

**Die Prävalenz von Thromben und Flussverminderung im
linken Herzvorhof und das Risiko für einen
periprozeduralen Schlaganfall im Zusammenhang mit
Transkatheter Aortenklappenimplantationen**

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

vorgelegt von Lina Undine Hildegard Klein
aus Olpe

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Hamm

Gutachter: PD Dr. med. Philippe Grieshaber

Tag der Disputation: 28.10.2021

Disclaimer

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit oftmals das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden ausdrücklich mit angesprochen, soweit es für die jeweilige Aussage erforderlich ist.

*„Die Medizin sollte nicht nur dem Leben Jahre geben, sondern
auch den Jahren Leben.“*

Georg Christoph Lichtenberg, 1742-1799, deutscher Physiker und Meister des
Aphorismus

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Ziele	2
3	Grundlagen	3
3.1	Aortenklappenstenose	3
3.2	Transkatheter Aortenklappenimplantation	4
3.3	Transkatheter Aortenklappenimplantation und Schlaganfall	11
3.4	Das linke Vorhofohr und Thromben	14
3.5	Transösophageale Echokardiografie und Computertomografie	16
3.6	Risikostratifizierungsmodelle	20
3.6.1	EuroSCORE	20
3.6.2	STS Score	21
3.6.3	Agatston-Score	21
3.6.4	NIHSS Score	22
4	Material und Methoden	23
4.1	Patientenkollektiv	23
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien	24
4.3	Standarduntersuchungen	24
4.4	Geräte	24
4.5	Datenerhebung	24
4.6	Messungen	25
4.6.1	Messungen in der Computertomografie	25
4.6.2	Messungen in der Transösophagealen Echokardiografie	28
4.6.3	Dichteminderung in der Computertomografie	30
4.6.4	Erfassung von Schlaganfällen	30
4.7	Statistik und Auswertung	30
5	Ergebnisse	32
5.1	Demografische Daten	32
5.1.1	Basisparameter	32
5.1.2	Komplikationen, prozedurale Parameter und Messergebnisse	33
5.2	Schlaganfall	36
5.2.1	Komplikationen, prozedurale Parameter und Messergebnisse	38

5.3	Beurteilung des Vorhofes mittels Bildgebung.....	39
5.4	Thromben im linken Vorhofohr	41
5.5	Regressionsanalyse	43
6	Diskussion	46
6.1	Die Prävalenz von Thromben und reduziertem Fluss im linken Vorhofohr	46
6.2	Das Risiko für einen periprozeduralen Schlaganfall	49
6.3	Hypoattenuation.....	52
6.4	Mortalität und Morbidität	53
6.4.1	Die Vorhersagekraft für Mortalität und Morbidität	53
6.4.2	Hypoattenuation und Mortalität	54
6.4.3	Mortalität und Schlaganfälle	56
7	Schlussfolgerung	58
8	Zusammenfassung	60
9	Summary	62
I	Abkürzungsverzeichnis	I
II	Abbildungsverzeichnis	III
III	Tabellenverzeichnis	IV
IV	Literaturverzeichnis	V
V	Anhang	XIV
VI	Erklärung zur Dissertation	XV
VII	Danksagung	XVI

1 Einleitung

Unter den in westlichen Ländern häufig degenerativ bedingten Herzklappenerkrankungen ist die Aortenklappenstenose die häufigste. Die Aortenklappenstenose, die als eine verminderte Klappenöffnungsfläche imponiert, ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert (Iung et al. 2003).

Eine Möglichkeit, die Aortenstenose zu therapieren, ist die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI = „Transcatheter Aortic Valve Implantation“). TAVI ist eine relativ neue Prozedur, bei der eine Herzklappenprothese mittels Katheter eingebracht und in die alte, erkrankte Klappe implantiert wird. Die erstmalig 2002 durchgeführte Methode hat sich zu einem gängigen Verfahren entwickelt, um stenosierte Aortenklappen bei Hochrisikopatienten funktionell zu ersetzen (Cribier et al. 2002; Leon et al. 2010).

