

Der Einfluss periprozeduraler Inflammation auf das Überleben von Patienten nach
kathetergestützter Aortenklappenimplantation: Vergleich des transfemorale und
transapikale Zugangswege.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Sissy Schmidt, geboren in Gera
Gießen, 2019

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
und ihres Fachbereiches Medizin

Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH

Geschäftsführer Prof. Dr. Christian W. Hamm

Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Tag der Disputation: 05.03.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Anatomie und Physiologie der Aortenklappe	6
1.2	Pathogenese der Aortenklappenstenose	7
1.3	Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	7
1.4	Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose	10
1.5	Diagnostik der Aortenklappenstenose	11
1.6	Behandlungsmöglichkeiten der Aortenklappenstenose	12
1.6.1	Medikamentöse Therapie	12
1.6.2	Chirurgischer Aortenklappenersatz	13
1.6.3	Kathetergestützte Aortenklappenimplantationen	14
1.6.3.1	EuroSCORE, EuroSCORE II und STS- Score	14
1.6.3.2	Operationstechniken	20
1.7	Postoperative inflammatorische Prozesse	23
1.8	Inflammatorische Biomarker	26
1.9	Ziel der Arbeit	29
2	Patienten und Methodik	30
2.1	Studienpopulation	30
2.2	Untersuchungs- und Behandlungsablauf	30
2.3	Berechnung der Risikoscores	31
2.4	Labordiagnostik	32
2.4.1	C-reaktives Protein	32
2.4.2	Hochsensitiv-gemessenes C-reaktives Protein	32
2.4.3	Procalcitonin	32
2.4.4	Interleukin 6	33
2.5	Statistische Analyse	33
3	Ergebnisse	35
3.1	Baseline Charakteristika	35
3.1.1	Patienten ohne SIRS	35
3.1.2	Patienten mit SIRS	36
3.1.3	Patienten mit einem transfemorale Zugangswege	38
3.1.4	Patienten mit einem transapikale Zugangswege	38
3.2	Präprozedurale Labormessungen	40
3.3	Postprozeduraler Verlauf	41

3.3.1	Patienten ohne SIRS	41
3.3.2	Patienten mit SIRS.....	41
3.3.3	Patienten mit einem transfemorale Zugangswe g.....	43
3.3.4	Patienten mit einem transapikale Zugangswe g	44
3.4	Follow- up	45
3.4.1	Patienten ohne SIRS	45
3.4.2	Patienten mit SIRS.....	45
3.4.3	Patienten mit einem transfemorale Zugangswe g.....	47
3.4.4	Patienten mit einem transapikale Zugangswe g	47
3.5	Labormessunge n: Verlauf der Biomarker	48
3.5.1	Patienten mit und ohne SIRS	48
3.5.2	Patienten mit einem transfemorale und transapikale Zugangswe g	49
3.5.3	Grenzwerto ptimierungskurven für die verschiedene Biomarker	50
3.5.3.1	SIRS	50
3.5.3.2	Ein-Jahres-Mortalität	56
3.6	Multivariate Regressionsanalyse	60
4	Diskussion	61
4.1	Biomarker und ihre prognostische Wertigkeit	61
4.1.1	C-reaktives Protein/ Hochsensitiv-gemessene s C-reaktives Protein	62
4.1.2	Procalcitonin.....	64
4.1.3	Interleukin 6	67
4.2	Scores und ihre prognostische Wertigkeit.....	68
4.3	Schlussfolgerung	69
4.4	Limitation	69
5	Zusammenfassung.....	71
6	Summary	73
7	Abkürzungsverzeichnis	75
8	Abbildungsverzeichnis	77
9	Tabellenverzeichnis.....	78
10	References	80
11	Publikationsverzeichnis	86
12	Erklärung zur Dissertation.....	88
13	Danksagung.....	89

1 Einleitung

Laut des Statistischen Bundesamtes ist das Durchschnittsalter von Männern und Frauen in den vergangenen Jahren stetig gestiegen. Die zunehmende Lebenserwartung führt in den nächsten Jahren zum Anstieg der über 80-jährigen. Laut aktuellen Schätzungen wird sich diese Gruppe bis zum Jahr 2050 von vier Millionen im Jahr 2008 auf 10 Millionen steigern. Die Aortenklappenstenose (AS) ist der häufigste erworbene Herzklappenfehler im Erwachsenenalter und gewinnt mit einer Prävalenz von zwei bis sieben Prozent bei über 65-jährigen immer mehr an Bedeutung [1]. Aufgrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung wird es immer mehr ältere Menschen mit AS mit teilweise multiplen Begleiterkrankungen geben. Durch die Multimorbidität der Patienten werden diese aufgrund des hohen Operationsrisikos nicht durch einen konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) sondern durch eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) behandelt. Die unterschiedlichen Zugangswege für die TAVI (bsp. transfemoraler und transapikaler Zugangsweg) können sowohl intra-, als auch postoperativ zu Komplikationen führen. Eine mögliche Komplikation sind Inflamationsreaktionen wie beispielsweise das sogenannte „*Systemic Inflammatory Response Syndrome* – SIRS“, welche in der operativen Medizin mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität verbunden sind [2].

In der vorliegenden Arbeit sollen periprozedurale inflammatorische Prozesse und deren Einfluss auf peri- und postprozedurale Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Transkatheter- Aortenklappenimplantation genauer erörtert werden. Hierbei wurden ausgewählte Biomarker (Interleukin 6, hoch-sensitiv gemessenes C-reaktives Protein, Procalcitonin) gemessen und in einer prospektiven Kohorte evaluiert. In diesem Zusammenhang soll die diagnostische und prognostische Wertigkeit der einzelnen Biomarker untersucht werden. Durch die frühzeitige Erfassung der Inflamationsmarker und deren Interpretation können Risikopatienten und somit komplizierte postinterventionelle Verläufe schneller erkannt und möglicherweise frühzeitig behandelt werden.

1.1 Anatomie und Physiologie der Aortenklappe

Die Aortenklappe (Valva aortae) ist eine Taschenklappe und befindet sich im ostium aortae als Übergang aus dem linksventrikulären Ausflusstrakt zur Aorta. Sie besteht aus drei taschenförmigen Segeln, den Valvulae semilunaris dextra (rechtskoronares Segel), sinistra (linkskoronares Segel) et posterior (akoronares Segel) und ist über diese an der Aorta befestigt [3]. Diese Einteilung beruht auf der Beziehung zu den Koronarien (Arteriae coronales), welche oberhalb der Klappenanheftungsstelle im Sinus valsalvae (Sinus aortae) entspringen. Die somit entstehende Ausbuchtung der Aortenwand ist von außen als Bulbus aortae sichtbar. Auf dem freien Rand der Valvulae semilunaris befindet sich jeweils ein Faserknötchen, der Nodulus valvula semilunaris. Zusammen mit dem ihm umgebenen Saum, dem Lunula valvulae semilunaris, sorgt er für den passiven Verschluss der Aortenklappe [4].

Die Aortenklappe ermöglicht nur einen gerichteten Blutfluss aus dem linken Ventrikel in die Aorta. Das Öffnen und Schließen geschieht durch Druckdifferenzen, welche durch das Blutvolumen bewirkt werden. Es fließt von einem Ort mit hohem Druck zu einem Ort mit niedrigem Druck. Während der Anspannungsphase in der Systole ist die Aortenklappe verschlossen. Der dadurch entstehende Druckgradient zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta bewirkt die Öffnung der Aortenklappe und die Austreibungsphase der Systole beginnt. Zunächst kommt es zu einem weiteren Druckanstieg im Ventrikel und der sich anschließenden Aorta. Bei Einstellung des Gradienten zu Gunsten der Aorta verschließt sich die Aortenklappe und die Systole ist beendet. Bei der nun folgenden diastolischen Entspannungsphase nimmt der Druck des linken Ventrikels ab und unterschreitet den des linken Atriums. Die Füllungsphase der Diastole beginnt. Während dieser Druck-Volumen-Änderung ist die Aortenklappe bis zur erneuten Füllung und Anspannung des linken Ventrikels verschlossen und verhindert einen retrograden Blutrückfluss.

1.2 Pathogenese der Aortenklappenstenose

Die AS ist eine Verengung der Aortenklappe mit vermindertem Blutausswurf aus dem linken Ventrikel in der Systole und wird als häufigster erworbener Herzklappenfehler im Erwachsenenalter angegeben. Die Prävalenz beträgt zwei bis sieben Prozent in der Bevölkerung älter als 65 Jahre [1]. Die überwiegende Mehrheit (80 %) der erwachsenen Patienten sind Männer [5]. Häufigste Ursache ist der altersbedingte Degenerationsprozess mit Sklerosierung und Stenosierung der Aortenklappe [5]. Weitere Ursachen sind die Folgen des rheumatischen Fiebers, die bakterielle Endokarditis und die bikuspidale Fehlbildung von Geburt an [6].

1.3 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Die degenerative AS führt durch erhöhte chronische Druckbelastungen meist zu konzentrischer Hypertrophie des linksventrikulären Myokards. Die hieraus resultierende erhöhte Wanddicke wiederum hat eine Abnahme des Ventrikelkavums zur Folge. Somit entsteht auf dem Boden der linksventrikulären Hypertrophie ein erhöhter myokardialer Sauerstoffbedarf. Durch die verminderte Dehnbarkeit in der Füllungsphase ist die diastolische Funktion bereits in diesem frühen Stadium gestört, wohingegen die systolische Funktion über einen langen Zeitraum erhalten bleibt. Durch die Zunahme der Myokardmasse, einer verminderten Kontraktilität und Compliance sowie der daraus resultierenden starren Obstruktion, sinken zunächst das enddiastolische Volumen und somit auch das Schlagvolumen des Ventrikels ab. Dennoch kann das Herz das Herzminutenvolumen, gekennzeichnet durch Schlagvolumen und Herzfrequenz, durch Erhöhung der Herzfrequenz zunächst aufrechterhalten. In Ruhe ist das Herzzeitvolumen noch nicht limitierend, bei Belastung hingegen ist eine Steigerung der Herzfrequenz nicht ausreichend möglich und es wird zu wenig Blut in den Körperkreislauf gepumpt. Neben einem verminderten Herzminutenvolumen können Herzrhythmusstörungen und eine die Lebensqualität stark beeinträchtigende Leistungsminderung auftreten. Aufgrund der häufig über Jahre andauernden adaptiven Prozesse besteht die Gefahr, dass der Verlauf über lange Zeit asymptomatisch voranschreitet. Ab dem Auftreten eines der typischen Symptome ist jedoch weitere Diagnostik und gegebenenfalls Therapie indiziert [5]. Zu den kennzeichnenden Hauptsymptomen zählen: Angina pectoris (AP), Dyspnoe und Synkope.

Die stabile AP ist ein plötzlich auftretender thorakaler Schmerz, der mehr als zwei und weniger als zehn Minuten andauert. Er wird häufig begleitet durch ein Gefühl der Brustenge, des Drucks, der Schwere oder ein Brennen und ist meist retrosternal lokalisiert. Ursache hierfür ist die Myokardischämie [5]. Durch die AS kommt es zur zunehmenden linksventrikulären Hypertrophie. Der dadurch bedingte erhöhte Sauerstoffbedarf führt trotz arteriosklerosefreier Koronararterien zur verminderten Versorgung des Myokards und somit zur AP. Je nach Schwere erfolgt die Einteilung der AP nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS).

Grad	Beschreibung
I	Keine AP beim alltäglichen Gehen oder Treppensteigen. AP bei schwerer, schneller oder langandauernder körperlicher Aktivität.
II	AP bei schnellem Gehen oder Bergaufgehen. AP bei Gehen in der Kälte, bei Wind, emotionalem Stress oder nach den Mahlzeiten.
III	AP bei leichter körperlicher Aktivität, <100 m geradeaus Gehen oder nach einer Etage Treppensteigen.
IV	AP bei jeglicher körperlicher Aktivität und/oder sogar in Ruhe.

Tabelle 1: Klassifizierung der Angina pectoris [5]

Laut der American Thoracic Society (ATS) ist Dyspnoe das subjektive Empfinden von Atembeschwerden, die sich qualitativ und in Intensität unterscheiden [5]. Die verringerte Compliance des linken Ventrikels verursacht zunächst unter Belastung einen Rückstau des Blutes in das linke Atrium. Dieses erhöhte Volumen staut sich in die Venae pulmonales in den Lungenkreislauf zurück. Es kommt zum erhöhten pulmonal-kapillären Druck und es resultiert Dyspnoe. Durch den erhöhten hydrostatischen Druck kommt es zum Übertritt von Blutplasma aus dem Kapillarbett in das interstitielle Gewebe oder die Alveolen der Lunge und es entwickelt sich ein kardiales Lungenödem [5].

Die Synkope ist eine plötzlich auftretende, von kurzer Dauer anhaltende, reversible Bewusstlosigkeit, bedingt durch eine zerebrale Minderperfusion. Sie ist einhergehend mit einem Tonusverlust der Skelettmuskulatur [5]. Zur kardialen Synkope kommt es aufgrund der Reduktion des Herzminutenvolumens oder einer inadäquaten Reflexvasodilatation. Aufgrund der verminderten Öffnungsfläche der Aortenklappe in der Systole ist die Ejektionsfraktion eingeschränkt und führt somit zur verminderten Blutzirkulation in den zerebralen Gefäßen und somit zur kurzfristigen Hypoxie. Aber auch durch Vasodilatation der Arbeitsmuskulatur und gleichzeitiger Vasokonstriktion in der Ruhemuskulatur kann es zum Abfall des arteriellen Blutdruckes kommen oder das Herzzeitvolumen aufgrund eintretender Rhythmusstörungen rapide absinken [5].

Jedes Symptom kann auch für sich allein auftreten. Mit zunehmender Verkleinerung der Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) nehmen meist die Symptome und ihre Intensität und Häufigkeit des Auftretens zu.

1.4 Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose

Die Öffnungsfläche der Aortenklappe ist physiologisch 2,6-3,5 cm². Ab einer Klappenöffnungsfläche (AÖF) auf etwa 1,0 cm² kommt es zu relevanten hämodynamischen Auswirkungen mit ausgeprägter Symptomatik [5]. Allerdings können auch höhergradige AS, mit einer Öffnungsfläche < 1,0 cm², über viele Jahre Symptomfreiheit aufweisen [5].

Gemäß aktueller Leitlinie teilt man die AS in drei Schweregrade ein: leicht-, mittel- und hochgradig. Die Kriterien für die genannte Klassifizierung sind die mittels transthorakaler Echokardiografie errechnete (Kontinuitätsgleichung) AÖF und der transvalvuläre Druckgradient (Δp). Jedoch auch Faktoren wie die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit ($V_{\max}$) die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und das Verhältnis von AÖF und Körperoberfläche (BSA) werden zur Beurteilung und individuellen Einschätzung herangezogen [7]. Die AS wird wie folgt graduiert:

	AÖF (qcm)	AÖF/BSA (qcm/qm)	Δp (mmHg)	$V_{\max}$ (m/s)
Leichtgradige AS	> 1,5	> 1,0	< 25	< 3,0
Mittelgradige AS	1,0- 1,5	0,6- 1,0	25- 40	3,0- 4,0
Hochgradige AS	< 1,0	< 0,6	> 40	> 4,0

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose [7]

AÖF, Aortenklappenöffnungsfläche; BSA, body surface area; Δp , mittlerer Druckgradient; $V_{\max}$, maximale Flussgeschwindigkeit

1.5 Diagnostik der Aortenklappenstenose

Zur Diagnostik der AS ist die Auskultation wegweisend. Es lässt sich zunächst ein spindelförmiges raues Systolikum mit Punctum maximum im zweiten Intercostalraum (ICR) rechts parasternal, mit häufiger Fortleitung ins Jugulum und die Karotiden, auskultieren [5]. Des Weiteren können Veränderungen im EKG, wie Linkshypertrophiezeichen,

T-Negativierungen und ST-Senkungen oder durch bereits eintretende Dekompensation eine im Röntgen auftretende Linksverbreiterung sowie Lungenstauung oder poststenotische Dilatation der Aorta ascendens auf eine Stenose der Aortenklappe hinweisen [5]. Die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) spielt bei der Diagnostik eine untergeordnete Rolle, weist jedoch gelegentlich Zufallsbefunde bezüglich des Verdachtes auf eine AS auf.

Bei Verdacht auf eine AS ist die transthorakale Echokardiografie wegweisend. Hierbei ermittelt man die AÖF mittels der Doppler-Messung der transaortalen Flussgeschwindigkeit und berechnet das Verhältnis zur Körperoberfläche. Zur besseren Beurteilung der Morphologie und Lokalisation, vor allem bei schlechten transthorakalen Schallbedingungen, kann die transösophageale Echokardiografie herangezogen werden. Die oben genannten zur Gradierung beitragenden Werte werden ebenfalls durch diese beiden Untersuchungsverfahren ermittelt. Bei hochgradiger eingeschränkter linksventrikulärer Funktion mit einer Ejektionsfraktion $< 35\%$, ist die Dobutamin-Stressechokardiografie zur Schweregradeinteilung zusätzlich hilfreich [5].

Wenn die echokardiographische Quantifizierung nicht mit ausreichender Qualität möglich ist oder es zu Widersprüchen kommt, erfolgt die weitere Evaluierung mittels Rechts- oder Linksherzkatheteruntersuchung [5]. Hierbei können durch Manometrie der *Peak-to-Peak-Gradient*, der maximale instantaneous Gradient oder der mittlere Gradient invasiv bestimmt und die AÖF mittels Gorlin-Formel berechnet werden [8].

- maximaler Gradient: höchstmöglicher systolischer Druckgradient zwischen Aorta und linkem Ventrikel (Messung erfolgt zum selben Zeitpunkt) [9]
- mittlerer Gradient: mittlere Druckdifferenz (während systolischem Auswurf) [9]
- *Peak-to-Peak-Gradient*: maximale Druckdifferenz zwischen dem linksventrikulärem Druck und dem systolischen Druck in der Aorta (Messung muss nicht zum selben Zeitpunkt erfolgen) [9]

- Gorlin-Formel: Klappenöffnungsfläche =

$$\frac{\text{Schlagvolumen} \times \text{Linksventrikuläre Austreibungszeit}}{44,3 \times \text{Wurzel mittlerer Druckgradient}} [8]$$

1.6 Behandlungsmöglichkeiten der Aortenklappenstenose

1.6.1 Medikamentöse Therapie

Grundsätzlich gilt es, bei jeglichem Schweregrad der AS die kardiovaskulären Risikofaktoren optimal einzustellen und somit einen Progress der Sklerosierung zu verhindern. Eine symptomlose AS bedarf keiner spezifischen Therapie. Es sollten jedoch regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen erfolgen.

Die symptomatische AS ist stark lebenslimitierend und geht bei einem konservativen Prozedere mit einer drei-Jahres- Überlebensrate von lediglich 50 % einher. Dies gilt im Besonderen bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter.

Eine medikamentöse Therapie der schweren AS dient daher lediglich der Symptomlinderung und Vermeidung von kardialen Dekompensationen bis zum AKE. Bei inoperablen Patienten ist die TAVI, Therapie der Wahl. Eine alleinige Ballonvalvuloplastie gilt als palliativer Therapieansatz.

Im Rahmen der medikamentösen Therapie steht eine diuretische Therapie zur Verminderung der pulmonalen Stauung im Vordergrund. Zudem wird in diesem Zusammenhang über den Nutzen einer lipidsenkenden Therapie diskutiert. In den letzten Jahren wurden hierzu Studien veröffentlicht, in denen die Wirkung von Cholesterinsyntheseenzymhemmern auf das verzögerte Voranschreiten der Klappenkalzifikation untersucht wurde. Dieser medikamentöse Effekt erbrachte jedoch nicht den gewünschten Erfolg und konnte in darauffolgenden Studien nicht bewiesen werden [10]; [11]; [12].

1.6.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Der chirurgische AKE ist der Goldstandard bei der Behandlung der hochgradigen, symptomatischen AS bei Patienten mit geringem und mittlerem Operationsrisiko [13]. Heutzutage stehen verschiedene Prothesentypen zur Verfügung. Es gibt biologische Ersatzklappen, diese bestehen aus Transplantaten von Menschen oder Tieren, oder mechanische Ersatzklappen, hier ist das Material hauptsächlich Metall. Beide Prothesen zeigen jeweils ein entscheidendes und bisher ungelöstes Problem auf. Die mechanische Klappe überzeugt zwar mit ihrer langen Haltbarkeit, wird aber durch die lebenslange Antikoagulation bei den Patienten oft abgelehnt. Bei einer biologischen Prothese ist die orale Antikoagulation nicht erforderlich, jedoch ist die Haltbarkeit begrenzt.

Angesichts dieser Problematik ist die Entscheidung des Klappentyps altersabhängig. Laut den aktuellen Leitlinien von 2017 ist das Grenzalter bei 75 Jahren [13]. Jedoch wird zunehmend auf die Gesamtkonstellation aus biologischen, anatomischen, technischen und risikobringenden Faktoren geschaut und individuell entschieden [13]. Diese Entscheidung zur TAVI sollte in Zusammenschau der Befunde mit den Kardiologen, Herzchirurgen, Anästhesisten und dem Patienten getroffen werden.

Der chirurgische Aortenklappenersatz ist ein Routineeingriff. Nach der medianen Sternotomie erfolgt der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine über die Aorta ascendens sowie den rechten Vorhof. Nach dem Ausklemmen der Aorta ascendens und der Kardioplegie wird die Aortotomie so distal wie möglich durchgeführt. Somit vermeidet man eine Ruptur der Koronararterien. Häufig benutzen Operateure an dieser Stelle einen Vent (Sauger in der Aorta). Je nach Sklerosierungs- bzw. Stenosierungsgrad erfolgt die komplette beziehungsweise inkomplette Exzision der Aortenklappe (zunächst nur die Segel) . Bei Vorhandensein fortlaufender Verkalkungen in andere Strukturen (häufig in die Mitralklappe) werden diese Plaques abgeschält. Dies ermöglicht eine optimale Präparation und vermindert das Risiko eines paravalvulären Lecks. Nach dem „Sizing“ des Anulus wird die Klappenprothese durch die evertierende (von aortal nach ventrikulär) oder nicht-evertierende (von ventrikulär nach aortal) Technik mittels filzunterstützten Nähten implantiert. Es folgen die Verschlussnaht der Aorta und die Entlüftung des linken Ventrikels. Nach der warmen Reperfusion („hot shot“) wird die extrakorporale Zirkulation beendet und der physiologische Herzrhythmus, gegebenenfalls mittels eines Defibrillators, wiederhergestellt [14].

