-24; 2010

[37] Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B: 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.ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Circulation 114: e84–231; 2006

[38] Smith CR, M.D, Leon MB, M.D, Mack MJ, M.D, Miller DC, M.D, Moses JW, M.D, Svensson LG, M.D, Ph.D, Tuzcu EM, M.D, Webb JG, M.D, Fontana GP, M.D, Makkar RR, M.D, Williams M, M.D, Dewey T, M.D, Kapadia S, M.D, Babaliaros V, M.D, Thourani VH, M.D, Corso P, M.D, Pichard AD, M.D, Bavaria JE, M.D, Herrmann HC, M.D, Akin JJ, M.S, Anderson WN, Ph.D, Wang D, Ph.D, und Pocock SJ, Ph.D. for the PARTNER Trial Investigators: Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. N Engl J Med 364:2187-2198; 2011

[39] Conradi L, Seiffert M, Treede H, Silaschi M, Baldus S, Schirmer J, Kersten JF, Meinertz T, Reichenspurner H: Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a propensity score analysis in patients at high surgical risk. J Thorac Cardiovasc Surg. 143(1):64-71; 2012

[40] Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA: The logistic EuroSCORE. Eur Heart J 24:881-2; 2003

[41] Edwards FH, Grover FL, Shroyer AL, Schwartz M, Bero J: The Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database: current risk assessment. Ann Thorac Surg 63:903-8; 1997

[42] Ben-Dor I, Gaglia MA Jr, Barbash IM, Maluenda G, Hauville C, Gonzalez MA, Sardi G, Laynez-Carnicero A, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Goldstein SA, Suddath WO, Kent KM, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R: Comparison between Society of Thoracic Surgeons score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. Cardiovasc Revasc Med. 12(6):345-9; 2011

[43] Khaladj N, Shrestha M, Peterss S, Kutschka I, Strueber M, Hoy L, Haverich A, Hagl C: Isolated aortic valve replacement after previous CABG with patent grafts: is the „old fashioned“ way obsolete for the future? Eur J Cardiothorac Surg 35:260–4; 2009

[44] Mack MJ: Risk scores for predicting outcomes in valvular heart disease: how useful? Curr Cardiol Rep. 13(2):107-12; 2011

[45] Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, Pilgrim T, Tzikas A, Otten A, Nuis R, Onuma Y, Cheng JM, Kappetein AP, Boersma E, Juni P, de Jaegere P, Windecker S, Serruys PW: Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system--a Bern-Rotterdam Study. Am Heart J. 159(2):323-9; 2010

[46] Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW: Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. Circulation 114(15):1616-24; 2006

[47] Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senges J; German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators: Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. Eur Heart J. 32(2):198-204; 2011

[48] Giannini C, Petronio AS, Talini E, De Carlo M, Guarracino F, Grazia M, Donne D, Nardi C, Conte L, Barletta V, Marzilli M, Di Bello V: Early and late improvement of global and regional left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: an echocardiographic study. Am J Cardiovasc Dis. 1(3):264-73; 2011

[49] Di Bello V, Giannini C, De Carlo M, Delle Donne MG, Nardi C, Palagi C, Cucco C, Dini FL, Guarracino F, Marzilli M, Petronio AS: Acute improvement in arterial-ventricular coupling after transcatheter aortic valve implantation (CoreValve) in patients with symptomatic aortic stenosis. Int J Cardiovasc Imaging 28(1):79-87; 2012

[50] Tzikas A, Geleijnse ML, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Nuis RJ, van Dalen BM, Sarno G, van Domburg RT, Serruys PW, de Jaegere PP: Left ventricular mass regression one year after transcatheter aortic valve implantation. Ann Thorac Surg. 91(3):685-91; 2011

[51] Gotzmann M, Lindstaedt M, Bojara W, Mügge A, Germing A: Hemodynamic results and changes in myocardial function after transcatheter aortic valve implantation. Am Heart J. 159(5):926-32; 2010

[52] Tarantini G, Gasparetto V, Napodano M, Fraccaro C, Gerosa G, Isabella G: Valvular leak after transcatheter aortic valve implantation: a clinician update on epidemiology, pathophysiology and clinical implications. Am J Cardiovasc Dis. 1(3):312-20; 2011