Durch eine Vielzahl von Studien konnten zahlreiche Vor- und Nachteile der Technik herausgearbeitet werden, welche die periprozedurale Mortalität und Morbidität beeinflussen. Obwohl die Behandlung mit TAVI eine Methode mit geringen Risiken darstellt, wird sie mit einem erhöhten Risiko für ischämische zerebrale Ereignisse assoziiert (Eggebrecht et al. 2016).

Thromben, welche sich häufig im linken Vorhofohr (LAA = „Left Atrial Appendage“) finden und durch Vorhofflimmern begünstigt werden, können zu ischämischen Schlaganfällen führen (Han et al. 2007).

Mittels Computertomografie (CT), welche präprozedural zur Planung einer TAVI eingesetzt wird, kann das LAA als Nebenaspekt morphologisch gut dargestellt werden. Der Stellenwert der CT zum Nachweis von LAA Thromben ist jedoch noch nicht hinreichend geklärt, insbesondere im Zusammenhang mit TAVI Prozeduren (Wu et al. 2012). Da eine kardiale Bildgebung mittels Angiografie-CT zur Diagnostik vor TAVI erfolgt, ist es möglich, die Prävalenz von Thromben im LAA sowie die Kontrastmitteldichte an verschiedenen Stellen des LAA zu bestimmen.

2 Ziele

Ziel der vorliegenden Arbeit ist das Ermitteln der Prävalenz von LAA Thromben. Hierzu erfolgt die retrospektive Analyse von CT Bildern und die Bestimmung der Kontrastmitteldichte im LAA und im linken Vorhof. Als Referenzmethode wird die transösophageale Echokardiografie (TEE = „Transesophageal echocardiography“) herangezogen, die sowohl eine zuverlässige Diagnose eines LAA Thrombus, als auch den Nachweis von Spontanechos und einer eingeschränkten Flussgeschwindigkeit ermöglicht (Hur et al. 2009). Mittels dieser Daten können zum einen der diagnostische Stellenwert der präprozeduralen CT ermittelt, als auch die klinische Relevanz hinsichtlich periprozeduraler thrombembolischer zerebraler Ereignisse beurteilt werden.

3 Grundlagen

3.1 Aortenklappenstenose

Degenerative Herzklappenerkrankungen sind zahlreich in den westlichen Ländern, die Aortenklappenstenose ist hiervon die häufigste. Die Aortenklappenstenose ist durch eine verminderte Klappenöffnungsfläche von unter $3,0 \text{ cm}^2$ definiert. Sobald die Erkrankung symptomatisch wird, ist sie mit einer hohen Mortalität und Morbidität behaftet (Iung et al. 2003, Stewart et al. 1997). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter und wird in Populationen ab 65 Jahren mit 2-7% angegeben (Osnabrugge et al. 2013, Vahanian et al. 2012).

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose ist eine progrediente Erkrankung, die zu einer versteiften Herzklappe mit verminderter Klappenöffnungsfläche und zur Behinderung des linksventrikulären Auswurfs in die Aorta führt (Iung et al. 2003). Faktoren, die mit einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose assoziiert sind, sind Alter, männliches Geschlecht, erhöhtes Low Density Lipoprotein (LDL) und erhöhtes Lipoprotein (a) im Serum, Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und ein metabolisches Syndrom (Katz et al. 2006). Die kalzifizierende Aortenklappenstenose ist nicht nur Folge einer altersbedingten Degeneration, sondern vielmehr als aktiver Krankheitsprozess anzusehen, der klinischen, genetischen und zellulären Faktoren unterliegt (Stewart et al. 1997).

Symptome der Aortenklappenstenose, die sich oft erst ab einer verbleibenden Öffnungsfläche von unter $1,0 \text{ cm}^2$ demaskieren, sind Dyspnoe, Angina Pectoris und Synkopen. Aufgrund einer zu Beginn meist längeren symptomlosen Phase gibt es allerdings Patienten, oft hohen Alters, die diese klassischen Symptome nicht zeigen oder eine höhere Toleranz für die Symptome entwickeln (Grimard et al. 2016; Stewart et al. 1997). Diagnostisch lässt sich ein scharfes spindelförmiges Systolikum auskultieren, welches am lautesten über dem zweiten Interkostalraum rechts zu hören ist und in die Karotiden ausstrahlt (Grimard et al. 2016).