Zur Minimierung des Operationstraumas gibt es alternativ zur kompletten Sternotomie die Minimalsternotomie. Hierbei wird eine Inzision von sieben bis acht Zentimetern vom

Manubrium sterni bis auf Höhe des dritten oder vierten ICRs oder von der Mittellinie zum vierten ICR gesetzt. Diese Operationstechnik hat ein vergleichbares Ergebnis hinsichtlich Mortalität, Schlaganfall und intraoperative Myokardinfarktrate wie die konventionelle komplette Sternotomie [15]. Durch eine partielle Sternotomie zeigt sich ein besseres kosmetisches Ergebnis, dennoch gibt es keine Verbesserung des postoperativen Verlaufs. Die Minimalsternotomie erfordert einen höheren technischen Aufwand sowie viel Erfahrung und Können des Operateurs. Aus diesem Grund kommt dieses Verfahren nur selten zum Einsatz [16].

1.6.3 Kathetergestützte Aortenklappenimplantationen

1.6.3.1 EuroSCORE, EuroSCORE II und STS- Score

Eine Alternative zum konventionellen AKE bilden die kathetergestützten Verfahren. Gerade für Patienten mit symptomatischer AS und einem mittleren bis hohen Operationsrisiko stellt diese Methode die Therapie der Wahl dar. Das Operationsrisiko für eine TAVI wird mittels des europäischen additiven/logistischen EuroSCORES (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) bzw. dem EuroSCORE II und/oder dem amerikanischen STS-Score (*Society of Thoracic Surgeons - Score*) ermittelt. Hierbei berechnet man die postoperativ zu erwartende Mortalitätsrate. Aber auch der Zusammenhang aus Morbidität und 30-Tage-Mortalität ist ableitbar.

Erfahrungen haben gezeigt, dass der EuroSCORE das Risiko häufig um den Faktor drei überschätzt und der STS-Score aufgrund der Einbeziehung von mehr Variablen geeigneter ist. [17]

Im Jahr 2011 wurde daraufhin der EuroSCORE aufgrund der bisherigen Erfahrungen überarbeitet und als EuroSCORE II neu vorgestellt. Hier wurden bei der Berechnung die Koeffizienten und die Auswahl der präoperativen Risikofaktoren geändert.

Ab einem logistischen EuroSCORE von $> 20 \%$ spricht man von einem erhöhten Risiko für einen chirurgischen Klappenersatz [18], d.h. zwei von zehn Patienten mit solch einem präoperativen Risikoprofil versterben innerhalb der nächsten 30 Tage postoperativ. Auf Grundlage der Daten von 2014 sagt die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, dass bei Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose > 75 Jahre mit einem STS- Score ≥ 10 und einem logistischen EuroSCORE ≥ 20 eine Indikation zur TAVI besteht. Bei Patienten ≥ 85 Jahre ist die Indikation sogar unabhängig der Risikoscores gegeben [19]. Bereits in den folgenden Jahren wurden diese Kriterien immer

wieder diskutiert und neu überarbeitet. In der Aktualisierung des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie von 2016 von Kuck et al. ist für Patienten mit einem hohen Risiko, das heißt ein STS- Score $> 8\%$ oder ein logistischer EuroSCORE $> 20\%$, die TF- TAVI die Therapie der Wahl. Auch bei Patienten mit einem mittleren Risiko und somit einem STS- Score von $4-8\%$ oder einem logistischen EuroSCORE von $10-20\%$ ist die TF- TAVI die erste Therapieempfehlung. Weiterhin gilt die Regelung, dass bei 85- jährigen Patienten unabhängig der Risiko- Scores eine TAVI an erster Stelle steht [19]. Aber auch Score- unabhängige Kriterien, wie zum Beispiel eine Porzellanaorta oder ein Verdacht auf Endokarditis sprechen für die Anwendung der kathetergestützten Intervention [13, 19]. Die Indikation muss jedoch in einer gemeinsamen Evaluation im Herz-Team gestellt werden.

In der folgenden Tabelle sind die zu bewertenden präoperativen Risikofaktoren mit den zugeordneten Punkten zur Berechnung des additiven EuroSCORES aufgeführt. Die zu vergebenen Punkte werden addiert und anschließend in Niedrigrisiko (0-2 Punkte), mittleres Risiko (3-5 Punkte) und Hochrisiko (ab 6 Punkte) klassifiziert [20].

Präoperative Risikofaktoren	Punkte
Alter (ab dem 60. Lebensjahr pro 5 Jahre 1 Punkt), Bsp.: • 60 Jahre • 61 Jahre • 64 Jahre • 65 Jahre • 70 Jahre	1 1 1 2 3
Geschlecht • weiblich • männlich	1 0
Chronische Lungenerkrankung	1
Extrakardiale Arterienerkrankungen • Claudicatio • A. carotis interna Verschluss oder Stenose von $\geq 50\%$ • vorausgegangene oder indizierte Operation an der Aorta, den Arterien der unteren Extremität oder den Carotiden	2
Neurologische Erkrankungen	2
Vorangegangene Perikarderöffnung	3
Präoperatives Kreatinin $> 200 \mu\text{mol/l}$	2
Akute Endokarditis (mit andauernder Antibiotikatherapie)	3
Präoperativer Intensivpatient • Z.n. mechanischer Reanimation • Beatmung • Präoperativ IABP • präoperativ Katecholaminpflichtig • Nierenversagen, Oligurie $< 10 \text{ ml/h}$ • Kammertachykardie, Kammerflimmern, Asystolie	3
Instabile Angina pectoris	2
Eingeschränkte EF/ LV- Dysfunktion • $< 30 \%$ • $30- 50 \%$ • $>50 \%$	3 1 0
Frischer Myokardinfarkt (< 90 Tage)	2
Pulmonale Hypertonie sPAP $> 60 \text{ mmHg}$	2
Notfallindikation (sofortige OP oder vor Beginn des nächsten Arbeitstages)	2
Kombinationseingriff	2
Thorakaler Aorteneingriff	3
Postinfarkt – VSD	4

Tabelle 3: Präoperative Risikofaktoren und Zuordnung der Punkte des additiven EuroSCOREs
auf Grundlage von <http://www.euroscore.org/calce.html> vom 12.05.2019 [17]

Der logistische EuroSCORE, der EuroSCORE II als auch der STS-Score werden durch Regressionsanalysen ermittelt und ermöglichen eine Aussage über die Mortalität als prozentuale Wahrscheinlichkeit. Zur Berechnung des logistischen EuroSCOREs werden die gleichen präoperativen Risikofaktoren wie bei der additiven Berechnung verwendet (siehe Tabelle 3). Der EuroSCORE II unterscheidet sich bezüglich der präoperativen Risikofaktoren wie folgt:

Präoperative Risikofaktoren
Alter (in vollen Jahren, bis zum 95. Lebensjahr)
Geschlecht (weiblich, männlich)
Serum Kreatinin (mit Hilfe der Cockcroft-Gault Formel) • GFR > 85 ml/min • GFR 50- 85 ml/min • GFR < 50 ml/min • GFR < 15 ml/min
Extrakardiale Arterienerkrankungen • Claudicatio • A. carotis interna Verschluss oder Stenose von $\geq 50\%$ • vorausgegangene oder indizierte Operation an der Aorta, den Arterien der unteren Extremität oder den Carotiden
Neurologische Erkrankungen
Vorangegangene Perikarderöffnung
Chronische Lungenerkrankungen
Akute Endokarditis (mit andauernder Antibiotikatherapie)
Präoperativer Intensivpatient • Z.n. mechanischer Reanimation • Beatmung • Präoperativ IABP • präoperativ Katecholaminpflichtig • Nierenversagen, Oligurie < 10 ml/h • Kammertachykardie, Kammerflimmern, Asystolie
Diabetes mellitus • keine Insulinpflicht • Insulinpflichtig
Eingeschränkte EF/ LV- Dysfunktion • < 20 % • 21- 30 % • 31- 50 % • > 50 %
NYHA (0- 4)
Angina pectoris, CCS 4
Frischer Myokardinfarkt (< 90 Tage)
Pulmonale Hypertonie • Keine • sPAP 31- 55 mmHg • sPAP > 55 mmHg
Notfallindikation (sofortige OP oder vor Beginn des nächsten Arbeitstages)
Kombinationseingriff
Thorakaler Aorteneingriff

Tabelle 4: Präoperative Risikofaktoren des EuroSCOREs II auf Grundlage von

<http://www.euroscore.org/calcge.html> vom 12.05.2019

Die Tabelle zeigt, dass einige präoperative Risikofaktoren beim EuroSCORE II anders klassifiziert werden, wie zum Beispiel die linksventrikuläre Dysfunktion oder die Nierenfunktion, aber auch Kriterien, wie zum Beispiel die NYHA- Klassifikation oder das Vorhandensein eines Diabetes mellitus zusätzlich Beachtung finden.

Der STS- Score besteht aus zusätzlichen präoperativen Faktoren und die für die Berechnung benötigten Daten sind detaillierter [17]. Ab einem STS-Score von $> 8 \%$ spricht man von einem hohen Operationsrisiko und die Therapie der Wahl stellt die TF-TAVI [19]. Aber auch mit einem mittleren Risiko, einem STS- Score von 4- 8 % steht, nach aktuellen Leitlinien, die Indikation zur TF- TAVI [19]. Die Kriterien werden durch verschiedene Subgruppen klassifiziert. Die Hauptkriterien setzen sich wie folgt zusammen:

Präoperative Risikofaktoren
Alter
Geschlecht
Herkunft
Gewicht/ Größe
IABP/ Inotropika
LV- Dysfunktion
Nierenerkrankungen
Lungenerkrankungen
Periphere Gefäßerkrankung
Diabetes mellitus
Neurologische Dysfunktion
Instabile Angina pectoris
Frischer Myokardinfarkt
Zustand nach herzchirurgischem Eingriff
Kombinationseingriff
Aortenbeteiligung
Gefäßchirurgie
Notfallchirurgie

Tabelle 5: Hauptkriterien zur Bestimmung des STS- Scores [17]

Neben den oben genannten Scores entwickelte man durch prospektive Datenerhebung von 2010 bis 2015 den für TAVI Patienten spezifischen *German Aortic Valve Registry-Score* (GARY-Score). Dieser setzt sich aus Kriterien der EuroSCOREs, des STS- Scores und weiteren auf das Krankheitsbild und die Operation bezogenen Auswahlpunkten zusammen. Diese beinhalten unter anderem die genauere Stratifizierung des Grades der AS (Öffnungsfläche, Druckgefälle), auftretende Komplikationen, Anästhesieverfahren, die intraoperativ verwendete Menge an Kontrastmittel und die röntgenologische Bestrahlungszeit [21].

In einer Studie zur Evaluation eines postoperativ entwickelten *Systemic Inflammatory Response Syndromes* (SIRS) nach TAVI zeigen alle Patienten mit Inflammation erhöhte Score-Werte [23]. Jedoch haben Studien bewiesen, dass sowohl der EuroSCORE, als auch der STS- Score bei sehr jungen und auch bei älteren Patienten nicht die spezifischen Kriterien erfassen bzw. keine genauere Klassifizierung ermöglichen und somit häufig falsche Risikowerte entstehen [18].

Die Erfahrung und subjektive Betrachtung durch den Operateur spielen neben der objektiven Ermittlung durch die Berechnung der Scores eine wesentliche Rolle. Ergibt sich aufgrund der Anamnese und der Risikoabschätzung eine Indikation zur TAVI, kann diese über verschiedene Zugangswege erfolgen.

Es gibt folgende Möglichkeiten: transarteriell über die A. subclavia, die A. femoralis (TF), die Aorta ascendens oder transapikal (TA) über die Herzspitze des linken Ventrikels. Der TF und TA-Zugangsweg sind die am Häufigsten angewandten Zugangswege. Welcher Zugangsweg für den Patienten gewählt wird, entscheidet man individuell. Es spielen neben den anatomischen Gegebenheiten aktuelle Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine entscheidende Rolle.

1.6.3.2 Operationstechniken

Die transapikale Aortenklappenimplantation erfolgt direkt über der Spitze des linken Ventrikels. Hierbei wird eine minimale Thorakotomie im fünften oder sechsten ICR durchgeführt und anschließend das Perikard längs eröffnet. Nach Anlage einer epikardialen Schrittmacherelektrode, zwei filzunterstützten Tabaksbeutelnähten und apikaler Punktion, erfolgt das Vorbringen der Schleuse und dem Katheter in die Aorta ascendens. Eine Ballonvalvuloplastie unter tachykarder Schrittmacherstimulation folgt. Im Anschluss wird die Klappenprothese unter Durchleuchtung schrittweise positioniert.

Nach Lagekontrolle mittels transoesophagealer Echokardiografie und Aortografie erfolgen die Entfernung der Schleuse und der Verschluss des Apex durch Knoten der Tabaksbeutelnähte. Nach Einlage einer Thoraxdrainage wird die Wunde verschlossen. Während bei der transapikalen Implantation der Gefäßstatus des Patienten eine untergeordnete Rolle spielt, ist dieser bei dem transfemoralem Zugang ein entscheidender Faktor. Dieses Verfahren kann bei einer peripheren Verschlusskrankheit nicht immer durchgeführt werden. Bei der transfemoralem Implantation wird die A. femoralis communis punktiert, eine Schleuse platziert und bis in die Aorta abdominales vorgeschoben. Nach Anlage eines transvenösen passageren Schrittmachers und der Ballonvalvuloplastie schließt sich das Vorschieben der Aortenklappenprothese bis zum Aortenannulus an. Die Positionierung der selbstexpandierenden oder ballonexpandierenden Prothese wird mittels Kontrastmittelinjektion in den Bulbus aortae kontrolliert. Die selbstexpandierende Klappe besitzt ein Formgedächtnis und dehnt sich nach Freisetzung selbst aus, die ballonexpandierende Klappe wird mittels eines Ballons entfaltet. Abschließend erfolgen das Entfernen der Schleuse und der Verschluss der Punktionsstelle [14]; [22]. Eine Alternative zum transfemoralem Zugang bei ausgeprägter Arteriosklerose im Becken-Bein-Bereich oder innerhalb der Aorta bietet die Implantation über die A. subclavia. Der transaortale Zugangsweg spielt im klinischen Alltag nur eine untergeordnete Rolle. Sowohl bei dem transfemoralem als auch bei dem transapikalen Zugang ist die exakte Positionierung der Klappenprothese von Bedeutung. Komplikativ können paravalvuläre Insuffizienzen, Atrioventrikularknoten (AV- Knoten) – Blockierungen mit Notwendigkeit zur Schrittmacherstimulation oder die Verlegung der Koronarostien sowie Annulus- und Ventrikelruptur auftreten. Im Falle einer höhergradigen paravalvulären Leckage, welche mittels transösophagealer Echokardiografie periinterventionell festgestellt wird, kann mittels Nachdilatation ein besseres Ergebnis erzielt werden.

Beide Implantationsverfahren zeigen Vor- und Nachteile auf und müssen individuell je nach Risikoprofil und Vorerkrankungen des Patienten ausgewählt werden. Das weltweit größte Register zu dieser Thematik ist das deutsche Aortenklappenregister GARY (German Aortic Valve Registry). Hier erfolgte im Jahr 2014 die Publikation der ersten Ein-Jahresdaten bezüglich des Vergleichs von TAVI und dem konventionellen Aortenklappenersatz beziehungsweise der Aortenklappenrekonstruktion. Zwischen Dezember und Januar 2011 wurden 13.860 Patienten in die Studie aufgenommen. Bei 98,1 % (13.595 Patienten) gelang ein Ein-Jahres-Follow-up. Im Hinblick auf

Sterblichkeit und der Apoplex-Häufigkeit ergaben sich folgende Ergebnisse: Die Ein-Jahres-Sterblichkeit beim chirurgischen Klappenersatz betrug 6,7 %, bei der transvaskulären TAVI 20,7 % und bei transapikaler TAVI 28,0 %. Hierbei sind signifikante Unterschiede zu erkennen, jedoch muss man beachten, dass Patienten mit TAVI ein sehr viel höheres Operationsrisiko mit sich bringen als Patienten, die einen konventionellen AKE erhalten. Hingegen gab es bei der Schlaganfall-Häufigkeit keine signifikanten Unterschiede. Hier betrugen die Werte bei der Unterscheidung von kleinen und größeren Insulten für die Aortenklappenrekonstruktion bzw. den chirurgischen AKE 1,3 % / 1,7 %, bei der transvaskulären TAVI 2,8 % / 2,0 % sowie bei transfemorale TAVI 1,8 % / 1,6 %.

Trotz der berichteten Komplikationen haben Studien gezeigt, dass die TAVI im Vergleich zur konservativen, rein medikamentösen Therapie bei Hochrisikopatienten mit symptomatischer AS überlegen ist [23].

1.7 Postoperative inflammatorische Prozesse

Postprozedural kann es durch verschiedene Faktoren zu Entzündungsreaktionen kommen. Diese werden wie folgt kategorisiert:

SIRS: Das „*Systemic Inflammatory Response Syndrome*“ ist ein Symptomkomplex, welcher durch das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Kriterien gekennzeichnet ist:

- *Körpertemperatur $< 36\text{ °C}$ oder $> 38\text{ °C}$
- *Leukozyten $< 4000/\text{mm}^3$ oder $> 12000/\text{mm}^3$
- *Atemfrequenz > 20 Atemzüge/ min und einem $\text{paCO}_2 < 32\text{ mmHg}$
- *Herzfrequenz > 90 Schläge/ min [24]

In der nachfolgenden Abbildung nach Sinning et al. [25] zeigt die Studie die vier Kriterien in der Häufigkeit des Auftretens bei Patienten mit und ohne SIRS nach TAVI.

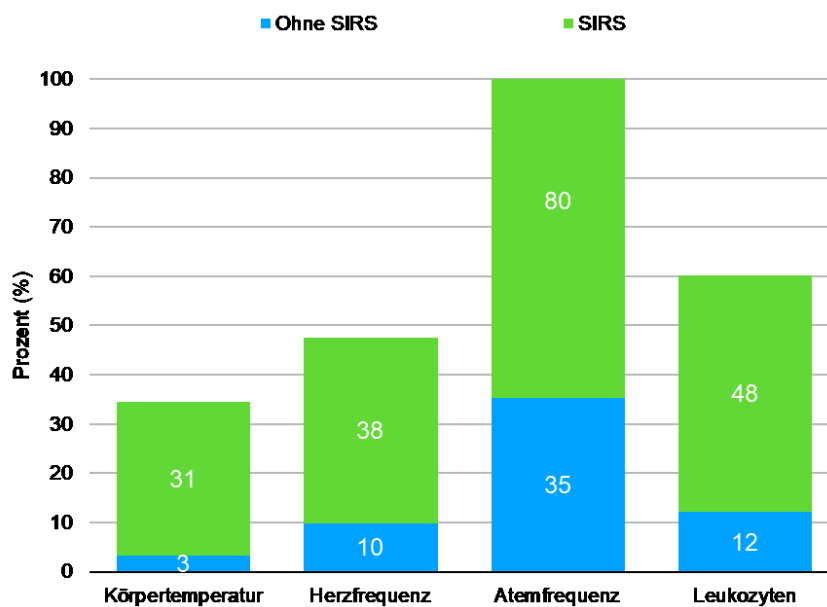


Abbildung 1: Vergleich der Patienten mit SIRS/ohne SIRS

(mit SIRS: erfüllten mindestens zwei Kriterien in den ersten 48 Stunden, ohne SIRS: erfüllten maximal ein Kriterium in den ersten 48 Stunden)

Tachykardie und Tachypnoe sind Regulationsmechanismen des Körpers, um die Vasodilatation und den damit verbundenen Volumenmangel zu kompensieren. Diese systemische inflammatorische Abwehrreaktion des Körpers kann vielfältige Ursachen, wie zum Beispiel Operationen, Infektionen, Schock, Ischämie, Verbrennungen, Infarkte, Medikamentenallergien oder andere Traumata, haben. In der Kardiochirurgie kommt es durch mechanische Traumata, Ischämiezeiten oder Anwendung von Gerätschaften wie der Herz-Lungen-Maschine [26] normalerweise zur lokalen proinflammatorischen Zytokinausschüttung (Interleukine, Interferone, Tumornekrosefaktoren, stimulierende Faktoren). Bei schweren Traumata oder einer bakteriellen Infektion können überschießenden Reaktionen des Körpers und somit eine systemische Ausbreitung der proinflammatorisch wirkenden Zytokine auftreten.

Laut den neuen Definitionen für Sepsis und septischer Schock spielen die SIRS-Kriterien in diesem Fall keine Rolle mehr. Diese fokussierten sich ausschließlich auf den Bereich Inflammation. Aus diesem Grund wurden häufig Patienten mit Infektion und Organversagen ohne SIRS Kriterien im Bereich der schweren Sepsis nicht erfasst.

Während der *"The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock"* wurden die Definitionen für Sepsis und Septischer Schock überarbeitet.

Sepsis: Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, welche durch eine Dysregulation des Körpers auf Infektionen verursacht wird. Hierbei wird die Organdysfunktion anhand des *Sequential Organ Failure Assessment Scores* (SOFA-Score) bestimmt. Ab einem SOFA- Score ≥ 2 spricht man von einer Organdysfunktion [27].