[53] Rajani R, Kakad M, Khawaja MZ, Lee L, James R, Saha M, Hildick-Smith D: Paravalvular regurgitation one year after transcatheter aortic valve implantation. Catheter Cardiovasc Interv. 75(6):868-72; 2010

[54] Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB; PARTNER Trial Investigators: Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med. 366(18):1686-95; 2012

[55] Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, Eggebrecht H, Senges J, Richardt G; German transcatheter aortic valve interventions registry investigators: Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. Heart. 97(11):899-906; 2011

[56] Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, Hausen S, Sedaghat A, Ghanem A, Müller C, Grube E, Nickenig G, Werner N: Aortic regurgitation index defines severity of periprosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. J Am Coll Cardiol. 59(13):1134-41; 2012

[57] Takagi K, Latib A, Al-Lamee R, Mussardo M, Montorfano M, Maisano F, Godino C, Chieffo A, Alfieri O, Colombo A: Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after CoreValve implantation and the impact of postdilatation. Catheter Cardiovasc Interv. 78(3):432-43; 2011

[58] Zhao Y, Lindqvist P, Nilsson J, Holmgren A, Näslund U, Henein MY: Trans-catheter aortic valve implantation--early recovery of left and preservation of right ventricular function. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 12(1):35-9; 2011

[59] Dahl JS, Videbæk L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI, Haghfelt T, Møller JE: Noninvasive assessment of filling pressure and left atrial pressure overload in severe aortic valve stenosis: relation to ventricular remodeling and clinical outcome after aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 142(3):e77-83; 2011

[60] Ben-Dor I, Goldstein SA, Pichard AD, Satler LF, Maluenda G, Li Y, Syed AI, Gonzalez MA, Gaglia MA Jr, Wakabayashi K, Delhaye C, Belle L, Wang Z, Collins SD, Torguson R, Okubagzi P, Aderotoye A, Xue Z, Suddath WO, Kent KM, Epstein SE, Lindsay J, Waksman R: Clinical profile, prognostic implication, and response to treatment of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. Am J Cardiol. 107(7):1046-51; 2011

[61] Johnson LW, Hapanowicz MB, Buonanno C, Bowser MA, Marvasti MA, Parker FB Jr: Pulmonary hypertension in isolated aortic stenosis. Hemodynamic correlations and follow-up. J Thorac Cardiovasc Surg. 95(4):603-7; 1988

[62] Snopek G, Pogorzelska H, Zielinski T, Rajecka A, Korewicki J, Biederman A, Kotlinski Z: Valve replacement for aortic stenosis with severe congestive heart failure and pulmonary hypertension. J Heart Valve Dis. 5(3):268-72; 1996

[63] Zuern CS, Eick C, Rizas K, Stoleriu C, Woernle B, Wildhirt S, Herdeg C, Stock U, Gawaz M, Bauer A: Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. Clin Res Cardiol. 101(2):81-8; 2012

[64] Ben-Dor I, Goldstein SA, Pichard AD, Satler LF, Maluenda G, Li Y, Syed AI, Gonzalez MA, Gaglia MA Jr, Wakabayashi K, Delhaye C, Belle L, Wang Z, Collins SD, Torguson R, Okubagzi P, Aderotoye A, Xue Z, Suddath WO, Kent KM, Epstein SE, Lindsay J, Waksman R: Clinical Profile, prognostic implication and response to transcatheter aortic valve implantaion. Am J Cardiol. 107(7):1046-51; 2011

[65] Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, De Larochellière R, Doyle D, Côté M, Villeneuve J, Bertrand OF, Larose E, Manazzoni J, Pibarot P, Dumont E: Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. J Am Coll Cardiol. 57(20):1988-99; 2011

[66] Wang T, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS: Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. N Engl J Med 350(7): 655-663; 2002

[67] Weber M, Hamm C: Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart 92:843–9; 2006

[68] Struthers AD: Introducing a new role for BNP: as a general indicator of cardiac structural disease rather than a specific indicator of systolic dysfunction only. Heart 87:97–8; 2002

[69] Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V, Hamm C: Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. Am J Cardiol. 94:740–5; 2004

[70] Spargias K, Polymeros S, Dimopoulos A, Manginas A, Pavlides G, Balanika M, Smirli A, Stavridis G, Dangas G, Cokkinos DV: The predictive value and evolution of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels following transcutaneous aortic valve implantation,. J Interv Cardiol. 24(5):462-9; 2011