Der Verlauf der Krankheit ist in der Regel von einer längeren und unbemerkten Latenzphase und einer nach Symptombeginn schnellen Progredienz gekennzeichnet. Der Klappenersatz ist der einzige Therapieweg, um ein weiteres Voranschreiten der Krankheit zu verhindern. Die unbehandelte schwere Aortenklappenstenose hat eine sehr schlechte Prognose mit einer Mortalität von bis zu 50% in den ersten zwei Jahren nach

Symptombeginn (Kelly et al. 1988; Leon et al. 2010, Ross et al. 1968). Vor allem Patienten in hohem Alter, mit geringer Ejektionsfraktion oder Herz- und/ oder Niereninsuffizienz weisen eine geringere Überlebenszeit auf. Medikamentöse Therapieoptionen, beispielsweise mit Betablockern, Statinen oder Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Hemmern, haben sich als nicht wirksam erwiesen (Grimard et al. 2016; Varadarajan et al. 2006).



Abbildung I: Abbildung einer nativen Aortenklappe (linke Abbildung) im Vergleich zu einer kalzifizierten und degenerativ veränderten Aortenklappe (rechte Abbildung).

(Bildquelle: Medtronic GmbH, mit freundlicher Genehmigung von Medtronic GmbH)

3.2 Transkatheter Aortenklappenimplantation

Der chirurgische Klappenersatz stellte bis vor wenigen Jahren die einzige Therapieoption für Patienten mit symptomatischer, schwerer Aortenklappenstenose dar (Iung et al. 2003). Allerdings blieben Patienten unbehandelt, wenn sie durch Komorbiditäten ein zu hohes chirurgisches Risiko aufwiesen. Auch andere Gründe für eine nicht durchgeführte Behandlung spielen eine Rolle, beispielsweise ein asymptomatischer Krankheitsverlauf, der Wunsch des Erkrankten oder ein sehr hohes Alter (Osnabrugge et al. 2013; Varadarajan et al. 2006) .

Infolgedessen nimmt TAVI, gerade bei Patienten mit einem hohen chirurgischen Risiko, einen hohen Stellenwert ein. Die erstmals 2002 am Menschen durchgeführte Methode (Cribier et al. 2002), bei der eine bioprothetische Klappe durch einen Katheter

geführt und über der erkrankten, nativen Aortenklappe implantiert wird, hat eine hohe Erfolgsrate (Généreux et al. 2012).

Es sind ebenfalls Daten vorhanden, die Aufschluss darüber geben, wie viele TAVIs bei Patienten mit geringem oder mittlerem chirurgischem Risiko durchgeführt werden (Osnabrugge et al. 2013). Aktuellere Arbeiten untersuchten auch jüngere Patienten, die sich einer TAVI unterzogen (Mack et al. 2019; Popma et al. 2019). Ein Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie von 2020 empfiehlt TAVI auch für Patienten, die ein niedriges oder mittleres Risiko aufweisen (Kuck et al. 2020). Es wird erwartet, dass TAVI in den nächsten Jahren auch vermehrt bei Erkrankten mit geringerem operativem Risiko eingesetzt wird (Cribier 2012).

Die Prozedur erfolgt zumeist über einen transfemoralen Zugang (in selteneren Fällen auch transapikal, transaortal oder transsubclaviar), über den ein Katheter bis zur Aortenklappe geschoben und über den dann dort zumeist eine initiale Ballonvalvuloplastie durchgeführt wird. Dabei wird die native, verkalkte Klappe „aufgesprengt“. Danach kann die neue bioprothetische Klappe, die einem Stent aufliegt, eingesetzt werden. Je nach Klappenmodell kann über einen passager eingesetzten Schrittmacher kurzzeitiges „Rapid Pacing“ durchgeführt werden, bei dem das Herz für wenige Sekunden in einen Frequenzbereich von 180-200 Schlägen pro Minute versetzt wird, um die Auswurfsleistung des Herzens zu minimieren.