Organsystem	Punkte				
	0	1	2	3	4
Atmung PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 und künstlicher Beatmung	< 100 und künstliche Beatmung
Gerinnung Thrombozyten (x 10 ³ / µl)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber Bilirubin (mg/ dl)	< 1,2	1,2- 1,9	2,0- 5,9	6,0- 11,9	≥ 12
Herzkreislauf (Dosierungen in µg/ kg/ min)	MAP > 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
Zentrales Nervensystem Glasgow Coma Scale	15	13- 14	10- 12	6- 9	< 6
Niere Kreatinin (mg/ dl)	< 1,2	1,2- 1,9	2,0- 3,4	3,5- 4,9 (oder Urinmenge < 500 ml/ d)	> 5 (oder Urinmenge < 200 ml/ d)

Tabelle 6: SOFA-Score [28]

Zur schnelleren Einschätzung, ob eine Sepsis vorliegt, vor allem in Notfallsituationen, gibt es den sogenannten *quick-SOFA-Score* (qSOFA). Dieser beinhaltet drei Kriterien, Atemfrequenz (≥ 22/ min), verändertes Bewusstsein (GCS < 15) und den systolischen Blutdruck (≤ 100 mmHg). Der qSOFA ist positiv, wenn mindestens zwei von drei Kriterien zutreffen [27].

Septischer Schock: Ein Septischer Schock liegt vor, wenn der Patient die Kriterien für eine Sepsis erfüllt und es zusätzlich erforderlich ist, Vasopressoren zu verabreichen um einen mittleren arteriellen Druck ≥ 65 mmHg aufrechtzuerhalten. Zusätzlich ist das Serumlaktat ≥ 2 mmol [27].

Nach transfemoraler oder transapikaler TAVI sind postoperative systemische Inflammationen möglich [26]. Zur laborchemischen Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle werden Biomarker wie das C-reaktive Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) oder Interleukin 6 (IL-6) verwendet [25]. Auch die Leukozytenzahl gibt Auskunft über entzündliche Prozesse im Körper. In einer Studie mit 40 Patienten wurden der CRP-Spiegel und die Leukozytenzahl in Hinblick auf die verschiedenen Operationstechniken,-transapikal, transfemoral und chirurgischer AKE- zu verschiedenen Zeitpunkten prä- und

postoperativ verglichen. Transfemoral konnte ein signifikant geringerer Anstieg von CRP und Leukozyten gemessen werden [26]. Die Spezifität und Sensitivität der obengenannten Biomarker sind weniger als 90 %. Es empfiehlt sich, nicht nur einen Marker zu einem bestimmten Zeitpunkt zu bestimmen, sondern mehrere Faktoren im Verlauf und deren Korrelation zu betrachten [29]. Es zeigt sich, dass Patienten mit einem postoperativen SIRS eine höhere 30-Tage- bzw. Ein-Jahres-Mortalität aufweisen und außerdem häufiger an akutem Nierenversagen erkranken [25, 30]. Gründe für das Auftreten von SIRS sind hauptsächlich die verminderte intraoperative Organperfusion, das iatrogen verursachte Trauma, ein abgeschwächtes Immunsystem und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten [30]. Um ein SIRS frühzeitig zu diagnostizieren und den Therapieverlauf zu kontrollieren, stehen verschiedene Biomarker zur Verfügung.

1.8 Inflammatorische Biomarker

Biomarker sind wichtige Messgrößen, um inflammatorische Prozesse zu diagnostizieren und zu klassifizieren. Sie sind entscheidend bei der Unterscheidung von bakteriellen, viralen oder durch Pilze hervorgerufenen Infektionen und sind in der Lage, systemische Abläufe von lokalen Prozessen zu unterscheiden. Außerdem können Prognosen, der Krankheitsverlauf und der Therapieerfolg evaluiert werden [29]. Dennoch reicht es nicht aus, nur einen Biomarker zu einem Zeitpunkt zu bestimmen, sondern nur durch die Messung von mehreren Messgrößen und deren Vergleich kann eine genaue Aussage getroffen werden [29].

Es ist bekannt, dass das SIRS nach kardiochirurgischen Operationen auftritt und die Intensität mit postoperativen Komplikationen korreliert [24, 25]. Durch bestimmte Biomarker wie das CRP, PCT oder IL-6 kann die Diagnose besser gestellt, gesichert und der Krankheitsverlauf evaluiert werden [24, 29]. Es hat sich gezeigt, dass die oben genannten Mediatoren, verglichen prä- und postoperativ, prognostisch genutzt werden können und somit das Risiko für Komplikationen erfasst werden kann. Folgende Biomarker spielen laut aktuellen Erkenntnissen eine entscheidende Rolle:

C-reaktives Protein (CRP): Das C-reaktive Protein wird in der Leber gebildet und erhielt seinen Namen aufgrund der Bindungsfähigkeit an das C-Polysaccharid der Zellwand von *Streptococcus pneumoniae*. Es besteht aus Aminosäure-Residuen, bei denen sich fünf Monomere aneinanderlagern. Die Bildung wird durch Zytokine, hauptsächlich durch IL-6, stimuliert [31]. Das CRP bindet an Phosphocholin, unter anderem Bestandteil der bakteriellen Zellwand, und leitet damit die Phagozytose ein. Es gehört zu den Akute-Phase-Proteinen und ist ein typischer Marker für Entzündungen. Eine sichere Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Genese ist nicht möglich. Es steigt bei akuten Entzündungen bis zu 200-fach an [31]. Der Unterschied zwischen dem CRP und dem hs-CRP liegt lediglich im Messverfahren. Bei der Bestimmung des hs-CRP werden aufgrund der Verwendung von Tests mit größerer Empfindlichkeit bereits kleinere Konzentrationen registriert [32].

Procalcitonin (PCT): Das Prohormon von Calcitonin wird normalerweise in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Als Transkriptionsprodukt liegt das Prä-Procalcitonin mit 141 Aminosäuren vor. Dieses wird durch Abspaltung zu PCT umgewandelt [31]. Im Falle einer Infektion vermutet man, dass die Synthese des Hormons in neuroendokrinen Zellen und Hepatozyten stattfindet. Die genauen pathophysiologischen Vorgänge sind noch nicht bekannt. Studien haben gezeigt, dass durch bakterielle Endotoxine der Procalcitoninspiegel im Serum bereits nach drei bis sechs Stunden ansteigt [31].

Interleukin 6 (IL-6): Das Interleukin 6, ein proinflammatorisches Zytokin, bestehend aus 184 Aminosäuren, wird von vielen verschiedenen Zellen, vor allem den Makrophagen, produziert. Durch die Anwesenheit von Prostaglandin E2 verstärkt sich die Ausschüttung. IL-6 stimuliert die Ausschüttung der Akute-Phase-Proteine und die Anlockung der Lymphozyten [31]. Dies ist der Übergang der angeborenen zur erlernten Immunantwort. Durch den auslösenden Faktor kommt es zur Akute-Phase-Reaktion, ein Teil der angeborenen Immunantwort. Zunächst werden durch die Schädigung intrazelluläre Mediatoren freigesetzt und somit Monozyten aktiviert. Diese schütten proinflammatorische Zytokine, wie zum Beispiel IL-6, und Chemokine aus. Außerdem werden Prostaglandine E2 zur Vasodilatation und Erhöhung der Gefäßpermeabilität produziert. Das ausgeschüttete IL-6 regt die Bildung des CRPs in der Leber innerhalb von 12-24 Stunden an und aktiviert somit die Akute-Phase-Reaktion. Durch Aktivierung des Komplementsystems kommt es zur Opsonisierung. An die hyperinflammatorische

Phase schließt sich die Immunparalyse an. Hier werden antiinflammatorische Zytokine (IL-10, IL-13) ausgeschüttet [5].

Aufgrund einer kurzen Halbwertszeit der proinflammatorischen Zytokine korrelieren die Spiegel zu Beginn mit der Infektion, fallen anschließend jedoch wieder ab, obwohl keine Besserung der ablaufenden Entzündungsprozesse vorliegt. Somit ist IL-6 als Verlaufsparmeter nicht geeignet, zeigt aber frühzeitig das Vorliegen einer Entzündung. Nicht nur die frühzeitige Aussage über eventuelle postoperative Komplikationen durch Bestimmung von IL-6, sondern auch die kostengünstigere Messung im Vergleich zu anderen Biomarkern, ist ein Vorteil.

In einer Studie mit 65 Patienten mit Sepsis wurde IL-6 bei Aufnahme bestimmt. Hierbei zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen septischen Patienten mit (IL-6: 365.84 +/- 27,65) und ohne Schock (IL-6: 142.41 +/- 28,36) in den ersten 48 Stunden [24]. Postoperativ steigt IL-6 sowohl bei Patienten mit als auch ohne SIRS nach TAVI an. Beide erreichen ihr Maximum circa nach 24 Stunden. Jedoch liegt der Unterschied in der Höhe des Spiegels [25].

Zur Differenzierung der entzündlichen Prozesse, sprich ob eine Infektion vorliegt oder nicht [29], nutzt man heutzutage das Prohormon von Calcitonin PCT. Es wurden erhöhte Spiegel bei bakteriellen Infektionen gemessen. Der Pathomechanismus ist bisher jedoch unbekannt. Das PCT steigt innerhalb der ersten drei bis sechs Stunden an und erreicht das Maximum nach circa 48 Stunden [31]. Im Vergleich zum IL-6 steigt es zwar später an, wurde aber nur bei Patienten mit SIRS gemessen [25]. Hierbei korreliert die Höhe des Spiegels mit der Schwere der Infektion. Um den Verlauf der Infektion und den Therapieerfolg zu erfassen, ist das CRP ein geeigneter Biomarker [29]. Das durch IL-6 aus der Leber freigesetzte Protein steigt nach 12-24 Stunden an und erreicht das Maximum meist am dritten postoperativen Tag. Auch hier ist eine Spiegelzunahme sowohl bei Patienten mit als auch ohne SIRS zu verzeichnen. Die Spiegelhöhe und der Verlauf des CRP lassen nähere Rückschlüsse ziehen [25].

1.9 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit besteht darin, postprozedurale inflammatorische Prozesse nach transapikaler beziehungsweise transfemoraler TAVI mittels spezifischer Biomarker frühzeitig zu registrieren. Die klinischen Parameter werden mit den während des Klinikaufenthaltes erhobenen Kriterien für das *"Systemic Inflammatory Response Syndrome"* verglichen. Hierbei liegt das Augenmerk auf dem Vergleich der unterschiedlichen Zugangswege.

Neben den Kriterien, ob ein SIRS vorliegt, sollen die Biomarker CRP, hs-CRP, PCT und IL-6 gemessen werden. Durch zusätzliche Nachbeobachtung nach 30 Tagen und 12 Monaten hat die Studie das Ziel, den Zusammenhang von erhöhten inflammatorischen Markern und postoperativen Komplikationen bzw. dem postoperativen Verlauf aufzuzeigen.

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Gibt es einen zeitlichen Unterschied beim Anstieg der Biomarker zwischen Patienten mit/ ohne postprozeduralem SIRS?
2. Gibt es einen zeitlichen Unterschied beim Anstieg der Biomarker zwischen den verschiedenen Zugangswegen?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe der gemessenen Parameter und der Mortalität?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen den präoperativ erhobenen Scores und dem postprozeduralen Verlauf?
5. Gibt es Übereinstimmungen zwischen bereits erhobenen Studien und den hier ermittelten Ergebnissen?

2 Patienten und Methodik

2.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 554 Patienten mit symptomatischer hochgradiger AS, welche sich einer transfemorale oder transapikale TAVI unterzogen, prospektiv in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren, neben der Indikation zur TAVI, das Vorhandensein einer schriftlichen Einwilligung durch den Patienten oder seinem gesetzlichen Vertreter. Die Daten wurden im Zeitraum von September 2011 bis Januar 2014 in der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, Abteilung für Kardiologie/Kardiochirurgie, erhoben. Eine Einverständniserklärung aller Patienten zur Speicherung der Daten in pseudonymisierter Form und zur Bestimmung der Biomarker wurde in Form eines standardisierten Aufklärungsbogens eingeholt. Patienten wurden auf den Widerruf der Einwilligungserklärung hingewiesen und erhielten eine Kopie der Patienten- und Einwilligungserklärung. Die Speicherung und weitere Verarbeitung der erhobenen Daten erfolgten nach aktuellem Datenschutzgesetz. Auch ein entsprechendes Votum der zuständigen Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen (Folgevotum 99/13) liegt vor.

2.2 Untersuchungs- und Behandlungsablauf

Nach der Sicherung der Diagnose hochgradige AS mit Indikation zur operativen Versorgung mit Hilfe minimalinvasiver Verfahren wurden die Patienten elektiv zur stationären Aufnahme einbestellt und durch präoperative Untersuchungen auf die TAVI vorbereitet. Zu Beginn wurden klinische Daten erhoben, eine Echokardiografie und Blutentnahmen zur Routinediagnostik durchgeführt. Weitere Blutentnahmen folgten am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag. Die abgenommenen Serum- und EDTA-Blutproben wurden zentrifugiert, aliquotiert und bis zur weiteren Analyse der Biomarker bei -80°C tiefgefroren. Ein 30-Tage-, Ein-Jahres- und Drei-Jahres- *Follow up* komplettieren die Daten. Hierbei erfolgte nach 30 Tagen bzw. einem Jahr die persönliche Visite in der Herzklappenambulanz oder jeweils ein Telefonanruf mit Befragung der Patienten, Angehörigen oder des Hausarztes. Der Drei-Jahres-*Follow up* wurde ausschließlich durch telefonische Kontaktierung erhoben. Bei verstorbenen Patienten wurde das Sterbedatum mit Todesursache festgehalten. Das zuvor geplante Follow up

konnte für alle Patienten, mit dem festgelegten Zeitraum von drei Jahren, erhoben werden.

2.3 Berechnung der Risikoscores

Zur Erfassung der Risikoscores, STS- Score, EuroSCORE und EuroSCORE II, wurden die im Kapitel 1.6.3.1 beschriebenen Kriterien zunächst anamnestisch, laborchemisch und diagnostisch erfasst.

Die Zusammensetzung des additiven EuroSCOREs wurde bereits im Kapitel 1.6.3.1 aufgezeigt und hier nicht nochmals näher erläutert. Die Ermittlungen des logistischen EuroSCOREs, des EuroSCOREs II als auch des STS-Scores erfolgen mittels Regressionsanalysen. Eine genaue Analyse der Formel für den logistischen EuroSCORE, mit Beschreibung einzusetzender Variablen, wurde 2003 durch Nashef et al. [33] im *European Heart Journal* veröffentlicht. Es wird für den logistischen EuroSCORE folgende Formel verwendet:

$$\text{Mortalitätsrisiko} = \frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}},$$

Um die Berechnung im klinischen Alltag zu vereinfachen, gibt es die Möglichkeit die Scores auf den entsprechenden Internetseiten, durch Eingabe der Kriterien, zu ermitteln. Nachfolgend sind diese, mit Stand von August 2019, aufgeführt:

EuroSCORE: <http://www.euroscore.org/calcold.html>

EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>

STS- Score: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>

2.4 Labordiagnostik

Das venöse Blut für die laborchemische Routinediagnostik wurde ein Tag präprozedural entnommen. Die Blutentnahme umfasste die Bestimmung des kleinen Blutbildes, der Retentionsparameter für Niere und Leber und Elektrolyte.

2.4.1 C-reaktives Protein

CRP wurde im Serum mittels immunologischem Trübungstest (CRPL3, Roche/ Hitachi cobas c 311/ cobas c 501/ 502, Roche Diagnostics GmbH Mannheim) bestimmt. Die Erfassungsgrenze liegt bei 0,2 mg/L und entspricht dem 95. Perzentil. Die niedrigste CRP- Konzentration, die mit einem Variationskoeffizienten $< 20\%$ gemessen werden kann, liegt bei 0,6 mg/L (5,7 mmol/L).

2.4.2 Hochsensitiv-gemessenes C-reaktives Protein

Das hs-CRP wurde im Serum mittels immunologischem Trübungstest (CRPL3, Roche/ Hitachi cobas c 311/ cobas c 501/ 502, Roche Diagnostics GmbH Mannheim) bestimmt. Die untere Nachweisgrenze des Tests liegt bei 0,15 mg/L (1,43 nmol/L). Die niedrigste hs-CRP-Konzentration, die mit einem Variationskoeffizienten $< 10\%$ gemessen werden kann, liegt bei 0,3 mg/L (2,96 nmol/L). Zur Abschätzung von kardiovaskulären Risikofaktoren wird die Beachtung folgender Einteilung empfohlen:

hs-CRP- Spiegel (mg/L)	hs-CRP- Spiegel (nmol/L)	Relatives Risiko
$< 1,0$	$< 9,52$	niedrig
1,0- 3,0	9,52- 28,6	durchschnittlich
$> 3,0$	$> 28,6$	hoch

Tabelle 7: Risikoabschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen

2.4.3 Procalcitonin

PCT wurde im Serum mittels eines hochsensitiven Elektrochemilumineszenz Immunoassays (PCT, Elecsys 2010, Modular Analytics E170, Roche Diagnostics GmbH Mannheim) bestimmt. Die minimal messbare Konzentration liegt bei $\leq 0,02$ ng/ml mit Referenzwerten bei gesunden Personen bis zu 0,046 ng/ml (95. Perzentile). Die maximale messbare Konzentration liegt bei 100 ng/ml.

2.4.4 Interleukin 6

IL-6 wurde im Serum mittels eines hochsensitiven Elektrochemilumineszenz Immunoassays (IL-6, Elecsys 2010, Modular Analytics E170, Roche Diagnostics GmbH Mannheim) bestimmt. Die minimal messbare Konzentration liegt bei circa 1,5 pg/ml mit Referenzwerten bei gesunden Personen bis zu 7 pg/ml (95. Perzentile). Die maximale messbare Konzentration liegt bei 5000 pg/ml oder verdünnt bei 50000 pg/ml. Laut Herstellerinformationen werden die Messwerte in folgende Kategorien eingeteilt:

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum
SIRS	62,1	150	$\leq 1,5$	2062
Sepsis	131	294	6,47	3122
Schwere Sepsis	346	1827	15,2	39121
Septischer Schock	659	8835	8,55	171257

Tabelle 8: IL-6 Einteilung der Messwerte in pg/ml

2.5 Statistische Analyse

Alle erhobenen Daten kontinuierlicher Variablen werden als Arithmetisches Mittel (M) mit Standardabweichung (SD) oder als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Die Angabe von kategorischen Variablen erfolgt als Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Abhängige Stichproben werden mit dem Wilcoxon-Rangtest oder bei mehr als zwei Messwiederholungen mit dem Friedman-Test auf Signifikanz hin untersucht. Der Vergleich der Baseline-Charakteristika von TF- und TA-Gruppe sowie von SIRS und kein stattgehabtes SIRS erfolgt für die kategorischen Variablen mit nominalem Skalenniveau mittels des Chi-Quadrat Tests, für ordinalskalierte Daten mit dem U-Test nach Mann und Whitney.

Die multivariate Cox Regressionsanalyse wurde genutzt um die Hazard Ratios zu berechnen. Die univariate Cox Regressionsanalyse wurde mit Mortalität als Outcome variables durchgeführt. Hierbei wurden folgende univariate Prädiktoren getestet: Alter, Geschlecht, NYHA-, CCS-Klasse, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK, LVEF, Zugangsweg der TAVI, Vorhofflimmern, COPD, pAVK, STS-Score, EuroSCORE, EuroSCORE II, Komplikationen nach TAVI definiert nach VARC (*Valve Academic Research Consortium*). Im Jahr 2011 erfolgte durch das *Valve Academic Research Consortium* die Festlegung von standardisierten Endpunkt-Definitionen zur besseren

Vergleichbarkeit von klinischen Studien bei TAVI- Prozeduren. Die internationale Arbeitsgemeinschaft VARC setzt sich aus Forschungsorganisationen, Fachgesellschaften, unabhängigen Experten (zum Beispiel Chirurgen, Kardiologen, Neurologen), Vertretern der Prothesenhersteller sowie Vertretern der amerikanischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) zusammen. Eine Überarbeitung der Kriterien erfolgte bereits im Folgejahr, hier wurde ein VARC-II-Konsensus abgeleitet, in dem hauptsächlich die Definitionen der einzelnen Kriterien an die bisherigen klinischen Erfahrungen angepasst wurden. Die VARC II- Kriterien setzen sich aus folgenden Endpunkten zusammen: Mortalität, Myokardinfarkt, Stroke, Blutungskomplikationen, Akutes Nierenversagen, Gefäßkomplikationen, Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien, Prothesenfunktion, Lebensqualität und sonstige TAVI-spezifische Komplikationen (beispielsweise Perikardtamponade, Klappenthrombose, Septumperforation, notfallmäßige Anlage eines Bypasses, intraprozedurale Konversion zur offenen Chirurgie...) [34].

In dieser Arbeit wurden zusätzlich folgende Biomarker als univariate Prädiktoren getestet: CRP, hs-CRP, IL-6, PCT bei Aufnahme und im Verlauf nach TAVI. Univariate Prädiktoren mit einem p-Wert $< 0,10$ wurden in die multivariate Cox Regressionsanalyse eingebracht.

Für die Überlebenszeitanalyse wurde die Kaplan-Meier-Kurve benutzt und Unterschiede vom Log-Rank-Test abgeschätzt.

Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ gilt für alle Tests als statistisch signifikant. Als Software aller statistischen Tests dienten Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 22.0.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline Charakteristika

Insgesamt wurden 554 Patienten in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Bei 305 Patienten wurde der transfemorale und bei 249 Patienten der transapikale Zugangsweg gewählt. Von den 305 transfemorale TAVIs kam es bei 193 Patienten und bei den 249 transapikalen TAVIs bei 175 Patienten nach der gegenwärtigen Definition zu einem SIRS. Die Baseline-Charakteristika sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengefasst.

3.1.1 Patienten ohne SIRS

Postoperativ entwickelten 33,6 % der Patienten kein SIRS. Das durchschnittliche Alter lag bei $82,6 \pm 5,4$ Jahren. Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren waren die arterielle Hypertonie mit 97,3 % und die Hyperlipidämie mit 41,4 % am häufigsten vertreten. An dritter Stelle präsentierte sich der Diabetes mellitus bei 28 % der Patienten.

Anamnestisch zeigten sich in der Vorgeschichte 58,1 % der Patienten mit einer bekannten koronaren Herzkrankheit und 37,1 % mit einer Rhythmusstörung in Form von Vorhofflimmern. Bereits 14 % der Patienten hatten einen stattgehabten Myokardinfarkt und 12,4 % einen Schlaganfall in der Vorgeschichte. Eine PCI hatten 34,4 % und eine Bypassoperation 14 %. Bereits 18,3 % der Patienten stellten sich mit einem Herzschrittmacher und 19,9 % mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte vor. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei 60 % und der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe bei 45 mmHg. Die Berechnungen der Risikoscores ergaben im Mittel für den EuroSCORE 23,1, für den EuroSCORE II 5,7 und den STS-Score 5,8.