[71] Schäfer U, Kurz T, Jain D, Hartmann F, Dendorfer A, Tölg R, Raasch W, Dominiak P, Katus H, Richardt G: Impaired coronary flow and left ventricular dysfunction after mechanical recanalization in acute myocardial infarction: role of neurohumoral activation? Basic Res Cardiol. 97(5):399-408; 2002

[72] Lameris TW, de Zeeuw S, Alberts G, Boomsma F, Duncker DJ, Verdouw PD, Veld AJ, van Den Meiracker AH: Time course and mechanism of myocardial catecholamine release during transient ischemia in vivo. Circulation 101(22):2645-50; 2000

[73] Schömig A, Richardt G: Cardiac sympathetic activity in myocardial ischemia: release and effects of noradrenaline. Basic Res Cardiol. 85 Suppl 1:9-30; 1990

[74] Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, Johansson U, Wendt D, Jakob HG, Forsting M, Sack S, Erbel R, Eggebrecht H: Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. Circulation 121(7):870-8; 2010

[75] Zolk O, Quattek J, Sitzler G, Schrader T, Nickenig G, Schnabel P, Shimada K, Takahashi M, Böhm M: Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme, and endothelin receptors in chronic heart failure. Circulation 99(16):2118-23; 1999

[76] Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H: Big endothelin-1 is not a predictor in aortic stenosis, but is related to arterial blood pressure. Int J Cardiol. 113(2):174-80; 2006

[77] Raffa GM, Jackson V, Liska J, Eriksson MJ, Caidahl K, Eriksson P, Franco-Cereceda A: Endothelin-1 and brain natriuretic peptide plasma levels decrease after aortic surgery. J Heart Valve Dis. 19(6):724-30; 2010

[78] Sassard J, Vincent M, Annat G, Bizollon CA: A kinetic study of plasma renin and aldosterone during changes of posture in man. J Clin Endocrinol Metab. 42(1):20-7; 1976

[79] Sommer L, Quade A, Hartmann K, Bidlingmaier F, Klingmüller D: Direct measurement of immunoreactive renin during changes of posture in man. Horm Res. 37(4-5):171-5; 1992

[80] Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mäyränpää M, Werkkala K, Lommi J, Turto H, Kupari M, Kovanen PT: Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. J Am Coll Cardiol. 44(9):1859-66; 2004

[81] Brilla CG, Rupp H, Funck R, Maisch B: The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodelling in congestive heart failure. Eur Heart J. 16 Suppl O:107-9; 1995

[82] Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyt T, MacCarthy PA, Wendler O, Hildick-Smith D, Davies SW, Trivedi U, Blackman DJ, Levy RD, Brecker SJ, Baumbach A, Daniel T, Gray H, Mullen MJ: 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. 58(20):2130-8; 2011

[83] Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, Ramondo A, Ussia G, Wenaweser P, Windecker S, Laborde JC, de Jaegere P, Serruys PW: Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. EuroIntervention 4(2):242-9; 2008

[84] Rodés-Cabau J, Dumont E, De LaRochellière R, Doyle D, Lemieux J, Bergeron S, Clavel MA, Villeneuve J, Raby K, Bertrand OF, Pibarot P: Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation includingselection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis. Am J Cardiol 102:1240–6; 2008

[85] Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Michev I, Lange R, Anderson WN, Wendler O: Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. Circulation 122:62–9; 2010

[86] Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, Iung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL, Pavie A, Gueret P; FRANCE Registry Investigators: Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry. Eur Heart J 32:191–7; 2011

[87] Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP: Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. Circulation 123:239–41; 2011

[88] Muñoz-García AJ, Hernández-García JM, Jiménez-Navarro MF, Alonso-Briales JH, Domínguez-Franco AJ, Rodríguez-Bailón I, Molina-Mora MJ, Hernández-Rodríguez P, Such-Martínez M, de Teresa-Galván E: Survival and predictive factors of mortality after 30 days in patients treated with percutaneous implantation of the CoreValve aortic prosthesis. Am Heart J. 163(2):288-94; 2012

[89] Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS, Tarantini G, Ettori F, Colombo A, Violini R, Ramondo A, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, De Carlo M, Napodano M, Fiorina C, De Marco F, Antoniucci D, de Cillis E, Capodanno D, Tamburino C; on behalf of CoreValve Italian Registry Investigators: Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. Eur Heart J. 33(8):969-76; 2012

[90] Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, Herijgers P, Dubois C, Legrand V, Verheye S, Rodrigus I; Belgian TAVI Registry Participants, Procedural: 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. Interact Cardiovasc Thorac. Surg. 12(5):762-7; 2011

[91] Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators: Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 363(17):1597-607; 2010

[92] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators: Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 364(23):2187-98; 2011

[93] Fusari M, Bona V, Muratori M, Salvi L, Salis S, Tamborini G, Biglioli P: Transcatheter vs. surgical aortic valve replacement: a retrospective analysis assessing clinical effectiveness and safety. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 13(4):229-41; 2012

7. Anhang: Daten – Tabelle zum Patientenkollektiv der Studie (n = 28)

Patient	Alter	Geschlecht	ASA (cm^2)	KHK	art. HTN	pHT	DM	HLP	VHF	AVB III°	TAVI Termin	Überleben	EuroScore (log), in %
#1	75	m	0,42	0	0	1	1	1	1	0	14.09.2007	3 Monate	13,25
#2	85	w	0,51	1	1	0	0	1	0	1	14.09.2007	lebt	15,56
#3	82	w	0,50	0	1	0	1	0	0	1	01.11.2007	lebt	9,69
#4	85	w	0,97	0	1	0	0	1	1	0	01.11.2007	6 Monate	28,81
#5	74	w	0,71	1	1	0	1	1	0	1	01.11.2007	lebt	15,42
#6	85	w	0,54	1	1	0	1	1	0	0	07.12.2007	5 Tage	12,81
#7	89	w	0,75	0	1	0	0	0	0	1	07.12.2007	1Monat	24,18
#8	89	w	0,48	1	0	0	1	0	0	0	07.12.2007	1Monat	20,33
#9	87	w	0,59	1	1	0	1	0	0	0	15.01.2008	3 J. 3 M.	31,05
#10	83	w	0,58	1	1	0	1	0	1	0	15.01.2008	lebt	15,37
#11	84	w	0,57	1	1	0	1	1	1	1	15.01.2008	9 Monate	20,58
#12	87	m	0,60	1	1	1	0	0	1	0	26.02.2008	5 Monate	8,99
#13	83	w	0,50	1	1	0	0	1	1	0	26.02.2008	lebt	18,49
#14	87	m	0,75	1	1	0	0	0	1	0	26.02.2008	7 Monate	35,47
#15	82	w	0,57	1	1	0	0	0	0	1	14.04.2008	lebt	16,71
#16	86	w	0,87	1	1	0	0	1	0	1	14.04.2008	2 Jahre	26,78
#17	84	w	0,39	0	1	1	0	1	1	0	14.04.2008	lebt	20,07
#18	86	w	0,96	1	1	0	0	1	0	1	21.04.2008	3 Jahre	11,52
#19	83	w	0,80	1	1	0	0	1	0	1	21.04.2008	9 Monate	9,89
#20	72	w	0,32	1	1	0	1	1	1	0	21.04.2008	lebt	8,85
#21	80	w	0,50	1	1	0	0	1	0	0	28.05.2008	lebt	14,38
#22	83	w	0,41	1	1	1	0	0	1	0	28.05.2008	2 J.4 M.	19,63
#23	81	w	0,91	1	1	0	0	1	0	0	18.06.2008	1Jahr	8,65
#24	86	m	0,74	1	0	0	0	0	1	0	18.06.2008	1Jahr	22,07
#25	80	m	0,77	1	1	0	1	0	0	0	18.06.2008	6 Monate	33,24
#26	83	w	0,59	1	1	0	0	1	0	0	18.07.2008	2 J. 3 M.	9,52
#27	83	m	0,72	1	1	0	1	1	0	1	02.12.2008	lebt	12,72
#28	78	w	0,42	1	1	1	0	0	1	0	02.12.2008	4 Tage	14,80

Legende: J=Jahr, M=Monat

8. Ethikantrag:

Die durchgeführten Blutentnahmen für die laborchemischen Analysen während der Untersuchung wurden im Rahmen des am 22.10.2004 genehmigten Ethikantrags der Ethikkommission der Universität zu Lübeck mit dem Aktenzeichen 04-041 durchgeführt, der dazugehörige Fragebogen ist unten aufgeführt.