3.1.2 Patienten mit SIRS

Bei 368 Patienten kam es postoperativ zur Ausprägung eines SIRS. Das durchschnittliche Alter lag bei $82,3 \pm 5,7$ Jahren und damit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit oder ohne SIRS. Die Ermittlung der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte, dass die arterielle Hypertonie mit 95,7 % am häufigsten vertreten war. An zweiter Stelle fand sich mit 46,2 % die Hyperlipidämie, gefolgt vom Diabetes mellitus mit 36,7 %.

Bezüglich der Vorgeschichte ließen sich in der Anamnese bei 65,5 % der SIRS Patienten eine koronare Herzkrankheit und bei 38 % eine Herzrhythmusstörung in Form von einer absoluten Arrhythmie eruieren. In der Vergangenheit erlitten 20,7 % der Patienten einen Myokardinfarkt und 17,1 % einen Schlaganfall. Außerdem unterzogen sich bereits 41,8 % der Patienten einer PCI und 23,6 % einer CABG-Operation. Bereits 11,4 % der Patienten hatten einen Herzschrittmacher oder es ließ sich eine maligne Erkrankung in der Vorgeschichte eruieren. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei 60 % und der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe bei 42 mmHg. Die Erhebung der Risikoscores zeigte einen signifikant höheren EuroSCORE II und STS-Score bei Patienten mit postoperativem SIRS (EuroSCORE II 7,4 vs. 5,7; $p=0,001$ und STS-Score 7,4 vs. 5,8; $p<0,001$). Auch beim EuroSCORE zeigten sich Unterschiede in den beiden Gruppen (25,5 vs. 23,1; $p=0,03$).

Beim Vergleich beider Patientengruppen, SIRS und kein SIRS, zeigen sich signifikante Unterschiede im Bereich von Vorerkrankungen und Operationen in Bezug auf maligne Erkrankungen, bereits bestehender Herzschrittmacher und Zustand nach einer CABG-Operation. Die Kriterien maligne Erkrankungen und Stand nach Herzschrittmacherimplantation fanden sich in der Gruppe ohne postoperativem SIRS häufiger, wohingegen die CABG-Operation signifikant häufiger in der SIRS-Gruppe auftrat. Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie stellte sich ausschließlich bei letzterem ein grenzwertig signifikanter Unterschied heraus ($p=0,05$).

Variable	SIRS n = 368	Kein SIRS n = 186	p-value
Alter in Jahren, mean (SD)	82,3 (5,7)	82,6 (5,4)	0,45
Weiblich, n (%)	191 (51,9)	86 (46,2)	0,72
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)			
Arterielle Hypertonie	352 (95,7)	181 (97,3)	0,46
Diabetes mellitus	135 (36,7)	52 (28,0)	0,12
Hyperlipidämie	170 (46,2)	77 (41,4)	0,045
Vorerkrankungen, n (%)			
COPD	76 (20,7)	37 (19,9)	0,8
Koronare Herzkrankheit	241 (65,5)	108 (58,1)	0,13
Vorhofflimmern	140 (38)	69 (37,1)	0,92
Z.n. Myokardinfarkt	76 (20,7)	26 (14,0)	0,054
Z.n. Schlaganfall	63 (17,1)	23 (12,4)	0,34
Bestehende maligne Erkrankung	8 (2,2)	6 (3,2)	0,57
Z.n. maligner Erkrankung	42 (11,4)	37 (19,9)	0,005
Behandlungen, n (%)			
Z.n. PCI	154 (41,8)	64 (34,4)	0,42
Z.n. CABG-Operation	87 (23,6)	26 (14,0)	0,01
Z.n. Herzschrittmacher	42 (11,4)	34 (18,3)	0,036
Z.n. Aortenklappenersatz	10 (2,7)	5 (2,7)	>0,99
Echokardiografie, mean (SD)			
LVEF (%)	60 (45- 62)	60 (50- 65)	0,13
Mittlerer Druckgradient (mmHG)	42 (31- 51)	45 (37- 56)	0,04
Risikoscores, mean (SD)			
ES	25,5 (12,6)	23,1 (10,5)	0,03
ES II	7,4 (5,9)	5,7 (4,3)	0,001
STS	7,4 (5,1)	5,8 (3,7)	<0,001

Tabelle 9: Baseline Charakteristika SIRS/ Kein SIRS

3.1.3 Patienten mit einem transfemorale Zugangswege

Bei 305 Patienten wurde der Zugangswege über die A. femoralis gewählt. Hierbei waren 57 % vom weiblichen Geschlecht und das durchschnittliche Alter lag bei $82,6 \pm 5,4$ Jahren. Es zeigten sich die kardiovaskulären Risikofaktoren, arterielle Hypertonie mit 95,1 %, die Hyperlipidämie mit 41,3 % und der Diabetes mellitus mit 31,5 %. Begleiterkrankungen wie koronare Herzkrankheit mit 57,4 % und Vorhofflimmern mit 38,7 % konnten eruiert werden. In der Vorgeschichte erlitten bereits 14,1 % einen Herzinfarkt und 15,4 % einen Schlaganfall. Außerdem wurden bei 34,1 % eine PCI und bei 15,4 % eine CABG- Operation durchgeführt. Bei der Risikoeinschätzung mittels des EuroSCORE, des EuroSCOREs II und des STS-Score klassifizierten wir bei den Patienten mit transfemorale Zugang Werte von 23,5, 6,1 und 6,4.

3.1.4 Patienten mit einem transapikale Zugangswege

Bei 249 Patienten wurde die Aortenklappe transapikal implantiert. Hierbei waren 53 % weiblich und das durchschnittliche Alter lag bei $82,2 \pm 5,9$ Jahren. Es zeigten sich die kardiovaskulären Risikofaktoren, arterielle Hypertonie mit 97,6 %, Hyperlipidämie mit 48,6 % und der Diabetes mellitus mit 36,5 %. Bezüglich der Vorgeschichte ließen sich in der Anamnese bei 69,9 % der Patienten eine koronare Herzkrankheit und bei 36,5 % eine Herzrhythmusstörung, in Form von einer absoluten Arrhythmie, feststellen. In der Vergangenheit erlitten 23,7 % der Patienten einen Myokardinfarkt und 15,7 % einen Schlaganfall. Außerdem unterzogen sich bereits 45,8 % der Patienten einer PCI und 26,5 % einer CABG-Operation. Bei der präoperativen Erhebung der Risikoscores zeigten sich ein signifikant höherer EuroSCORE II und STS-Score bei Patienten mit einem transapikale Zugangswege (EuroSCORE II 7,7 vs. 6,1/ $p=0,007$ und STS-Score 7,6 vs. 6,4/ $p=0,003$). Der EuroSCORE weist ebenfalls eine Signifikanz auf (23,5 vs. 26,1/ $p=0,022$).

Beim Vergleich der anamnestischen Kriterien bei beiden Zugangsweegen zeigen sich signifikante Unterschiede bei kardiovaskulären Vorerkrankungen und Operationen. Patienten mit transapikale Implantation erlitten mit 23,7 %, in der Vorgeschichte häufiger einen Myokardinfarkt und der Anteil mit stattgehabter PCI oder CABG-Operation in der Anamnese war signifikant höher. Bei Betrachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie) ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Variablen	TF-AKI n = 305	TA-AKI n = 249	p- value
Alter in Jahren, mean (SD)	82,6 (5,4)	82,2 (5,9)	0,59
Weiblich, n (%)	174 (57)	132 (53)	0,017
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)			
Arterielle Hypertonie	290 (95,1)	243 (97,6)	0,18
Diabetes mellitus	96 (31,5)	91 (36,5)	0,24
Hyperlipidämie	126 (41,3)	121 (48,6)	0,1
Vorerkrankungen, n (%)			
COPD	62 (20,3)	51 (20,5)	>0,99
Koronare Gefäßerkrankung	175 (57,4)	174 (69,9)	0,002
Absolute Arrhythmie	118 (38,7)	91 (36,5)	0,6
Z. n. Myokardinfarkt	43 (14,1)	59 (23,7)	0,003
Z. n. Schlaganfall	47 (15,4)	39 (15,7)	0,91
Bestehende maligne Erkrankung	10 (3,3)	4 (1,6)	0,14
Z. n. maligner Erkrankung	47 (15,4)	32 (12,9)	0,16
Behandlungen, n (%)			
Z. n. PCI	104 (34,1)	114 (45,8)	0,005
Z. n. CABG	47 (15,4)	66 (26,5)	0,002
Z. n. Herzschrittmacher	42 (13,8)	34 (13,7)	> 0,99
Z. n. Aortenklappenersatz	9 (3,0)	6 (2,4)	0,79
Echokardiografie, mean (SD)			
LVEF (%)	60 (45-65)	60 (49-60)	0,59
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	43 (32-53)	43 (35-53)	0,76
Risikoscores, mean (SD)			
ES	23,5 (10,9)	26,1 (13,2)	0,022
ES II	6,1 (4,4)	7,7 (6,3)	0,007
STS	6,4 (4,2)	7,6 (5,3)	0,003

Tabelle 10: Baseline Charakteristika TF-AKI/ TA-AKI

3.2 Präprozedurale Labormessungen

Die Ergebnisse des Labors bei Aufnahme sind in den nachfolgenden Tabellen veranschaulicht. Patienten mit postoperativem SIRS sowohl nach transapikalem als auch nach transfemoralem Zugangsweg, zeigten, im Vergleich zu den Patienten ohne SIRS, bereits vor der Prozedur eine signifikant höhere mediane Konzentration des CRP und PCT. Jedoch lagen in beiden Gruppen die gemessenen Werte im physiologischen Normbereich. Ein Unterschied zwischen den beiden Zugangswegen bestand nicht. Die Werte für hs-CRP und IL-6 konnten keine Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne SIRS, unabhängig des Zugangsweges, aufzeigen.

	SIRS n = 368	Kein SIRS n = 186	p- value
Biomarker median/ IQR			
CRP (mg/L)	0,4 (0,2- 1,2)	0,2 (0,1- 0,5)	< 0,0001
hs-CRP (mg/L)	3,3 (1,5- 7,5)	3,2 (1,4- 6,3)	0,34
PCT (ng/ml)	0,05 (0,04- 0,07)	0,04 (0,03- 0,06)	0,019
IL- 6 (pg/ml)	6,3 (3,9- 10,6)	6,0 (3,8- 13,1)	0,8

Tabelle 11: Labormessungen Baseline SIRS/ Kein SIRS

	TF-AKI n = 305	TA-AKI n = 249	p- value
Biomarker median/ IQR			
CRP (mg/L)	0,3 (0,1- 0,9)	0,3 (0,2- 0,9)	0,6
hs-CRP (mg/L)	3,0 (1,4- 6,8)	3,5 (1,8- 7,5)	0,16
PCT (ng/ml)	0,04 (0,03- 0,07)	0,05 (0,04- 0,07)	0,072
IL- 6 (pg/ml)	6,2 (3,7- 10,6)	6,0 (3,9- 11,4)	0,75

Tabelle 12: Labormessungen Baseline TA-AKI/ TF-AKI

3.3 Postprozeduraler Verlauf

3.3.1 Patienten ohne SIRS

Patienten ohne SIRS erhielten zu 59,1 % eine selbstexpandierende und zu 40,9 % eine ballonexpandierende Klappenprothese. Bei den Patienten ohne SIRS implantierte man bei 18,3 % der Patienten einen Herzschrittmacher aufgrund postprozeduraler bradykarder Rhythmusstörungen. An weiteren Komplikationen entwickelten 16,7 % ein akutes Nierenversagen und bei 12,8 % kam es zu Blutungen, hauptsächlich im Bereich des Zugangsweges. Vaskuläre Komplikationen traten bei 10,7 % der Patienten auf und 3,2 % erlitten einen Schlaganfall. Nur bei einem Patienten (0,5 %) bestand die Indikation zum Wechsel auf eine Operation am offenen Herzen. Während des gesamten Klinikaufenthaltes starben neun Patienten (4,8 %), die 30-Tage-Mortalität betrug 5,4 %, die Ein-Jahres-Mortalität 12,9 % und die Drei-Jahres-Mortalität 16,7 %.

3.3.2 Patienten mit SIRS

Patienten ohne SIRS erhielten zu 56,5 % eine selbstexpandierende und zu 43,5 % eine ballonexpandierende Klappenprothese. Im Verlauf kam es bei 80 (21,7 %) SIRS-Patienten zum akuten Nierenversagen und bei 58 (15,8 %) Patienten zu periprozeduralen Blutungen. Einen Herzschrittmacher erhielten 12,8 % und bei 11,7 % kam es zu zusätzlichen vaskulären Komplikationen. Bei 5,2 % der Patienten ereignete sich im Verlauf ein Schlaganfall. Bei neun (2,4 %) Patienten musste man intraoperativ von der minimalinvasiven Technik auf eine Operation am offenen Herzen umsteigen.

Die Mortalität während der Hospitalisation betrug 7,3 % und im weiteren zeitlichen Verlauf betrug die 30-Tage-Mortalität 9,5 %, die Ein-Jahres-Mortalität 23,6 % und nach drei Jahren lag die Mortalität bei 29,9 %.

In Bezug auf die periprozeduralen Komplikationen zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Lediglich die Rangfolge der Häufigkeiten der auftretenden Ereignisse stellte sich verschieden dar. Bei Patienten mit postoperativ manifestem SIRS kam es am häufigsten zum akuten Nierenversagen, gefolgt von Blutungen und der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation. Bei Patienten ohne SIRS stand hingegen die Schrittmacheranlage an erster Stelle, gefolgt von akutem Nierenversagen und Blutungen.

Insgesamt zeigte sich, dass Patienten mit selbstexpandierender Klappenprothese ein 1,8-fach höheres Risiko für eine peri- oder postprozedurale Schrittmacherimplantation

aufweisen (Schrittmacher nach selbstexpandierender Klappenprothese: 17,5 %, Schrittmacher nach ballonexpandierender Klappenprothese: 10,6 %). Die unten aufgeführten Tabellen 14 und 15 zeigen, dass der selbstexpandierende Klappenprothesentyp Corvalve® am häufigsten zur Schrittmacherimplantation führt, gefolgt von Accurate® und Portico®.

Bei den ballonexpandierenden Klappenprothesen kam es bei der Implantation einer Sapien S3 im Vergleich zur Sapien XT häufiger zur Komplikation einer Schrittmacherimplantation.

Die Ein-Jahres-Mortalität ist bei SIRS-Patienten signifikant höher, jedoch ergaben sich in beiden Gruppen keine deutlichen Unterschiede in Bezug auf die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes, der ersten 30 Tage und der folgenden drei Jahre.

Variablen	SIRS n = 368	Kein SIRS n = 186	p-value
Periprozedurale Komplikationen, n (%)			
VARC II	172 (46,7)	81 (43,5)	0,53
Umstellung auf offene Herzoperation	9 (2,4)	1 (0,5)	0,18
Herzschrittmacherimplantation	47 (12,8)	34 (18,3)	0,33
Schlaganfall	19 (5,2)	6 (3,2)	0,58
Akutes Nierenversagen	80 (21,7)	31 (16,7)	0,35
Vorhofflimmern	24 (6,5)	6 (3,2)	0,12
Vaskuläre Komplikationen	43 (11,7)	20 (10,7)	0,72
Blutungen	58 (15,8)	24 (12,8)	0,12

Tabelle 13: Charakteristika im Verlauf SIRS/ Kein SIRS

Selbstexpandierende Klappenprothesen	Corvalve n = 128	Symetics n = 146	Portico n = 34	Sonstige n = 6
Schrittmacher, n (%)	30 (23,4)	17 (11,6)	6 (17,6)	0

Tabelle 14: Selbstexpandierende Klappenprothesen

Ballonexpandierende Klappenprothesen	Sapien XT n = 170	Sapien S3 n = 66
Schrittmacher, n (%)	12 (7,1)	13 (19,7)

Tabelle 15: Ballonexpandierende Klappenprothesen

3.3.3 Patienten mit einem transfemoralem Zugangsweg

Bei Patienten mit transfemoraler TAVI wurden 205 (67,3 %) selbstexpandierende und 100 (32,8 %) ballonexpandierende Klappenprothesen verwendet. Es zeigten sich Komplikationen wie SIRS (63,3 %), Blutungen (17,3 %), vaskuläre Komplikationen (17 %) und ein akutes Nierenversagen (11,1 %). Wobei von den 193 (52,4 %) Patienten mit SIRS 67,4 % eine selbstexpandierende und 32,6 % eine ballonexpandierende Klappe erhalten haben. In der transfemoralem Gruppe erhielten 58 (19 %) Patienten periprozedural einen Schrittmacher und acht Patienten (2,6 %) zeigten elektrokardiografisch ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern.

3.3.4 Patienten mit einem transapikalen Zugangsweg

Bei Patienten mit transapikaler TAVI wurden 113 (45,4 %) selbstexpandierende und 136 (54,6 %) ballonexpandierende Klappenprothesen verwendet. Insgesamt zeigten sich bei Patienten mit einem transapikalen Zugangsweg häufiger Komplikationen. Es entwickelten 70,3 % ein SIRS und 30,9 % ein akutes Nierenversagen. Wobei 208 (56,5 %) Patienten mit SIRS eine selbstexpandierende und 160 (43,5 %) Patienten eine ballonexpandierende Klappe erhalten haben. Auch hier traten bei 11,6 % der Patienten Blutungen und bei 1,6 % vaskuläre Komplikationen auf. Periprozedural zeigte sich bei 22 Patienten (8,8 %) im Echokardiogramm ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern und 23 Patienten (9,2 %) erhielten intra- oder postoperativ einen Schrittmacher. Insgesamt zeigten beide Patientengruppen als häufigste Komplikationen das Auftreten eines SIRS. Bei TF-AKI platzierte sich an zweiter Stelle die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation, gefolgt von Blutungen und vaskulären Komplikationen. Bei der TA-AKI hingegen präsentierten sich nach dem SIRS ein akutes Nierenversagen, Blutungen und die Schrittmacheranlage. Wie zu erwarten, traten hierbei signifikant weniger vaskuläre Komplikationen im Vergleich zum transfemoraleen Zugangsweg auf.

Variablen	TF-AKI n = 305	TA-AKI n = 249	p-value
Periprozedurale Komplikationen, n (%)			
VARC II	151 (49,5)	102 (41,0)	0,046
Umstellung auf offene Herzoperation	6 (2)	4 (1,6)	0,76
Herzschrittmacherimplantation	58 (19)	23 (9,2)	0,001
Schlaganfall	16 (5,2)	9 (3,6)	0,43
SIRS	193 (63,3)	175 (70,3)	0,07
Akutes Nierenversagen	34 (11,1)	77 (30,9)	< 0,0001
Vorhofflimmern	8 (2,6)	22 (8,8)	0,002
Vaskuläre Komplikationen	52 (17)	4 (1,6)	< 0,0001
Blutungen	53 (17,3)	29 (11,6)	0,15

Tabelle 16: Charakteristika im Verlauf TA-AKI/ TF-AKI

3.4 Follow- up

3.4.1 Patienten ohne SIRS

In der Gruppe der Patienten ohne SIRS starben während des gesamten Klinikaufenthaltes neun (4,8 %) Patienten, die 30-Tage-Mortalität betrug 5,4 %, die Ein-Jahres-Mortalität 12,9 %. Die Drei-Jahres-Mortalität lag bei 16,7 %. Dies entspricht 31 von 186 Patienten.

3.4.2 Patienten mit SIRS

Unter den Patienten mit periprozeduralem SIRS betrug die Mortalität während der Hospitalisation 7,3 %. Dies entspricht 27 von 368 Patienten. Im weiteren zeitlichen Verlauf betrug die 30-Tage-Mortalität 9,5 % und die Ein-Jahres-Mortalität 23,6 %. Nach drei Jahren lag die Mortalität bei 29,9 %, somit verstarben 110 von 368 Patienten.

Variablen	SIRS n = 368	Kein SIRS n = 186	p-value
Outcome, n (%)			
Mortalität während Hospitalisation	27 (7,3)	9 (4,8)	0,15
30-Tage-Mortalität	35 (9,5)	10 (5,4)	0,19
Ein-Jahres-Mortalität	87 (23,6)	24 (12,9)	0,026
Drei-Jahres-Mortalität	110 (29,9)	31 (16,7)	0,05

Tabelle 17: Outcome SIRS/ Kein SIRS

Die Ein-Jahres-Mortalität ist bei SIRS-Patienten signifikant höher, jedoch ergaben sich in beiden Gruppen keine deutlichen Unterschiede in Bezug auf die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes, der ersten 30 Tage und der folgenden drei Jahre.

In der folgenden Abbildung ist die Überlebenszeitanalyse der SIRS- und Kein SIRS-Patienten mittels der Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Hier erkennt man, dass die Kurven innerhalb des ersten Jahres zunächst auseinandergehen und anschließend parallel verlaufen.

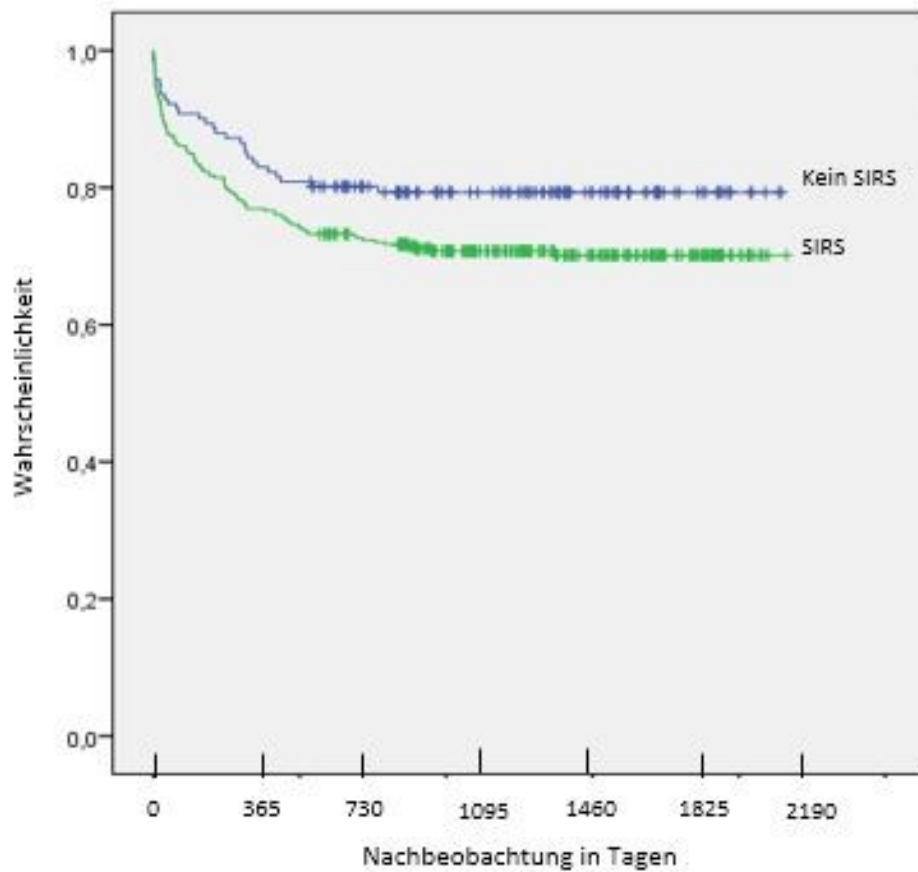


Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse bei Patienten mit SIRS/Kein SIRS

3.4.3 Patienten mit einem transfemorale Zugangsweeg

In der Patientengruppe mit einem transfemorale Zugangsweeg verstarben 5,9 % während der Hospitalisation. Die 30-Tage-Mortalität betrug 6,6 %, die Ein-Jahres- und Drei-Jahres-Mortalität je 17,7 % und 21,3 %.

3.4.4 Patienten mit einem transapikale Zugangsweeg

Unter den Patienten mit einem transapikal implantierten Aortenklappenersatz verstarben bereits 7,2 % während der Hospitalisation. Dies entspricht einer Anzahl von 18 Patienten. Die 30-Tage-Mortalität betrug 10 %. Nach einem Jahr sind 57 von 249 und nach drei Jahren 74 von 249 Patienten verstorben. Dies entspricht 22,9 % bzw. 29,7 %.

Variablen	TF-AKI n = 305	TA-AKI n = 249	p-value
Outcome, n (%)			
Mortalität während Hospitalisation	18 (5,9)	18 (7,2)	0,61
30-Tage-Mortalität	20 (6,6)	25 (10)	0,16
Ein-Jahres-Mortalität	54 (17,7)	57 (22,9)	0,13
Ein-Jahres-Mortalität	65 (21,3)	74 (29,7)	0,78

Tabelle 18: Outcome TF- AKI und TA- AKI

In beiden Gruppen gab es weder bei der Mortalität während der Hospitalisation, noch bei der 30- Tage-, Ein- Jahres- und Drei- Jahres- Mortalität signifikante Unterschiede bzgl. des Outcomes.

3.5 Labormessungen: Verlauf der Biomarker

3.5.1 Patienten mit und ohne SIRS

In Tabelle 19 sind die Laborergebnisse im weiteren Verlauf zusammengefasst. Die laborchemischen signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Zugangswegen spiegelten sich beim Vergleich der Gruppen SIRS/ Kein SIRS lediglich beim PCT am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag wider. Hier zeigten sich bei Patienten mit SIRS höhere Werte. Das PCT am ersten Tag nach TAVI befand sich bei 0,12 (IQR 0,06-0,29) ng/ml, am zweiten Tag bei 0,16 (IQR 0,08-0,47) ng/ml und am dritten Tag bei 0,15 (IQR 0,08-0,46) ng/ml. Hingegen hatten Patienten ohne SIRS am ersten postoperativen Tag ein PCT von 0,07 (IQR 0,05-0,15) ng/ml, am zweiten Tag 0,1 (IQR 0,06- 0,22) ng/ml und am dritten Tag ebenfalls 0,1 (IQR 0,06-0,22) ng/ml. An allen drei Messtagen waren die PCT-Werte hochsignifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen. Die anderen Biomarker unterschieden sich bei den Verlaufskontrollen nur unwesentlich.

	SIRS n = 368	Kein SIRS n = 186	p- value
Biomarker (median/ IQR)			
CRP 1d (mg/L)	2,2 (1,1- 4,3)	1,8 (0,8- 3,6)	0,1
CRP 2d (mg/L)	6,2 (3,3- 13,4)	5,3 (2,8-8,9)	0,06
CRP 3d (mg/L)	3,3 (1,5- 6,9)	2,9 (1,5- 5,9)	0,49
hs-CRP 1d (mg/L)	4,1 (19,2- 89,6)	45,8 (16,9- 82,7)	0,37
hs-CRP 2d (mg/L)	95,6 (51,5- 179,7)	86,3 (46,0- 163,5)	0,25
hs-CRP 3d (mg/L)	113,3 (57,6- 187,1)	102,4 (48,6- 179,9)	0,36
PCT 1d (ng/ml)	0,12 (0,06- 0,29)	0,07 (0,05- 0,15)	< 0,0001
PCT 2d (ng/ml)	0,16 (0,08- 0,47)	0,1 (0,06- 0,22)	0,001
PCT 3d (ng/ml)	0,15 (0,08- 0,46)	0,1 (0,06- 0,22)	< 0,0001
IL-6 1d (pg/ml)	71,4 (41,8- 149,9)	70,2 (41,4- 139,9)	0,83
IL-6 2d (pg/ml)	63,7 (32,5- 135,0)	65,3 (33,8- 123,4)	0,87
IL-6 3d (pg/ml)	44,9 (26,4- 78,0)	45,0 (23,6- 71,3)	0,55

Tabelle 19: Labormessungen im Verlauf SIRS/ Kein SIRS

3.5.2 Patienten mit einem transfemoralem und transapikalen

Zugangsweg

Die Ergebnisse des Labors im weiteren Verlauf mit Abnahmezeitpunkten am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag sind in der Tabelle 20 zusammengefasst. Bei Betrachtung der Werte beim transapikalen Zugangsweg erkennt man sowohl beim CRP, hs-CRP, PCT und IL-6 eine signifikante Erhöhung im Vergleich zu Patienten mit einem transfemoralem Zugangsweg an allen drei Messtagen. Die mediane IL-6-Konzentration erreichte ihr Maximum am ersten postoperativen Tag. Anschließend ist ein kontinuierlicher Rückgang des Wertes zu verzeichnen. Die maximale mediane CRP- und hs-CRP-Konzentration wird hingegen erst am zweiten Tag erreicht. Die mediane PCT-Konzentration ist an Tag drei bei ihrem Maximum. Die gemessenen Werte mittels der verschiedenen Tests liegen alle oberhalb des vom Hersteller angegebenen physiologischen Normwertes.

In der Gruppe der Patienten mit einem transfemoralem Zugangsweg erreicht das CRP ebenfalls am zweiten postoperativen Tag sein Maximum, das hs-CRP hingegen erst am dritten postoperativen Tag. Das PCT erreicht auch in dieser Gruppe in den Messungen an Tag drei den höchsten Wert. Beim IL-6 lag das Maximum ebenfalls an Tag eins. Anschließend erfolgte auch hier eine kontinuierliche Abnahme dieses Biomarkers.

	TF- AKI n = 305	TA- AKI n = 249	p- value
Biomarker (median/ IQR)			
CRP 1d (mg/L)	1,5 (0,9- 2,8)	4,1 (2,2- 6,39)	< 0,0001
CRP 2d (mg/L)	4,6 (2,5- 7,8)	15,0 (10,3- 22,3)	< 0,0001
CRP 3d (mg/L)	2,8 (1,3- 4,6)	6,7 (3,9- 12,5)	< 0,0001
hs-CRP 1d (mg/L)	28,4 (13,2- 56,2)	83,9 (47,9- 112,4)	< 0,0001
hs-CRP 2d (mg/L)	56,0 (38,6- 6,2)	186,1 (113,9- 252,0)	< 0,0001
hs-CRP 3d (mg/L)	61,6 (37,5- 110,9)	184,2 (142,1- 233,0)	< 0,0001
PCT 1d (ng/ml)	0,06 (0,05- 0,13)	0,18 (0,09- 0,45)	< 0,0001
PCT 2d (ng/ml)	0,08 (0,06- 0,15)	0,32 (0,15- 0,78)	< 0,0001
PCT 3d (ng/ml)	0,08 (0,06- 0,14)	0,35 (0,14- 0,6)	< 0,0001
IL-6 1d (pg/ml)	50,9 (31,4- 76,1)	142,2 (76- 251,5)	< 0,0001
IL-6 2d (pg/ml)	36,3 (25,0- 64,7)	127,2 (77,1- 188,0)	< 0,0001
IL-6 3d (pg/ml)	31,3 (21- 48,2)	68,8 (48,4- 105,6)	< 0,0001

Tabelle 20: Labormessungen im Verlauf TF-AKI/ TA-AKI

3.5.3 Grenzwertoptimierungskurven für die verschiedenen Biomarker

Die Grenzwertoptimierungskurven (*Receiver Operating Characteristics*, ROC) ermöglichen die Darstellung der Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität) gegenüber der Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) und somit eine Beurteilung über das Verhältnis von Effizienz und Trefferquote.

3.5.3.1 SIRS

Die folgenden Abbildungen zeigen, dass zur Vorhersage eines SIRS eine geringe Trennschärfe für die einzelnen Biomarker anhand der *Area under the ROC-curve* (AUC) besteht. Hinsichtlich der Ausgangswerte sind das CRP mit einer AUC von 0,643 (95 % CI 0,589- 0,698; $p=0,028$) und das PCT mit einer AUC von 0,544 (95% CI 0,485- 0,602; $p=0,03$) zwar statistisch signifikant, allerdings hinsichtlich der Diskriminierung, ob ein SIRS im Verlauf nach TAVI auftritt oder nicht, von eingeschränkter Fähigkeit. Bei Betrachtung der AUC, für das hs-CRP (AUC 0,494 [95 % CI 0,435- 0,553]; $p=0,03$) und das IL-6 (AUC 0,48 [95 % CI 0,42-0,54]; $p=0,031$) sind keine Diskriminierungsfähigkeit der Parameter erkennbar und somit keine Vorhersage für ein SIRS machbar.

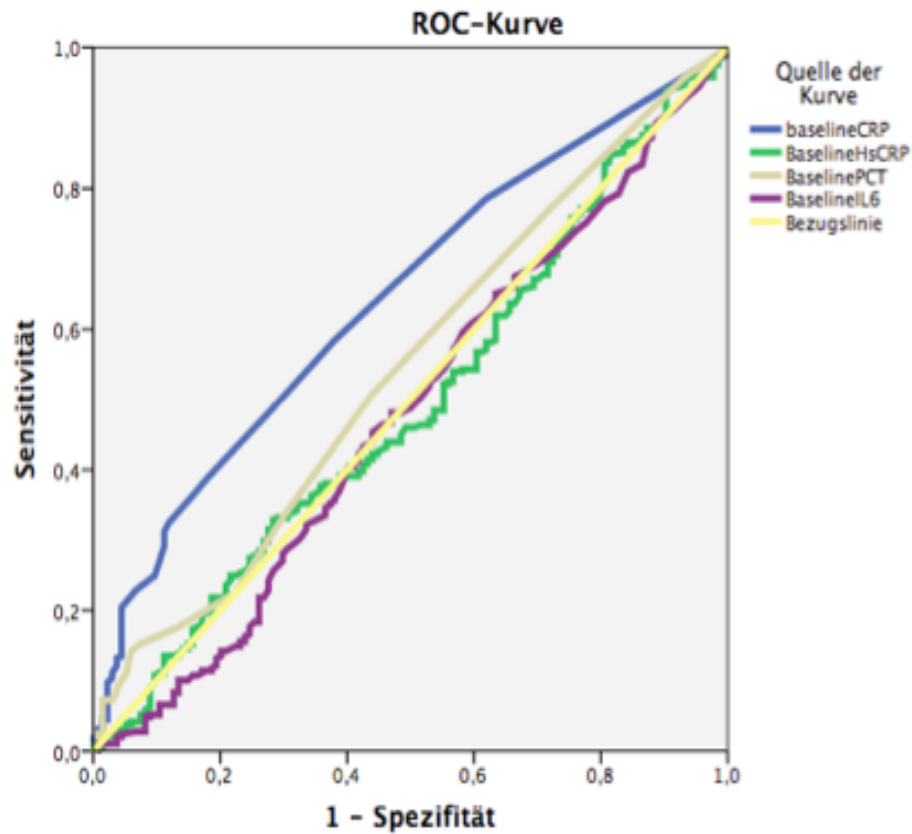


Abbildung 3: ROC-Kurve für die Vorhersage SIRS für Baseline CRP, hs-CRP, PCT, IL-6

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall
Baseline CRP	0,643	0,028	0,589- 0,698
Baseline hs-CRP	0,494	0,03	0,435- 0,553
Baseline PCT	0,544	0,03	0,485- 0,602
Baseline IL-6	0,48	0,031	0,420- 0,540

Tabelle 21: Tabelle zu Abbildung 3

In den folgenden ROC- Kurven sind die einzelnen Biomarker im Verlauf dargestellt. Verfolgt man den Verlauf der Parameter an den Tagen eins, zwei und drei erkennt man, dass das PCT die höchste Trennschärfe aufweist. Das hs-CRP und das IL-6 hingegen eine geringe Diskriminierungsfähigkeit hinsichtlich des Auftretens eines SIRS nach TAVI präsentieren.

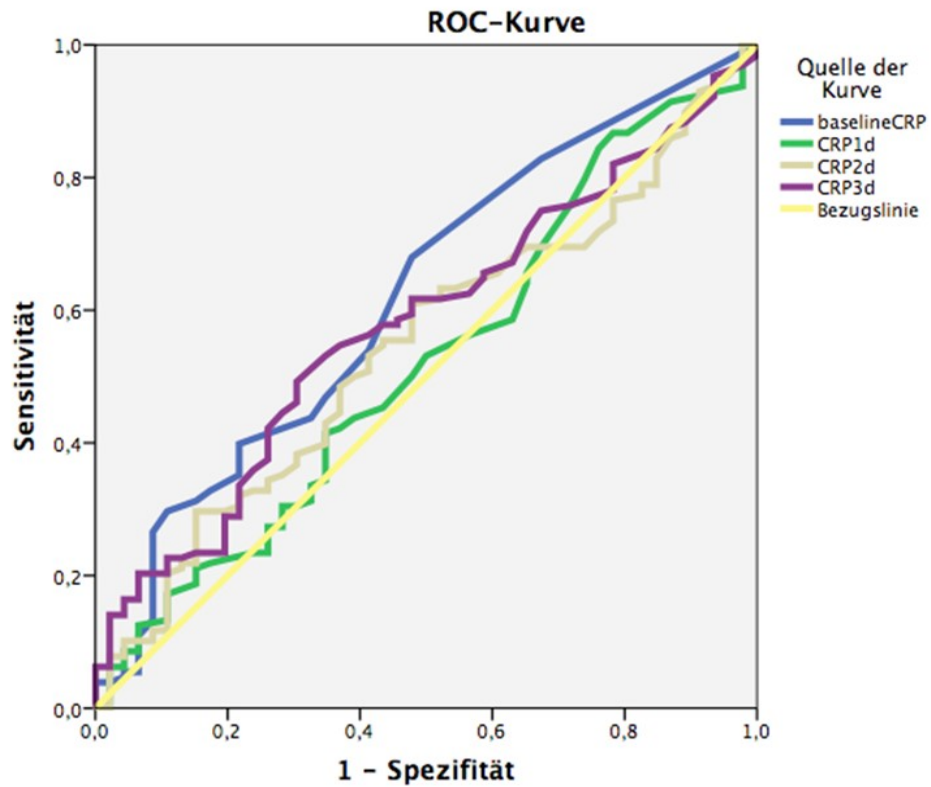


Abbildung 4: ROC-Kurve für die Vorhersage SIRS für CRP

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	95 %- Konfidenzintervall
Baseline CRP	0,62	0,048	0,526- 0,714
CRP 1d	0,523	0,05	0,425- 0,621
CRP 2d	0,546	0,048	0,452- 0,639
CRP 3d	0,579	0,047	0,488- 0,670

Tabelle 22: Tabelle zu Abbildung 4

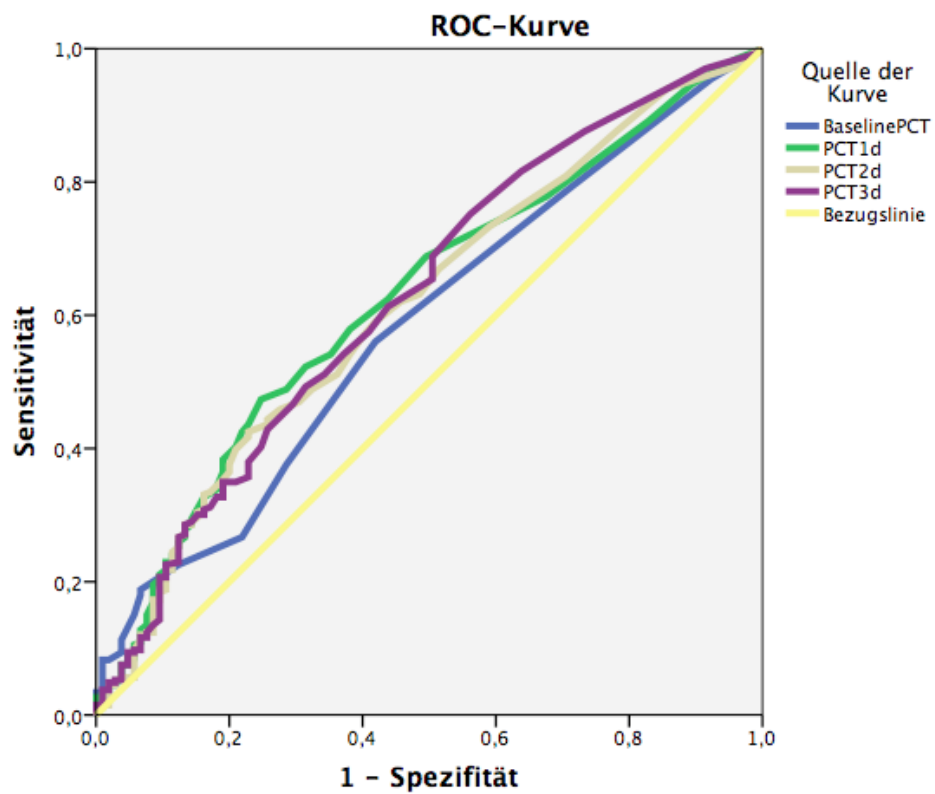


Abbildung 5: ROC-Kurve für die Vorhersage SIRS für PCT

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	95 %- Konfidenzintervall
Baseline PCT	0,583	0,032	0,520- 0,647
PCT 1d	0,624	0,032	0,563- 0,686
PCT 2d	0,615	0,032	0,552- 0,678
PCT 3d	0,628	0,032	0,564- 0,691

Tabelle 23: Tabelle zu Abbildung 5

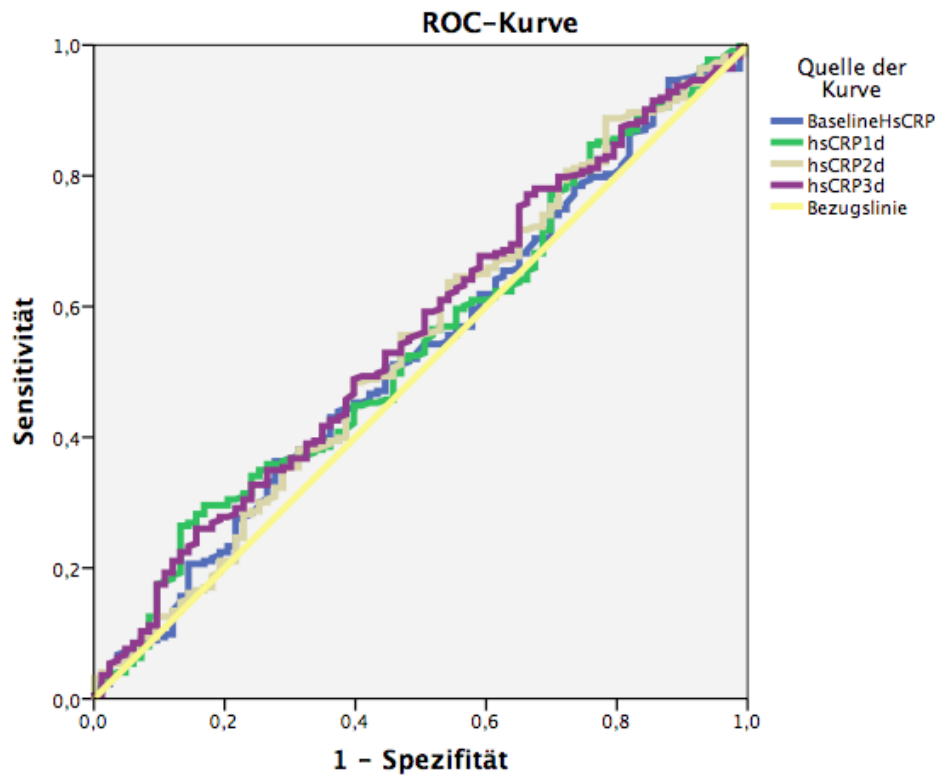


Abbildung 6: ROC-Kurve für die Vorhersage SIRS für hs-CRP

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	95 %- Konfidenzintervall
Baseline hs-CRP	0,53	0,037	0,457- 0,602
hs-CRP 1d	0,542	0,037	0,470- 0,614
hs-CRP 2d	0,541	0,038	0,467- 0,615
hs-CRP 3d	0,557	0,037	0,485- 0,629