Lübecker Register von Patienten mit struktureller Herzerkrankung

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Medizinische Klinik 2 (Direktor: Prof. Dr. H. Schunkert); Ratzeburger Allee 160; 23538 Lübeck

Identifikationsnummer:

Sehr geehrte Frau....., / Sehr geehrter Herr.....,

hiermit bitten wir Sie um ihr Einverständnis zur wissenschaftlichen Verwendung Ihres Blutes sowie Ihrer personenbezogenen und medizinischen Daten im Rahmen der oben genannten Studie.

Einwilligungserklärung

zur Teilnahme am Aufbau einer Biomaterial- und medizinischen Datenbank für die wissenschaftliche Erforschung struktureller Herzerkrankungen an der Medizinischen Klinik 2 (Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

(Lübecker Register von Patienten mit struktureller Herzerkrankung)

Hiermit erkläre ich, dass ich mündlich und schriftlich über Zweck, Ablauf und Bedeutung dieser Studie sowie über die mit der Studie verbundenen Vorteile und Risiken aufgeklärt wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit der/dem Ärztin/Arzt zu klären. Über meine Rechte bin ich informiert worden. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen. Ich habe die mir vorgelegte Patienteninformation verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich bin bereit, an dem o.g. Vorhaben teilzunehmen und bin insbesondere auch damit einverstanden, dass meine Blutproben für die genetische Erforschung verschiedener struktureller Herzerkrankungen untersucht werden und dass meine medizinischen und persönlichen Daten (Stammdaten) in einer Studien-Datenbank gemäß vorliegender Patienteninformation gespeichert werden.

Ich bin damit einverstanden, dass mir im Rahmen einer Herzkatheter-Untersuchung etwa 30 ml Blut aus der arteriellen Schleuse entnommen werden und dass dieses Blut in der Medizinischen

Klinik 2 in pseudonymisierter Form verarbeitet, gelagert und für wissenschaftliche Zwecke analysiert werden darf.

Ich stimme zu, dass die Blutprobe und meine medizinischen Daten unter der Verantwortung der oben genannten Institution für Studien mit allen wissenschaftlich in Betracht kommenden Fragestellungen in pseudonymisierter Form verwendet werden, insbesondere für molekulargenetische und laborchemische Analysen zur Entstehung und zum Verlauf verschiedener Herzerkrankungen.

Ich teile Ihnen den Namen meines Hausarztes mit und ich gestatte Ihnen, dass die für diese Studie benötigten Informationen aus meinen Original-Krankenakten vom Hausarzt und von anderen Ärzten, bei denen ich in Behandlung war oder bin, eingesehen und übermittelt und in pseudonymisierter Form für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden dürfen.

Ich bin einverstanden, dass zur weiteren Analyse und Auswertung der erhobenen Daten und Blutproben andere Forschungsinstitutionen und industrielle Kooperationspartner beteiligt werden können und ich stimme zu, dass an diese Institutionen ggf. medizinische Daten oder Probenmaterial **mit Pseudonym** weitergegeben werden darf.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Adresse – getrennt von den Gesundheitsdaten – gespeichert wird, und dass ich zu einem späteren Zeitpunkt erneut zur Erfassung des Gesundheitszustandes kontaktiert werde, zum Beispiel im Rahmen eines Telefon-Interviews.

Ich bin mir bewusst, dass ich für die Teilnahme an der Studie kein Entgelt erhalte.

Ich bin mit einer eventuellen kommerziellen Nutzung der Forschungsergebnisse dieser Studie und meiner Blutprobe sowie meiner medizinischen Daten einverstanden und verzichte hiermit auf die möglicherweise entstehenden wirtschaftlichen Verwertungs- und Urheberrechte an den mir entnommenen Proben und den gewonnenen Daten. Ich bin mir bewusst, keinerlei Ansprüche auf Vergütung, Tantieme oder sonstige Beteiligung an finanziellen Vorteilen oder Gewinnen zu haben, die möglicherweise auf der Basis der Forschung mit meiner Blutprobe erlangt werden. Meine Persönlichkeitsrechte (insbesondere mein Recht auf Auskunft, Berichtigung, Widerspruch gegen die Weiterverarbeitung, Sperrung und Löschung meiner Daten sowie Vernichtung meiner Körpersubstanzen) bleiben hiervon unberührt.

Mir ist bekannt, dass ich auf Anfrage Auskunft über alle über mich gespeicherten Daten erhalte, wenn ich das wünsche.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit widersprechen kann.

Im Falle eines Widerrufs werden alle meine Daten sowie meine Blutprobe vernichtet, sofern gesetzliche Bestimmungen der Vernichtung nicht entgegen stehen.

JA **Nein**

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz
Bei der oben genannten Studie werden persönliche Stammdaten und medizinische Daten (z. B. Ergebnisse der Herzkatheter-Untersuchung) erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen in pseudonymisierter Form und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung Blutproben von mir gelagert und analysiert werden und die daraus gewonnenen Daten gespeichert und wissenschaftlich ausgewertet werden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene medizinische Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern ohne Namensnennung aufgezeichnet, gespeichert, verarbeitet und weitergegeben werden und dass diese medizinischen Daten ohne Namensnennung über das Pseudonym mit meinen Blutproben korreliert und für wissenschaftliche Zwecke analysiert werden.

JA **Nein**

Nachname:_____ Vorname:_____
Geburtsdatum:_____Geburtsort:_____

_____/_____
Ort, Datum (vom Patienten auszufüllen) Unterschrift der Patientin / des Patienten

Bestätigung des aufklärenden Arztes
Die Patientin/der Patient, Frau/Herr..... wurde von mir über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Teilnahme an der o.g. Studie in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt. Ihre/seine Fragen habe ich zu ihrer/seiner Zufriedenheit beantwortet. Die Patientin/der Patient hat ohne Zwang die Einwilligung in die Studienteilnahme erklärt. Ein Exemplar der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung wurde ihr/ihm ausgehändigt.

Folgende Fragen des Patienten wurden beantwortet:
_____
_____

Name des aufklärenden Arztes: _____

_____ / _____ / _____
Ort Datum Unterschrift des aufklärenden Arztes

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders herzlich bei PD Dr. med. habil Ulrich Schäfer für die Überlassung des Themas und die während der Erstellung dieser Dissertation tatkräftigen und sehr engagierten Unterstützung bedanken.

Bei Professor Dr. med. Heribert Schunkert und Professor Dr. med. Joachim Weil möchte ich mich sehr für die Bereitstellung meines Arbeitsplatzes, sowie der Geräte und Räumlichkeiten in ihrer Klinik bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Professor Thomas Kurz, Dr. Christof Burgdorf und Ines Stölting sowie den Mitarbeitern des Herzkatheterlabors und des Echokardiographielabors für die stets tatkräftige Unterstützung meiner Arbeitsprozesse bedanken.

Ich bin meinen Eltern und meiner Freundin Sabina für die mentale Unterstützung während der gesamten Zeit der Erstellung dieser Arbeit sehr dankbar.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Jan Moritz Voswinckel

Geburtstag	08.03. 1981
Geburtsort	Hamburg
Religion	evangelisch

Ausbildung

1989 - 1993	Ev. Grundschule Schulkamp in Hamburg-Nienstedten
1993 - 1997	Gymnasium Christianeum in Hamburg-Othmarschen
1997 - 1998	Eastern High School in Pekin, Indiana, USA, für ein Schuljahr
1998 - 2001	Privates Jenisch Gymnasium in Hamburg Klein-Flottbek
2001	Abitur
2002	Vorsemester Medizin am Institut für Biologie und Medizin in Köln
2002 - 2003	Ausbildung zum Rettungssanitäter

Studium

2003	Studium der Humanmedizin in Szeged, Ungarn
2004 - 2005	Studium der Zahnmedizin an der Universität zu Hamburg
2005 - 2007	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität Dresden
2007	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2007 - 2011	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
seit 2007	Promotion in der Medizinischen Klinik II, Universität zu Lübeck
2010 - 2011	Praktisches Jahr:
	Innere Medizin: Kantonspital Schaffhausen, Lehrkrankenhaus der Universität Zürich, Schweiz
	Chirurgie: Asklepios Klinik Bad Oldesloe und University Hospital Coventry and Warwickshire, Coventry, England
	Ophthalmologie (Wahlfach): Universität zu Lübeck
2011	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation
2012	Promotionssemester an der Universität zu Lübeck
seit 08/2012	Assistenzarzt im Allgemeinen Krankenhaus Celle, Abteilung Kardiologie

Celle, den 07.11.12