Tabelle 24: Tabelle zu Abbildung 6

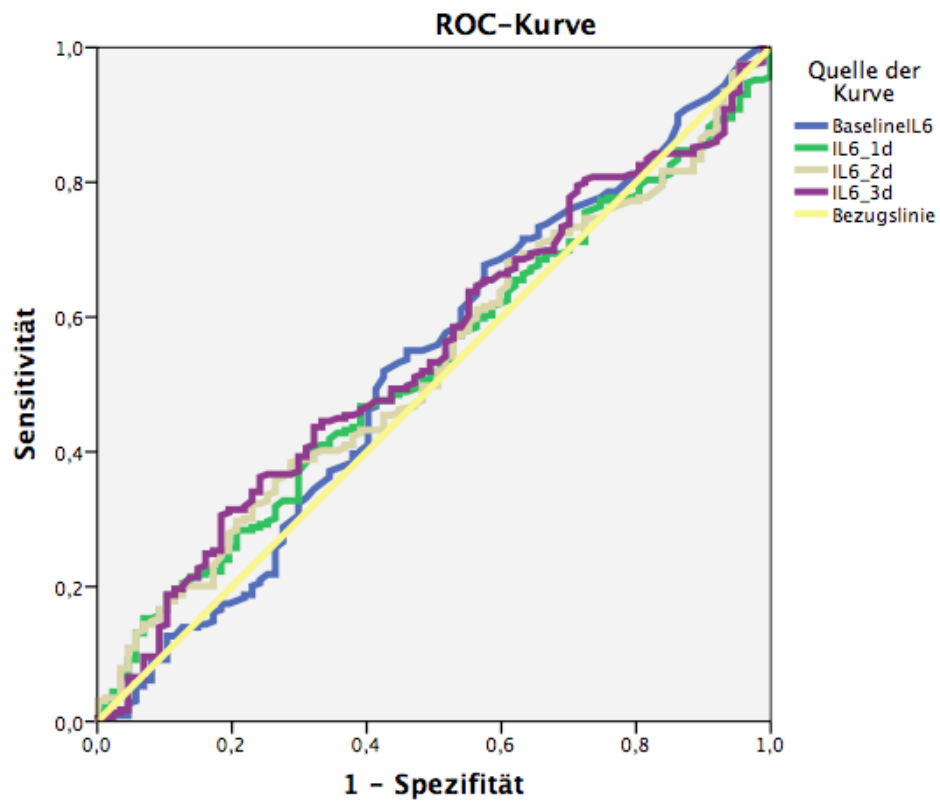


Abbildung 7: ROC-Kurve für die Vorhersage SIRS für IL-6

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	95 %- Konfidenzintervall
Baseline IL-6	0,527	0,037	0,453- 0,600
IL-6 1d	0,526	0,035	0,457- 0,594
IL-6 2d	0,529	0,035	0,460- 0,597
IL-6 3d	0,544	0,035	0,475- 0,614

Tabelle 25: Tabelle zu Abbildung 7

3.5.3.2 Ein-Jahres-Mortalität

Die folgenden Abbildungen zeigen die prognostische Wertigkeit der Biomarker für die Ein-Jahres-Mortalität. Der CRP-Wert vor der TAVI zeigt die höchste Trennschärfe für die Einschätzung der Ein-Jahres-Mortalität mit einer AUC von 0,709 (95 % CI 0,608-0,811; $p=0,05$). Die Bestimmung der weiteren Biomarker präsentiert eine geringe Diskriminierungsfähigkeit und lässt nur eine eingeschränkte Aussage bezüglich der Ein-Jahres-Mortalität zu. Werden auch hier die Biomarker im weiteren Verlauf, an Tag eins, zwei und drei, weiter beobachtet, zeigt sich, dass PCT erneut als Laborparameter mit der besten Güte.

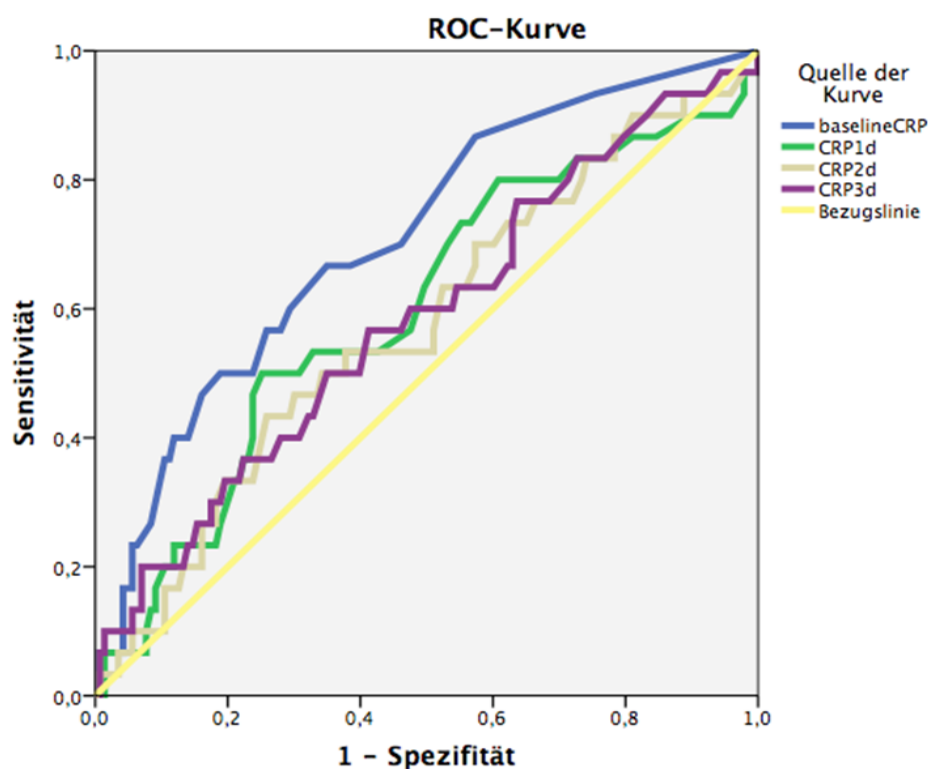


Abbildung 8: ROC-Kurve für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität für CRP

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	95 %- Konfidenzintervall
Baseline CRP	0,709	0,052	0,608- 0,811
CRP 1d	0,598	0,059	0,482- 0,714
CRP 2d	0,575	0,059	0,460- 0,690
CRP 3d	0,584	0,059	0,468- 0,699

Tabelle 26: Tabelle zu Abbildung 8

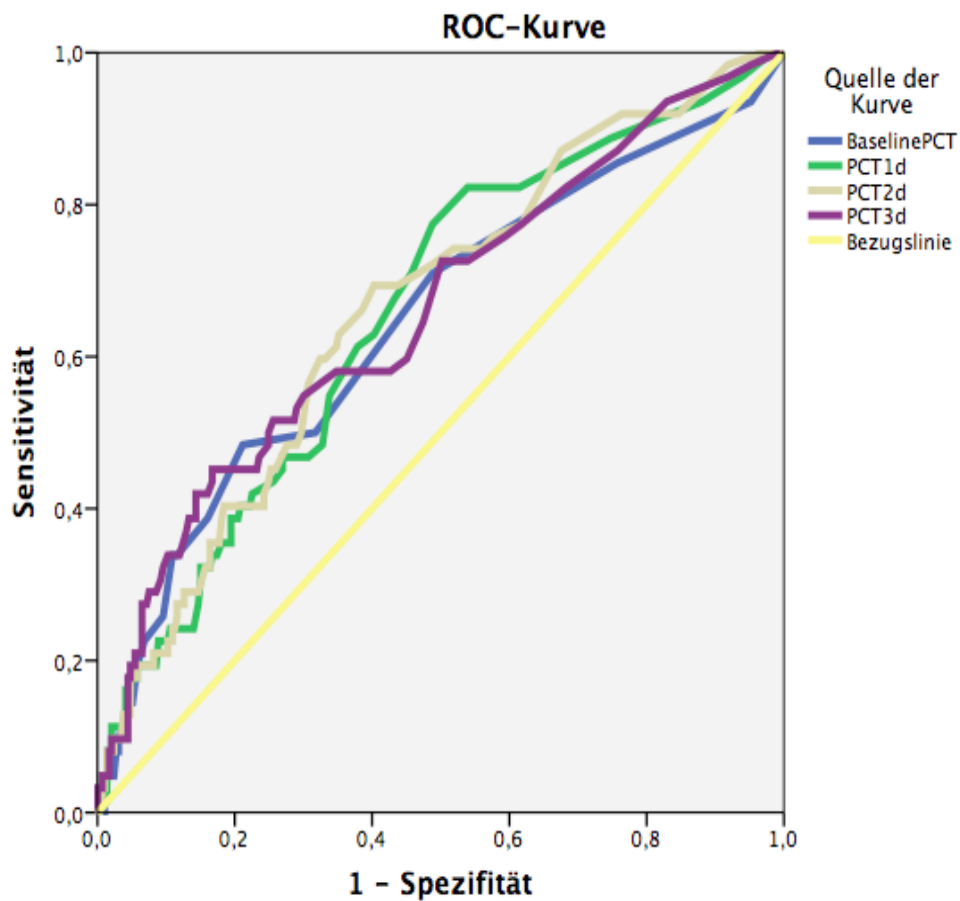


Abbildung 9: ROC-Kurve für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität für PCT

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	95 %- Konfidenzintervall
Baseline PCT	0,648	0,041	0,564- 0,726
PCT 1d	0,658	0,038	0,584- 0,732
PCT 2d	0,663	0,038	0,589- 0,737
PCT 3d	0,659	0,040	0,580- 0,737

Tabelle 27: Tabelle zu Abbildung 9

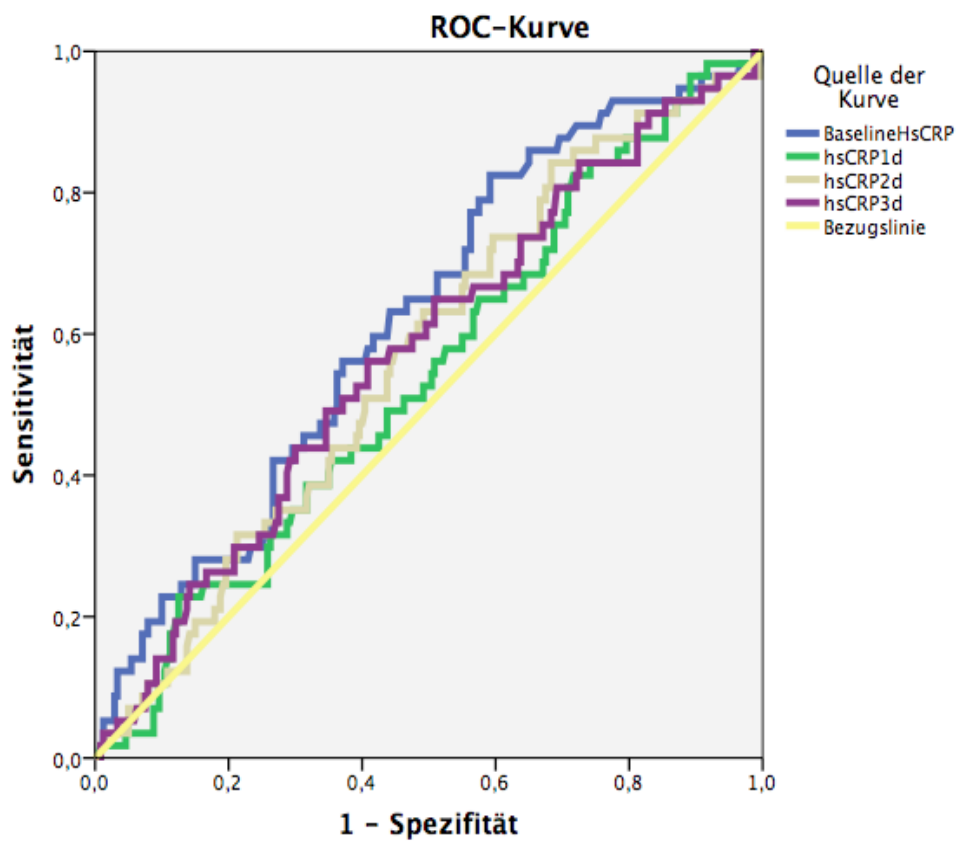


Abbildung 10: ROC-Kurve für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität für hs-CRP

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	95 %- Konfidenzintervall
Baseline hs-CRP	0,621	0,04	0,543- 0,699
hs-CRP 1d	0,541	0,041	0,460- 0,622
hs-CRP 2d	0,568	0,041	0,489- 0,648
hs-CRP 3d	0,574	0,042	0,492- 0,656

Tabelle 28: Tabelle zu Abbildung 10

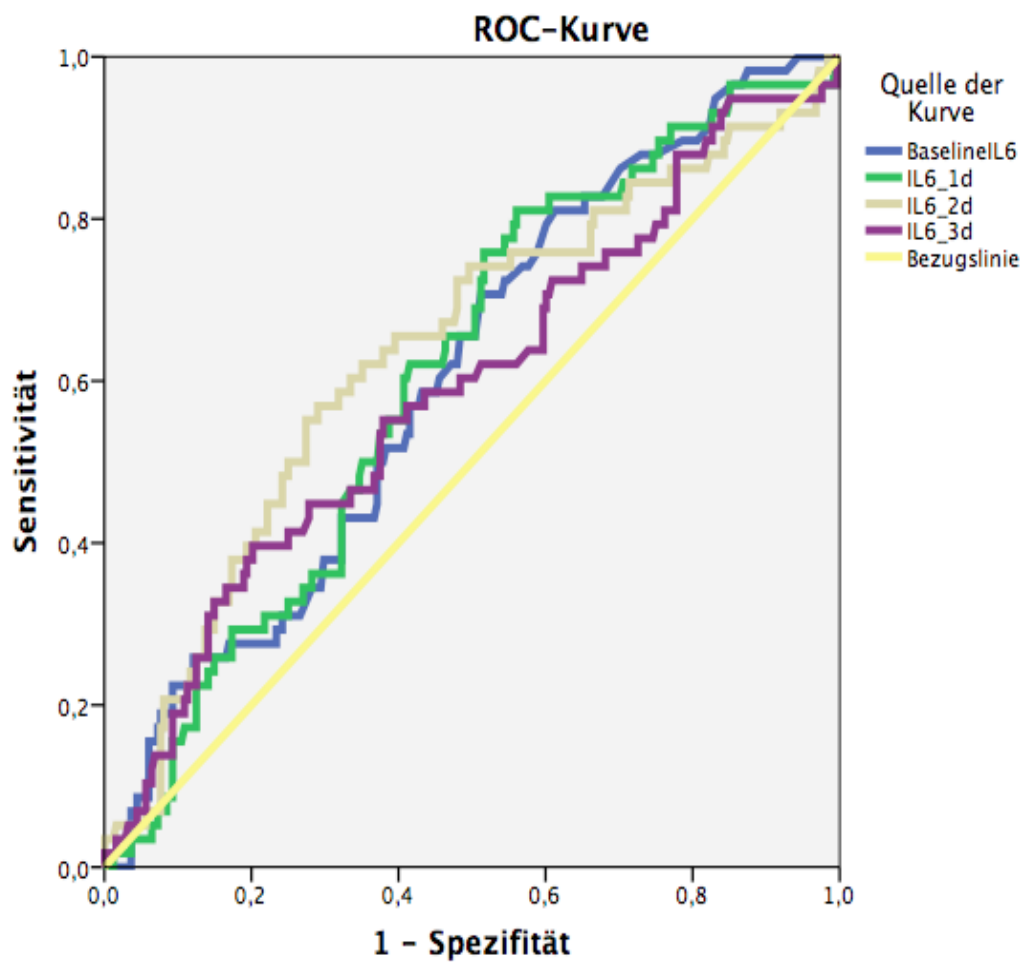


Abbildung 11: ROC-Kurve für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität für IL-6

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall
Baseline IL-6	0,607	0,039	0,531- 0,683
IL-6 1d	0,610	0,039	0,534- 0,685
IL-6 2d	0,637	0,042	0,554- 0,720
IL-6 3d	0,590	0,043	0,505- 0,674

Tabelle 29: Tabelle zu Abbildung 11

3.6 Multivariate Regressionsanalyse

Zur Berechnung der Hazard ratios (HR), der Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis eintritt, wurde die multivariate Regressionsanalyse herangezogen. Zur Auswahl der Kriterien erfolgte zunächst die Betrachtung der univariaten Cox Regressionsanalyse mit Mortalität als Outcomevariable. Univariete Prädiktoren mit einem p-Wert $< 0,10$ wurden in die multivariate Cox Regressionsanalyse eingebracht. Einbezogen wurden die Variablen NYHA, der STS-Score und das PCT drei Tage nach TAVI.

Nach der multivariaten Regressionsanalyse zeigten lediglich PCT und ein erhöhter STS-Score signifikante Unterschiede. Ein erhöhtes PCT drei Tage nach TAVI bringt ein ca. zweifach höheres Mortalitätsrisiko mit sich (95 % CI 1,515- 3,472; $p = < 0,0001$) als bei Patienten mit normwertigem Laborwert. Bei der Analyse des STS- Scores präsentierte sich bei einem erhöhten initialen Ausgangswert ein ca. 8,9 % höheres Risiko eines negativen Outcomes (95 % CI 1,032- 1,147; $p = 0,002$). Die multivariate Regressionsanalyse der NYHA- Variable erbrachte keine signifikant relevante Aussage (95 % CI 0,185- 1,177; $p = 0,11$).

Variablen	HR	95 %- Konfidenzintervall	p-Wert
NYHA	0,467	0,185-1,177	0,11
PCT drei Tage nach TAVI	2,294	1,515-3,472	$<0,0001$
STS-Score	1,089	1,032-1,147	0,002

Tabelle 30: Multivariate Regressionsanalyse

4 Diskussion

4.1 Biomarker und ihre prognostische Wertigkeit

Die Menschen in der industrialisierten Welt werden aufgrund des medizinischen Fortschrittes und der Veränderung der Gesellschaft in Bezug auf Lebensstandard und -qualität immer älter [35]. Im Rahmen dessen werden auch immer häufiger ältere Menschen operiert. Vor allem in der kardiovaskulären Chirurgie unterziehen sich immer mehr Patienten mit erheblichen Komorbiditäten trotz hohen Alters noch elektiven operativen Eingriffen. Diese Patienten sind für systemische Entzündungsreaktionen besonders anfällig [36]. Aufgrund dieser Komplikation steigt die postoperative Sterblichkeitsrate bei SIRS im Rahmen von konventionellen Operationen auf bis zu 10 % [36]. Deshalb bedarf es weiterer Verbesserung bei der Früherkennung von SIRS. In dieser Arbeit wurde der Einfluss von SIRS nach transfemoraler und transapikaler TAVI bei Patienten mit hochgradiger AS hinsichtlich des Unterschiedes des Zugangsweges und Mortalität im Verlauf evaluiert.

Patienten mit SIRS präsentieren sich häufig mit den typischen Kriterien (mindestens zwei), wie erniedrigte oder erhöhte Körpertemperatur ($< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), Leukozytopenie/ Leukozytose ($< 4000/\text{mm}^3$ oder $> 12000/\text{mm}^3$), erhöhter Atemfrequenz (> 20 Atemzüge/ min und einem $\text{paCO}_2 < 32\text{ mmHg}$) oder einer erhöhten Herzfrequenz (> 90 Schläge/ min) [24].

In der Arbeit lag der Schwerpunkt zur Früherkennung des SIRS insbesondere auf der Bestimmung von Inflammationsmarkern sowohl im prä- als auch im postprozeduralen Verlauf. Zusätzlich betrachteten wir die verschiedenen Risiko-Scores zur Abschätzung des postoperativen Verlaufs bei Patienten mit SIRS und ohne SIRS und unter den verschiedenen Implantationswegen.

Es haben sich schon mehrere Studien mit der frühzeitigen Erkennung von postoperativen Komplikationen in Form von SIRS und ggf. darauffolgenden Infektionen beschäftigt. Die Studie von Sinning und Mitarbeitern konnte einen negativen Einfluss des SIRS auf das Langzeitüberleben von TAVI-Patienten nach Klappenimplantation aufzeigen. Allerdings wurde hierbei nicht zwischen TF- und TA-Zugangsweg unterschieden, sondern ausschließlich transfemorale TAVI-Patienten untersucht.

Wir untersuchten den Verlauf von CRP, hs- CRP, PCT und IL-6 unabhängig des operativen Zugangsweges. Es zeigten sich lediglich ein präoperativ erhöhtes Ausgangs-CRP und -PCT bei Patienten, welche postoperativ ein SIRS entwickelten. Eine Erhöhung

des Ausgangs-hs-CRP und - IL-6 konnte nicht gemessen werden. Zusätzlich zeigte sich bei Patienten mit SIRS ein signifikant höheres PCT an den ersten drei Tagen nach der TAVI. Diese Werte zeigen, dass lediglich das PCT als prognostischer Biomarker verwertet werden kann.

Beim Vergleich der verschiedenen Zugangswege zur Implantation einer neuen Aortenklappe konnten wir jedoch signifikante Unterschiede bei der Bestimmung der postoperativen Biomarker an den Tagen eins bis drei messen. Sowohl CRP als auch hs-CRP, PCT und IL-6 waren beim transapikalen Zugangsweg postoperativ erhöht. Die Ausgangswerte hingegen waren bei beiden Gruppen annähernd gleich. Ein SIRS entwickelten ebenfalls numerisch mehr Patienten mit einem transapikalen Zugangsweg, jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur transfemorale Implantation.

4.1.1 C-reaktives Protein/ Hochsensitiv-gemessenes C-reaktives Protein

Die Ausschüttung des CRP wird durch IL-6 oder andere proinflammatorische Zytokine aus der Leber induziert [37, 38]. Aufgrund dessen kommt es bei Aktivierung zum verzögerten Anstieg der CRP-Serumkonzentration nach ca. 12 bis 24 Stunden. Da nicht nur Infektionen, sondern auch Gewebetraumata, Organdysfunktionen, Ischämien und SIRS zum Anstieg des CRP führen, ist dies ein unspezifischer Biomarker [39, 40]. Die Höhe der CRP-Werte lässt somit keine Rückschlüsse auf den Auslöser zu [40]. Beim Vergleich von Patienten mit und ohne SIRS zeigt sich lediglich beim Ausgangs-CRP ein signifikanter Unterschied in der medianen Konzentration (0,4 mg/L vs. 0,2 mg/L, $p = <0,0001$).

Wir können den vorliegenden Ergebnissen entnehmen, dass ein erhöhtes Baseline- CRP ein prognostisch ungünstiger Faktor für die Entwicklung eines SIRS ist. Laut Sinning et al. [25] erreicht der CRP- Spiegel bei chirurgischen Eingriffen seinen maximalen Wert am zweiten postoperativen Tag. Auch in unseren Ergebnissen sind die CRP-Werte in beiden Gruppen am zweiten postoperativen Tag am höchsten, zeigen jedoch keine signifikanten Unterschiede. Das hs-CRP spiegelt sein Maximum hingegen am dritten Tag nach TAVI wieder, jedoch auch hier sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Bereits andere Studien haben aufgezeigt, dass das CRP ein unspezifischer Biomarker zur Risikoabschätzung von Infektionen oder intra- bzw. postoperativen Komplikationen ist [37]. Im Falle von CRP wurde keine definitive Korrelation zwischen Infektion/ Entzündung und Veränderung der Plasmakonzentrationen dokumentiert [39]. Anhand

einmalig erhöhter Werte kann keine Aussage bzgl. des postoperativen Verlaufes getroffen werden. Lediglich eine massive Erhöhung und steigende Werte im Verlauf können Hinweise auf ein SIRS oder auf eine Infektion sein [39].

Beim Vergleich der transfemorale und transapikale Implantation waren sowohl die hs-CRP- als auch die CRP-Werte postoperativ an den Tagen eins bis drei auf der Seite der transapikale Implantation signifikant erhöht. Grund hierfür sind die unterschiedlichen Invasivitäten der beiden Verfahren. Beim transfemorale Eingriff wird die Klappe lediglich über die Arteria femoralis eingeführt und bis zur Aortenklappe vorgeschoben, wohingegen beim transapikale Eingriff das Myokard direkt durch einen Schnitt verletzt wird und somit eine vermehrte Aktivierung der proinflammatorischen Zytokine stattfindet [41]. Das Ausmaß der Myokardverletzung und das direkte lokale Trauma beeinflussen erheblich den Anstieg der Biomarker [40]. Viele Autoren ordnen daher das transfemorale Verfahren als interventionellen und das transapikale Verfahren als chirurgischen Eingriff ein [41]. In der Studie von Stähli et al. [40] zeigte sich beim Vergleich beider Zugangsverfahren ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit höheren Werten bei der transapikale Implantation. Genau wie bei uns konnte auch hier ein Maximum der hs-CRP- und CRP-Werte am zweiten postoperativen Tag verzeichnet werden. Auch in der Studie Uhle et al. [42] bestätigte sich der Verlauf und signifikante höhere Anstieg, im Vergleich zur transfemorale Aortenklappenimplantation, des CRP bei der transapikale Implantation. Dies entspricht dem verzögerten Anstieg des CRP/hs-CRP nach 12 bis 24 Stunden und dem Abfall mit einer Halbwertszeit von ca. 19 Stunden [32].

Man kann erkennen, dass das CRP/ hs-CRP zur direkten Unterscheidung und Klassifizierung von postoperativem SIRS als Marker nur eingeschränkt geeignet ist. Lediglich der Verlauf des Wertes gibt Hinweise auf Komplikationen, wobei man hierbei in Abhängigkeit des Zugangsweges mit verschiedenen Maxima bereits an den ersten bis dritten postoperativen Tagen rechnen muss. Nur in Abhängigkeit von der Klinik des Patienten und in Zusammenschau mit anderen diagnostischen Resultaten ist eine Einschätzung des postoperativen Verlaufes möglich. Ein großer Vorteil des CRP sind die schnelle Verfügbarkeit und die verhältnismäßig geringen Kosten.

Bei der Betrachtung der Mortalität in Abhängigkeit der CRP-Werte zeigten unsere Messergebnisse eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalität bei präoperativ erhöhten Baseline-CRP-Werten.

4.1.2 Procalcitonin

Das PCT wird physiologisch von den C-Zellen der Schilddrüse in geringer Konzentration gebildet. Bei Infektionen oder Entzündungen, zum Beispiel hervorgerufen durch Gewebeschädigung oder Perfusionsminderung während operativer Eingriffe, produzieren auch andere Körperzellen, wie zum Beispiel in der Lunge, Leber oder Muskel durch Aktivierung proinflammatorischer Zytokine PCT und es kommt zum Anstieg der Serumkonzentration und Entwicklung eines SIRS [37, 43, 44]. Der Vorteil des PCT im Vergleich zu den anderen proinflammatorischen Biomarkern ist der schnelle und hochspezifische Anstieg bei schweren Infektionen [43]. Der Anstieg erfolgt bereits nach drei Stunden und erreicht das Maximum nach ca. sechs bis 12 Stunden [45]. Bei einer Halbwertszeit von ca. 24 Stunden kann PCT als Verlaufsparemeter genutzt werden. In unserem Fall ist ein Anstieg bis zum zweiten postoperativen Tag zu verzeichnen, 0,15 µg/l vs. 0,1 µg/l. In der Studie von Sinning et al. [25] zeigt sich ebenfalls ein maximaler Anstieg von 0,17 µg/l bei Patienten mit SIRS vs. 0,1 µg/l ohne SIRS nach 48 Stunden. Mehrere Studien [46–49] zeigten, dass es postoperativ zur PCT-Induktion ohne Entwicklung einer Infektion kommen kann. Dies tritt nicht bei jedem Patienten auf und ist häufig abhängig von der präoperativen Komorbidität und einem damit verbundenen erhöhten postoperativen Risiko für Komplikationen [49]. Dies stimmt auch mit unseren Ergebnissen überein. Patienten mit SIRS und erhöhten PCT- Werten präsentierten in der Vorgeschichte häufiger koronare Bypassoperationen, Schrittmacherimplantationen oder bereits einen Herzinfarkt. Zusätzlich bestanden Komorbiditäten wie Hyperlipidämie und maligne Erkrankungen. Diese Patientengruppen präsentierten vor Intervention sowohl einen erhöhten STS-Score als auch einen erhöhten EuroScore II. Das zeigt die Korrelation zwischen den durch Komorbiditäten bestimmten Scores und dem postinterventionellen Verlauf. Einen signifikanten Unterschied bzgl. Geschlecht und Alter gab es jedoch nicht. In der nachfolgenden Tabelle sind die trauma- induzierten Anstiege des PCT an Tag eins im Vergleich zu infektions- induzierten PCT- werten dargestellt.

Eingriff	Keine postoperative Infektion, PCT in µg/l	Postoperative Infektion, PCT in µg/l
Thoraxchirurgie (n = 157) [48]	0,63	3,6
Kardiopulmonaler Bypass bei Erwachsenen (n = 100) [46]	1,01	4,46
Aorta- Chirurgie (n = 135) [50]	0,9	7

Tabelle 31: Traumainduzierter Anstieg des PCT mit/ ohne postoperativer Infektion [46, 48, 50]

Die Tabelle zeigt, dass auch ohne nachgewiesene Infektion PCT-Werte postoperativ ansteigen, jedoch die Höhe der Werte im Vergleich zu postoperativen Infektionen mit Erregernachweis signifikant niedriger ist. Ein massiver Anstieg und verzögerter Abfall hingegen können auf eine infektiöse Komplikation hindeuten [45, 48].

Analog zum CRP zeigten sich beim PCT hinsichtlich des Zugangsweges keine signifikanten Unterschiede im Ausgangs-PCT-Wert, jedoch am ersten bis dritten Tag nach der TAVI. Das Maximum wurde in der transfemorale Gruppe bereits am zweiten und in der transapikale Gruppe erst am dritten Tag erreicht. Ob das PCT hier weiter ansteigt, kann aufgrund fehlender Messung nicht beurteilt werden. Es ist aber klar zu erkennen, dass bei der transapikalen Implantation ein höherer Anstieg des PCT zu verzeichnen ist.

In der Studie von Uhle et al. [42] zeigt sich ebenfalls ein Anstieg des PCT beim transfemorale als auch transapikale Zugangsweg, jedoch werden hier die Höchstwerte in beiden Gruppen bereits nach 24 h erreicht. Aber auch in dieser Studie ist der PCT-Anstieg bei der transapikalen Aortenklappenimplantation signifikant höher.

Da in unserer Studie nach dem dritten postoperativen Tag keine weiteren Messungen durchgeführt wurden und somit keine Aussage über den weiteren Anstieg oder Abfall des PCT getätigt werden können, können keine Aussagen über weitere Komplikationen, zum Beispiel die Entstehung einer Sepsis im Verlauf, getätigt werden. Jedoch ist davon auszugehen, dass bei Ausprägung einer Infektion bereits postoperativ höhere Werte zu erwarten gewesen wären [39]. Studien haben gezeigt, dass ein großer Vorteil des PCT die Korrelation der Höhe des Wertes mit dem Schweregrad einer Entzündung/Infektion oder der Mortalität ist [51]. Daraus ergeben sich wesentliche Indikationen zur Bestimmung des PCT: Diagnostik einer bakteriellen Infektion oder einer Entzündung sowie Beurteilung des Krankheits- und Therapieverlaufes. In unserer Messung konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten PCT- Werten und einer signifikant erhöhten Ein-Jahres-Mortalität

nicht festgestellt werden. Dies kann daran liegen, dass dieser Zusammenhang nur besteht, wenn eine massive Erhöhung dieser Werte vorliegt und somit eine manifeste bakterielle Infektion besteht. In unserem Fall erreichte der PCT- Wert bei SIRS- Patienten lediglich ein Maximum von 0,16 µg/l am zweiten postoperativen Tag. Zusätzlich konnte bereits am Folgetag ein Abfall des Messwertes verzeichnet werden, was auf eine nicht-infektiöse Ursache des PCT-Anstieges schließen lässt.

Dennoch zeigt die vorliegende Arbeit eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit SIRS im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne SIRS, 23,6 % vs. 12,9 % (p= 0,006). Dies gilt jedoch nicht für das 30- Tages- oder Drei- Jahres Follow- up. In Zusammenschau der Daten ist hier zu erkennen, dass numerisch gesehen Patienten mit einem SIRS zu allen drei Zeitpunkten mindestens eine doppelte oder dreifach höhere Mortalität aufweisen. Es sind in der Gruppe mit einem SIRS nach 30 Tagen 35 Patienten, im Vergleich zur Gruppe ohne SIRS zehn Patienten, verstorben. Gleiches gilt für die Drei- Jahres- Mortalität. Hier stehen sich 110 Patienten im Vergleich zu 31 Patienten gegenüber. Bei Betrachtung dieser Zahlen gehen wir davon aus, dass bei Erhöhung der Studienpopulation eine Signifikanz bzgl. der Mortalität bei Patienten mit postinterventionellem SIRS sowohl nach 30 Tagen, einem Jahr oder drei Jahren nachweisbar ist.

Ein weiterer Punkt könnte sein, dass Patienten mit einem SIRS zunächst eine längere Hospitalisierungszeit (> 30 Tage) aufweisen und in dieser Phase durch maximale intensivmedizinische Maßnahmen das Leben aufrechterhalten wird.

In der Studie von Sinning et al. [25] betrug die Ein-Jahres-Mortalität sogar 52,5 % bei Patienten mit einem postoperativ entwickelten SIRS.

Es ist davon auszugehen, dass das postoperative Outcome ein multifaktorielles Geschehen ist. In diesem Zusammenhang ist auch zu diskutieren, ob postinterventionell auftretende Komplikationen durch ein SIRS verursacht werden oder die Komplikationen ein SIRS triggern.

Beide Faktoren können sich gegenseitig beeinflussen. Auch dies kann sich natürlich auf die Mortalität auswirken. Treten neben dem SIRS weitere Komplikationen auf, wie zum Beispiel Vorhofflimmern, Nierenversagen oder ein Schlaganfall, können diese das Outcome in den folgenden *Follow- up*- Zeiträumen beeinflussen. Um genauere Angaben bzgl. SIRS und weitere Komplikation nach TAVI zu machen, muss somit der zeitliche Zusammenhang beachtet werden.

4.1.3 Interleukin 6

Zusätzlich zu den oben erläuterten Biomarkern bestimmten wir das IL-6. Es ist hauptsächlich aus der Pädiatrie bekannt und ist dort als anerkannter gültiger Marker bei neonataler Sepsis im Einsatz [37]. Die diagnostische Wertigkeit bei Erwachsenen ist aktuell noch sehr umstritten [37]. Dies liegt vermutlich daran, dass IL-6 nicht nur bei Entzündungen und Infektionen als proinflammatorischer Biomarker, sondern auch an der Regulation von metabolischen, regenerativen und neuronalen Prozessen beteiligt ist. Diese verschiedenen Ursachen eines Anstieges der Serumkonzentration werden auf verschiedensten Signalwegen ausgelöst [52]. Aufgrund dieser Eigenschaft ist das IL-6, genau wie das CRP, ein unselektiver Biomarker. Das IL-6 ist jedoch deutlich früher messbar als das CRP und ermöglicht somit einen deutlich früheren Therapiebeginn. In unserer Studie zeigte sich das Maximum des IL-6 bereits am ersten und das des CRP am zweiten postoperativen Tag. Es wurde gezeigt, dass der Anstieg bereits 24 bis 48 Stunden vor klinischer Symptomatik und der Messbarkeit anderer Biomarker zu verzeichnen ist [53]. Jedoch müsste somit eine Bestimmung des IL-6 als Routineparameter durchgeführt werden, da ohne Symptomatik keine Indikation zur Bestimmung dieses Biomarkers besteht. Aus diesem Grund findet IL-6 vor allem auf Intensivstation und in der Neonatologie seine Wertigkeit [53, 54].

Das IL-6 erreichte bei uns sowohl bei Patienten mit, als auch ohne SIRS, das Maximum, wie auch in der Studie von Sinning et al. [25], 24 Stunden nach der Klappenimplantation. In dieser Studie wurde bereits vier Stunden nach TAVI ein Anstieg des IL-6 gemessen. An den folgenden Tagen konnte in beiden Gruppen eine Abnahme der Konzentration verzeichnet werden. Dies entspricht dem typischen Verlauf des aktivierten IL-6. Ein signifikanter Unterschied zwischen der SIRS- und Kontrollgruppe bestand nicht.

Beim Vergleich der Werte unter den verschiedenen Zugangswegen konnte, wie auch bei den anderen Biomarkern, ein signifikanter Anstieg auf Seiten des transapikalen Zugangsweges gemessen werden. Der Verlauf innerhalb der Gruppen blieb jedoch in unserer Studie auch hier, mit Maximum am ersten operativen Tag und anschließendem Abfall der Werte, gleich. Große Unterschiede gab es nur in den Absolutwerten des IL-6. Diese waren bei der transapikalen TAVI um das Zwei- bis Dreifache erhöht. Dies ist im Rahmen des zugangsbedingten Thoraxtraumas sowie der direkten Myokardschädigung zu interpretieren, wie auch bereits beim CRP von Erdoes et al. [41] beschrieben. Hingegen zeigt sich in der Studie von Uhle et al. [42] ein maximaler Anstieg des IL-6 bei

transapikaler Aortenklappenimplantation ebenfalls nach 24h und nach transfemoraler Implantation jedoch erst nach 48h.

4.2 Scores und ihre prognostische Wertigkeit

Neben der Messung der Biomarker im Verlauf haben wir vor den jeweiligen Interventionen die Risikoscores, EuroSCORE und EuroSCORE II, sowie den STS- Score, bestimmt.

Beim Vergleich der Gruppe mit SIRS und ohne SIRS zeigen alle Patienten mit SIRS präoperativ einen signifikant höheren Wert in den einzelnen Scores. Auch in der Studie von Sinning et al. präsentieren sich Patienten mit SIRS mit einem STS- Score von 11,4 +/- 8,4 % und die Kontrollgruppe mit 8,8 +/- 6,3 %. Ausschlaggebend hierfür ist die höhere Komorbidität der Patienten, welches ein Risiko darstellt ein SIRS nach TAVI zu entwickeln.

Auch bei der Betrachtung der Scores in den zwei Gruppen mit den verschiedenen Zugangswegen präsentierten sich Patienten mit transapikaler Implantation präoperativ mit höheren Werten. Auch hier bestanden mehr vaskuläre Vorerkrankungen vergleichbar zu der Gruppe mit SIRS. Dieser Punkt ist bei der Auswahl des Zugangsweges natürlich auch ein entscheidender Faktor. Bei Patienten mit bekannten Gefäßerkrankungen kann häufig aufgrund von Gefäßwandveränderungen kein transfemoraler Zugang erfolgen. Studien haben gezeigt, dass man sogar davon ausgeht, dass bei Patienten, bei denen die Implantation nicht über den transfemorale Zugangsweg erfolgen kann, die transapikale Implantation ein höheres Risiko für Sterblichkeit und Schlaganfall mit sich bringt als beim konventionellem chirurgischen Klappenersatz [55]. Aufgrund der ständigen Weiterentwicklung der Scores mit Berücksichtigung umfassender Risikofaktoren ist mittlerweile eine präoperative Abschätzung der Komplikationsrate möglich, wenngleich diese Abschätzung bisher nur unzureichend ist [56].

4.3 Schlussfolgerung

Die Bestimmung von Biomarkern zur frühzeitigen Vorhersage von postinflammatorischen Prozessen und dem damit verbundenen Outcome ist mit den von uns bestimmten Markern zu den festgelegten Zeitpunkten nicht sicher möglich. Lediglich erhöhte Ausgangswerte und erhöhte PCT- Werte an Tag eins bis drei sind mit einer höheren peri- oder postoperativen Komplikationsrate verbunden. Die vorliegende Arbeit zeigt weiterhin, dass der transapikale Zugangsweg mit einer höheren Ausschüttung von Zytokinen und proinflammatorischen Stoffen assoziiert ist, aber dennoch keine höhere Prädisposition für postoperative inflammatorische Ereignisse vorliegt. Zur Bestimmung des Risikoprofils sind die bekannten Risikoscores, STS- und EuroScore geeignet. Wobei die Genauigkeit zunimmt, je mehr operationsspezifische Kriterien berücksichtigt werden. Die Ein-Jahres-Mortalität nimmt nachweislich bei Patienten mit einem postoperativen SIRS zu. Aufgrund dessen ist es von großer Bedeutung, dies frühzeitig zu erkennen und zielgerichtet zu behandeln. Es könnte in Zukunft von entscheidender Bedeutung sein, die Kombination und deren postoperativer Verlauf verschiedener Biomarker zu dokumentieren. Bereits durchgeführte Studien haben gezeigt, dass in diesem Zusammenhang auch der Leukozytenwert eine entscheidende prognostische Rolle spielen kann [25].

4.4 Limitation

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische Registerstudie, in der die Daten retrospektiv ausgewertet wurden. Ein limitierender Faktor beim Vergleich der unterschiedlichen Zugangswege kann die unausgeglichene Geschlechterverteilung zu Ungunsten der männlichen Patienten bei transapikaler Implantation sein. Diese Verteilung kann zur eingeschränkten Repräsentation der Studie führen. Des Weiteren lagen die Abnahmezeitpunkte der Blutentnahmen am ersten bis dritten postoperativen Tag jeweils im Tagesverlauf, hier können aufgrund von zeitlichen Schwankungen vermeintliche absolute Maximalwerte zu früh oder zu spät erfasst worden sein.

Weiterhin ist bei Betrachtung der Patientengruppe SIRS im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne SIRS der zeitliche Zusammenhang von weiteren aufgetretenen Komplikationen zu beachten. Aus der Studie geht nicht hervor, ob das SIRS weitere Komplikationen bedingt, oder ob aufgrund der Komplikationen ein SIRS entsteht. In diesem Zusammenhang ist ein gegenseitiges Verstärken, respektive ob das SIRS ein möglicher Trigger für weitere Komplikationen ist oder ob aufgrund von Komplikationen das Auftreten eines SIRS

wahrscheinlicher werden lässt, denkbar. Dies sollte in nachfolgenden Arbeiten untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Die AS ist der häufigste erworbene Herzklappenfehler im Erwachsenenalter und gewinnt aufgrund zunehmenden Sterbealters in der Bevölkerung immer mehr an Bedeutung. Zur Bestimmung des Schweregrades einer AS stehen Messwerte, wie die Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) und der transvalvuläre Druckgradient (Δp) zur Verfügung. Anhand von Risikofaktoren und Vorerkrankungen werden Patienten mit einer schweren AS in verschiedene Behandlungsgruppen eingeteilt. Bei Vorliegen einer hochgradigen AS erfolgt sowohl die konventionell-chirurgische Operation als auch die TAVI. Bei älteren und vor allem multimorbiden Patienten wählt man einen transarteriellen oder transapikalen Zugangsweg aus. Zur Stratifizierung des Operationsrisikos werden verschiedene Scores und prä-, intra- und postoperative Biomarker ermittelt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diagnostische und prognostische Wertigkeit von CRP, hs-CRP, IL-6 und PCT bei Patienten mit transfemoraler/ transapikaler Aortenklappenimplantation in Bezug auf einen postinflammatorischen Prozess und daraus folgendem Outcome zu untersuchen. Zusätzlich erfolgte die Betrachtung der präoperativ erhobenen Scores in Zusammenschau mit der postoperativen Mortalität.

Insgesamt wurden 554 Patienten mit symptomatischer hochgradiger AS, welche sich einer transfemorale oder transapikalen TAVI unterzogen, in die Studie eingeschlossen. Bei 305 Patienten wurde der transfemorale und bei 249 Patienten der transapikale Zugangsweg ausgewählt. Wir untersuchten den Verlauf von CRP, hs-CRP, PCT und IL-6 sowohl unabhängig als auch abhängig des operativen Zugangsweges. Bei der Betrachtung der Biomarker ohne Berücksichtigung des minimalinvasiven Zugangsweges zeigten sich lediglich ein präoperativ erhöhtes Baseline- CRP und Baseline- PCT bei Patienten, welche postoperativ ein SIRS entwickelten. Zusätzlich zeigte sich bei Patienten mit SIRS ein signifikant höheres PCT an den Tagen eins, zwei und drei nach Operation. Diese Werten zeigen, dass lediglich das PCT als prognostischer Verlaufsbiomarker verwertet werden kann.

Beim Vergleich der verschiedenen Zugangswege zur Implantation einer neuen Aortenklappe konnten wir jedoch signifikante Unterschiede bei der Bestimmung der postoperativen Biomarker an den Tagen eins bis drei messen. Sowohl CRP, hs-CRP, PCT und IL-6 waren beim transapikalen Zugangsweg postoperativ erhöht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass lediglich erhöhte Ausgangswerte mit einer höheren peri- oder

postoperativen Komplikationsrate verbunden sind und dass der transapikale Implantationsweg mit einer höheren Ausschüttung von Zytokinen und proinflammatorischen Faktoren assoziiert ist, aber dennoch keine höhere Prädisposition für postoperative inflammatorische Ereignisse vorliegt. Bei Betrachtung der präoperativ erfassten Risikoscores, EuroSCORE und EuroSCORE II, sowie den STS- Score, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten Werten und dem postoperativen Outcome. Für die endgültige Bewertung der Relevanz dieser Scores und der Biomarker bedarf es weitere Studien.

6 Summary

The valvular aortic stenosis is the most common acquired valvular heart defects of adults; and due to the population's increased life expectancy it is gaining more and more significance. To define the severity of a valvular aortic stenosis, we can use measuring values such as the aortic valve area (AVA) and the transvalvular pressure gradients (Δp). Depending on risk factors and pre-existing diseases (comorbidity), patients with a pronounced valvular aortic stenosis are categorised into various therapy groups. In the event of a severe aortic valve stenosis, both the conventional surgery and the TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) will be performed. The therapy for older and mainly multimorbid patients is the transarterial or transapical approach. To stratify the surgical risks, various scores and pre-, intra- and post-operative biomarkers are established. This doctoral thesis aims at analysing the diagnostic and prognostic value of CRP, hs-CRP, IL-6 and PCT in patients with a transfemoral/transapical aortic valve implantation in regard to the inflammatory process and the corresponding outcome. In addition, this thesis analyses the pre-operative scores and the synopsis with the postoperative mortality.

The study included a total of 554 patients with a symptomatic severe valvular aortic stenosis who underwent a transfemoral or transapical TAVI. 305 of these patients had the transfemoral and 249 patients had the transapical surgery. We analysed the development of CRP, hs-CRP, IL-6 and PCT, both dependent and independent of the type of surgery. The analysis of the biomarkers without considering the minimally invasive surgery only showed a preoperative high baseline CRP and baseline CPT of patients who developed a post-operative SIRS. In addition, patients with SIRS showed a significantly higher PCT on days one, two and three after the surgery. These values show that it is only PCT that can be used as a prognostic biomarker.

The comparison of various types of surgeries to implant a new aortic valve shows that there are significant deviations in the definition of post-operative biomarkers on days one - three. CRP, hs-CRP, IL-6 and PCT were increased post-operatively after a transapical surgery. In summary it can be said that only increased baseline values have a higher pre- or post-operative complication rate and that the transapical implantation is associated with a higher release of cytokines and pro-inflammatory factors but does not show any predisposition for postoperative inflammatory events. When considering the pre-operative risk scores EuroSCORE and EuroSCORE II, and the STS- Score, a correlation

of increased values and post-operative outcome becomes apparent. Further studies are required to come to a final assessment of the relevance of the scores and biomarkers.

7 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Aortenklappenimplantation
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AP	Angina Pectoris
AS	Aortenklappenstenose
ATS	American Thoracic Society
AUC	area under the curve
AVR	aortic valve replacement
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BSA	body surface area
BP	Biologische Prothese
CABG	coronary artery bypass graft
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	confidence interval
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
ES	EuroScore I
GARY	German Aortic Valve Registry
HR	Hazard Ratio
hs-CRP	high sensitive C-reaktives Protein
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICR	Intercostalraum
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomografie

MP	Metallprothese
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane coronare Intervention
PCT	Procalcitonin
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
ROC	Receiver Operating Characteristics
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons – Score
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
TA	transapikal
TF	transfemorale
V.	Vena
V _{max}	Flussgeschwindigkeit
Z. n.	Zustand nach
Δp	Druckgradient

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich der Patienten mit SIRS/ohne SIRS	23
Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse bei Patienten mit SIRS/Kein SIRS	46
Abbildung 3: ROC-Kurve für die Vorhersage SIRS für Baseline CRP, hs-CRP, PCT, IL-6.....	51
Abbildung 4: ROC-Kurve für die Vorhersage SIRS für CRP.....	52
Abbildung 5: ROC-Kurve für die Vorhersage SIRS für PCT.....	53
Abbildung 6: ROC-Kurve für die Vorhersage SIRS für hs-CRP.....	54
Abbildung 7: ROC-Kurve für die Vorhersage SIRS für IL-6.....	55
Abbildung 8: ROC-Kurve für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität für CRP.....	56
Abbildung 9: ROC-Kurve für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität für PCT.....	57
Abbildung 10: ROC-Kurve für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität für hs-CRP..	58
Abbildung 11: ROC-Kurve für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität für IL-6.....	59

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierung der Angina pectoris [5]	8
Tabelle 2: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose [7].....	10
Tabelle 3: Präoperative Risikofaktoren und Zuordnung der Punkte des additiven EuroSCOREs.....	16
Tabelle 4: Präoperative Risikofaktoren des EuroSCOREs II auf Grundlage von.....	18
Tabelle 5: Hauptkriterien zur Bestimmung des STS- Scores [17]	19
Tabelle 6: SOFA-Score [28]	25
Tabelle 7: Risikoabschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen	32
Tabelle 8: IL-6 Einteilung der Messwerte in pg/ml	33
Tabelle 9: Baseline Charakteristika SIRS/ Kein SIRS	37
Tabelle 10: Baseline Charakteristika TF-AKI/ TA-AKI.....	39
Tabelle 11: Labormessungen Baseline SIRS/ Kein SIRS	40
Tabelle 12: Labormessungen Baseline TA-AKI/ TF-AKI.....	40
Tabelle 13: Charakteristika im Verlauf SIRS/ Kein SIRS	42
Tabelle 14: Selbstexpandierende Klappenprothesen.....	42
Tabelle 15: Ballonexpandierende Klappenprothesen.....	43
Tabelle 16: Charakteristika im Verlauf TA-AKI/ TF-AKI	44
Tabelle 17: Outcome SIRS/ Kein SIRS	45
Tabelle 18: Outcome TF- AKI und TA- AKI	47
Tabelle 19: Labormessungen im Verlauf SIRS/ Kein SIRS	48
Tabelle 20: Labormessungen im Verlauf TF-AKI/ TA-AKI	49
Tabelle 21: Tabelle zu Abbildung 3	51
Tabelle 22: Tabelle zu Abbildung 4	52
Tabelle 23: Tabelle zu Abbildung 5	53
Tabelle 24: Tabelle zu Abbildung 6	54
Tabelle 25: Tabelle zu Abbildung 7	55
Tabelle 26: Tabelle zu Abbildung 8	56
Tabelle 27: Tabelle zu Abbildung 9	57
Tabelle 28: Tabelle zu Abbildung 10	58
Tabelle 29: Tabelle zu Abbildung 11	59
Tabelle 30: Multivariate Regressionsanalyse	60

Tabelle 31: Trauma-induzierter Anstieg des PCT mit/ ohne postoperativer Infektion [46, 48, 50]	65
---	----

10 References

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*: 368
2. Chao A, Chou W-H, Chang C-J et al. (2013) The admission systemic inflammatory response syndrome predicts outcome in patients undergoing emergency surgery. *Asian J Surg* 36(3): 99–103. doi: 10.1016/j.asjsur.2013.01.001
3. Schiebler TH, Korf H-W (2007) Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs, 10., vollständig überarbeitete Aufl. Steinkopff Verlag, Darmstadt
4. Sobotta J, Putz R, Pabst R (eds) (2007) Anatomie des Menschen: Der komplette Atlas in einem Band ; allgemeine Anatomie, Bewegungsapparat, innere Organe, Neuroanatomie ; Tabellenheft ; [Online-Zugang + interaktive Extras www.studentconsult.de], 22., neu bearb. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
5. M. Dietl, N. Suttorp, M. Zeitz (2012) *Harrisons Innere Medizin*, 18. Aufl., dt. Ausg. in Zusammenarb. mit der Charité. ABW-Wissenschaftsverl., Berlin
6. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C et al. (2006) Klappenvitien im Erwachsenenalter (Aortic stenosis). *Clin Res Cardiol* 95(11): 620–641. doi: 10.1007/s00392-006-0458-8
7. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, 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, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Page RL, Riegel B. (2006) ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Am. J. Cardiol.*: 48

8. Tardif JC, Rodrigues AG, Hardy JF, et al. (1997) Simultaneous determination of aortic valve area by the Gorlin formula and by transoesophageal echocardiography under different transvalvular flow conditions. *Am. J. Cardiol.*: 29
9. Lapp H, Krakau I (2010) *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*, 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart
10. Rosenhek R, Rader F, Loho N et al. (2004) Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 110(10): 1291–1295. doi: 10.1161/01.CIR.0000140723.15274.53
11. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW et al. (2002) Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40(10): 1723–1730
12. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ et al. (2005) A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 352(23): 2389–2397. doi: 10.1056/NEJMoa043876
13. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 38(36): 2739–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391
14. Beyersdorf F (2013) *Herz- und gefässchirurgische Basistechniken: Manual und Logbuch für Lernende und Lehrende*. Karger, Basel
15. Furukawa N, Kuss O, Aboud A et al. (2014) Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: matched propensity score analysis of 808 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 46(2): 221. doi: 10.1093/ejcts/ezt616
16. Jochen Cremer, Jan Schöttler, Sandra Fraund, Felix Schöneich, Andreas Böning (2005) Stand der minimalinvasiven Herzchirurgie. *Deutsches Ärzteblatt* 102(16): 1137–1141
17. B. Metzler (2011) *Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology: SYNTAX-, STS- und EuroSCORE - Wie genau sind sie bei Risikobewertung bei Herzerkrankungen?*: 1–10
18. Ye J, Soon JL, Webb J (2012) Aortic valve replacement vs. transcatheter aortic valve implantation: Patient selection. *Ann Cardiothorac Surg* 1(2): 194–199. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.06.10

19. Kuck K-H, Eggebrecht H, Elsässer A et al. (2016) Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologie* 10(5): 282–300. doi: 10.1007/s12181-016-0082-4
20. Nashef SAM, Roques F, Michel P et al. (1999) European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 16(1): 9–13. doi: 10.1016/S1010-7940(99)00134-7
21. Walther T, Hamm CW, Schuler G et al. (2015) Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 65(20): 2173–2180. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.034
22. V. Hombach (2001) *Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie: Technik, Klinik, Therapie*. Schattauer, Stuttgart
23. Leon MB, Smith CR, Mack M et al. (2010) Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N. Engl. J. Med.* 363(17): 1597–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232
24. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP et al. (2000) Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J. Infect. Dis.* 181(1): 176–180. doi: 10.1086/315214
25. Sinning J-M, Scheer A-C, Adenauer V et al. (2012) Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur. Heart J.* 33(12): 1459–1468. doi: 10.1093/eurheartj/ehs002
26. Barbara E. Stähli, MD 1 , Jürg Grünenfelder, MD 2 , Stephan Jacobs, MD 2 , Volkmar Falk, MD 2 , Ulf Landmesser, MD 1 , Manfred B. Wischnewsky, PhD 3 , Thomas F. Lüscher, MD 1 , Roberto Corti , MD 1 , Willibald Maier, MD 1 , Lukas A. Altwegg, MD 1 (2012) Assessment of Inflammatory Response to Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared to Transapical and Surgical Procedures: A Pilot Study. *The Journal of invasive cardiology*(vol. 24, no. 8): 407–411
27. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8): 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
28. Ferreira FL (2001) Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA* 286(14): 1754. doi: 10.1001/jama.286.14.1754

29. Pierrakos C, Vincent J-L (2010) Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 14(1): R15. doi: 10.1186/cc8872
30. Rettig TCD, Rigter S, Nijenhuis VJ et al. (2015) The systemic inflammatory response syndrome predicts short-term outcome after transapical transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 29(2): 283–287. doi: 10.1053/j.jvca.2014.10.005
31. Arndt T, Gressner AM (2013) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, 2., überarb. und erw. Aufl. Springer, Berlin [u.a.]
32. Tonstad S, Cowan JL (2009) C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract* 63(11): 1634–1641. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02179.x
33. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD et al. (2012) EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 41(4): 734-44; discussion 744-5. doi: 10.1093/ejcts/ezs043
34. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P et al. (2012) Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg* 42(5): S45-60. doi: 10.1093/ejcts/ezs533
35. Statistisches Bundesamt (2016) *Datenreport 2016: Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland*. bpb Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn
36. Stoppelkamp S, Veseli K, Stang K et al. (2015) Identification of Predictive Early Biomarkers for Sterile-SIRS after Cardiovascular Surgery. *PLoS One* 10(8): e0135527. doi: 10.1371/journal.pone.0135527
37. Ma L, Zhang H, Yin Y-L et al. (2016) Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine* 88: 126–135. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.033
38. Volanakis JE (2001) Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 38(2-3): 189–197
39. Castelli GP, Pognani C, Meisner M et al. (2004) Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 8(4): R234-42. doi: 10.1186/cc2877
40. Stahli BE, Grunenfelder J, Jacobs S et al. (2012) Assessment of inflammatory response to transfemoral transcatheter aortic valve implantation compared to transapical and surgical procedures: a pilot study. *J Invasive Cardiol* 24(8): 407–411

41. Erdoes G, Lippuner C, Kocsis I et al. (2015) Technical Approach Determines Inflammatory Response after Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement. *PLoS One* 10(11): e0143089. doi: 10.1371/journal.pone.0143089
42. Uhle F, Castrup C, Necaev A-M et al. (2018) Inflammation and Its Consequences After Surgical Versus Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Artif Organs* 42(2): E1-E12. doi: 10.1111/aor.13051
43. Meisner M (2010) Procalcitonin: Biochemistry and clinical diagnosis, 1. ed. UNI-MED science. UNI-MED-Verl., Bremen, London, Boston, Mass.
44. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES et al. (2003) In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 144(12): 5578–5584. doi: 10.1210/en.2003-0854
45. Christ-Crain M, Müller B (2005) Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 135(31-32): 451–460
46. Jebali MA, Hausfater P, Abbes Z et al. (2007) Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. *Anesthesiology* 107(2): 232–238. doi: 10.1097/01.anes.0000271871.07395.ad
47. Kallel S, Abid M, Jarraya A et al. (2012) Cinétique et intérêt diagnostique et pronostique de la procalcitonine après chirurgie cardiaque (Kinetics, diagnostic and prognostic value of procalcitonin after cardiac surgery). *Ann Biol Clin (Paris)* 70(5): 567–580. doi: 10.1684/abc.2012.0745
48. Falcoz P-E, Laluc F, Toubin M-M et al. (2005) Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 27(6): 1074–1078. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.02.022
49. Meisner M, Adina H, Schmidt J (2006) Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care* 10(1): R1. doi: 10.1186/cc3910
50. Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES et al. (1998) Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 15(3): 260–265
51. Steinwald, Whang, Becker et al. (1999) Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care* 3(1): 11–16. doi: 10.1186/cc300
52. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D et al. (2011) The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta* 1813(5): 878–888. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034

53. Fraunberger P, Wang Y, Holler E et al. (2006) Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock* 26(1): 10–12. doi: 10.1097/01.shk.0000215319.06866.bd
54. Magudumana MO, Ballot DE, Cooper PA et al. (2000) Serial interleukin 6 measurements in the early diagnosis of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 46(5): 267–271
55. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V et al. (2016) Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 354: i5130
56. Noyez L, Kievit PC, van Swieten HA et al. (2012) Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? *Neth Heart J* 20(12): 494–498. doi: 10.1007/s12471-012-0327-1

11 Publikationsverzeichnis

Veröffentlichung: Clin Res Cardiol 106, Suppl. 1, April 2017,
DOI: 10.1007/s00392-017-1105-2

Arsalan M, Gaede L, Renker M, Schmidt S, Wolter JS, van Linden A, Möllmann H, Doss M, Hamm C, Walther T, Kim WK, Liebetrau C

The impact of peri-procedural inflammation on the risk of morbidity and mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation

Background: Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) is a therapeutic option for patients with severe aortic valve stenosis at high and intermediate risk for conventional aortic valve replacement. The extent of a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) has been correlated to postoperative complications and worse short- and long-term outcomes in many studies. Whereas the influence of SIRS and inflammatory biomarker on the outcome after aortic valve replacement seems established, the effect on the outcome after TAVI is debatable. Therefore, the aim of the present study was to assess the impact of SIRS on the outcome of TAVI-patients. Furthermore, we want to examine different inflammatory biomarkers regarding their diagnostic and prognostic preprocedural value.

Methods: Consecutive patients (n=542) with severe aortic stenosis undergoing elective TAVI (transfemoral and transapical approach) were included in the study. Periinterventional SIRS was defined with at least two of the official criteria (body temperature above 38°C or below 36°, heart rate $\geq$ 90 bpm, tachypnoea and leucocytosis or leucopenia). Blood assessment for biomarker measurement (PCT, high-sensitive CRP, interleukin 6 and Presepsin) was performed before TAVI. Samples were immediately processed and frozen at -80 °C until assayed. A continuous yearly follow-up with a median duration of 30 months with clinical endpoints complete the data. From all patients informed consent will be obtained and approval by the local ethics committee is achieved.

Results: Overall, 246 patients underwent transapical TAVI and 296 patients transfemoral aortic valve implantation. No significant differences could be observed regarding mortality rate between the two approaches (TA: 75 (30.5%) vs. TF: 65 (21.9%); $P=0.7$). Periinterventionell SIRS was documented in 368 (67.9%) patients with a trend to higher incidence in TA-patients (183 (74.4%) vs. 185 (62.5%) TF-patients; $P=0.09$). There was no difference in age ($P=0.5$) and gender ($P=0.8$) between patients with and without SIRS. Whereas patients with SIRS had higher Euro-Score 1 (26 ± 13 vs. 24 ± 11 ; $P=0.02$), Euro-Score 2 (7.5 ± 5.9 vs. 5.8 ± 4.4 ; $P=0.006$) and STS-Score (7.5 ± 5.2 vs. 6.1 ± 3.9 ; $P=0.005$). Patients with SIRS showed higher median values of baseline CRP (0.4 mg/dL (IQR 0.2-1.2) vs. 0.2 mg/dL (IQR 0.1-0.4); $P<0.001$) and PCT (0.05 (IQR 0.04-0.07) vs. 0.04 (IQR 0.03-0.06); $P=0.02$). No differences were found in baseline IL-6 (6.3 (IQR 3.9-10.6) vs. 6.0 (IQR 3.8-13.1); $P=0.34$) and Presepsin values (187 (IQR 135-339) vs. 174 (IQR 119-278); $P=0.8$). Patients with SIRS showed a higher mortality rate during follow-up (103 [29.3%] vs. 29 [20.6%]; LogRank 3,8; $P=0,05$) (Figure 1).

However, regarding SIRS prediction all biomarkers indicated weakly risk for periinterventional SIRS with an AUC ranging from 0.48 to 0.64.

Conclusion: SIRS influences the outcome in patients undergoing TAVI. Inflammatory biomarkers measured before TAVI do not indicate patients at risk for procedure associated SIRS.

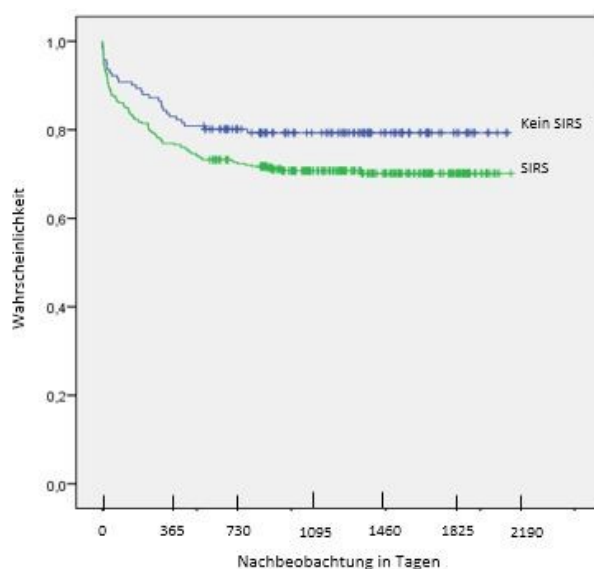


Figure 1

12 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Koblenz, 05.03.2020

Ort, Datum

Schmidt

Unterschrift

13 Danksagung

Vielen Dank an Direktor Prof. Dr. Christian W. Hamm, Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer der Kerckhoff- Klinik, für die Möglichkeit der Durchführung meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Christoph Liebetrau, Oberarzt der Abteilung für Kardiologie der Kerckhoff- Klinik Bad Nauheim, für die Überlassung des Themas, seine fachliche Kompetenz, für die ausdauernde persönliche Unterstützung und sein Engagement bei dem Erstellen meiner Arbeit. Außerdem bedanke ich mich bei Dr. Luise Gaede, Assistenzärztin des St. Johannes- Hospital in Dortmund, und bei Dr. Sebastian Wolter, Assistenzarzt der Kerckhoff- Klinik Bad Nauheim für die Zusammenarbeit und Beihilfe bei der Erstellung der Datenbank.

Danken möchte ich außerdem den Mitarbeitern des Franz- Grödel- Institutes, Arbeitsgruppe Experimentelle Kardiologie, unter der Gruppenleitung von PD Dr. med. Christoph Liebetrau und PD Dr. phil. nat. Christian Troidl für die freundliche und liebevolle Aufnahme ins Team und für jegliche Unterstützung beim Klassifizieren, Messen und Auswerten der Proben und Daten.

Danke auch an alle anderen Doktoranden des Franz- Grödel- Institutes, die gemeinsam mit mir Stunden beim Blutabnehmen, beim Einpflegen der Daten in die Datenbank und beim Telefonieren verbracht haben.

Der größte Dank gilt meinen Eltern. Ohne ihre Unterstützung, motivierenden Worte und den Rückhalt wären das Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Vielen Dank auch an meine Verwandten, Bekannten und Freunde, die mir immer wieder Mut und Durchhaltevermögen zugesprochen haben.