Die bioprothetischen Klappen bestehen aus Rinder- oder Schweineperikard, die einem ballonexpandierbaren oder selbstexpandierenden Stent aufliegen. Der vaskuläre Zugang wird im Anschluss mit einem perkutanen Verschlusssystem verschlossen. Vorteil dieser Methode im Vergleich zur offenen Operation, die zudem das Risiko einer Narkose und den Einsatz einer Herzlungenmaschine birgt, ist eine kürzere Eingriffsdauer, eine geringere Manipulation am Herzen, das Vermeiden einer Thorakotomie sowie ein verkürzter Krankenhausaufenthalt (Eltchaninoff et al. 2011; Généreux et al. 2012; Grube et al. 2008).

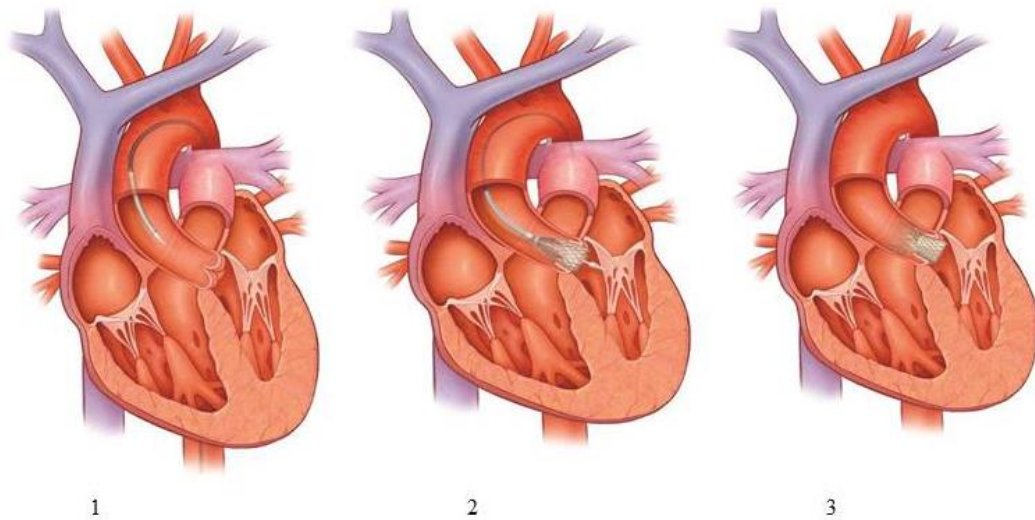


Abbildung II: Einführen der neuen Klappe

(1: Einführen des Katheters; 2: Aufspannen der Prothese, die native Aortenklappe wird an den Rand gepresst; 3: Aufgespannte Prothese ohne Katheter)

(Bildquelle: Medtronic GmbH, mit freundlicher Genehmigung von Medtronic GmbH)

Seit 2007 die ersten Klappenmodelle, die ballonexpandierbare SAPIEN Transcatheter Heart Valve (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) und die selbstexpandierende CoreValve TM (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) auf den europäischen Markt kamen, stehen diverse Systeme mit verschiedenen Prinzipien und Eigenschaften zur Verfügung (Généreux et al. 2012).

Es folgt eine Übersicht über die in dieser Arbeit verwendeten Modelle.

Tabelle I: Übersicht über Klappenmodelle

Modell/ Prothese	Stent	Perikard	Besonderheiten	Größe (mm)	Hersteller
Lotus	Nitinol	Rind	- Mechanisch expandierbar - Wiedereinholbar und repositionierbar bis zur finalen Freisetzung - Für bikuspidale und stark kalzifizierte Klappen geeignet	23, 25, 27	Boston Scientific
Directflow	Dacron Polyester	Rind	- Nicht metallisch - Polymerinfusion zur Verankerung - Initiale Ballonvalvuloplastie empfohlen - Reponierung möglich	23, 25, 27, 29	Direct Flow Medical Inc
Sapien XT	Cobalt Chrom	Rind	- Ballonexpandierbar - Initiale Ballonvalvuloplastie nicht notwendig	20, 23, 26, 29	Edwards Lifesciences (Irvine, CA)
Sapien 3	Cobalt Chrom	Rind	- Ballonexpandierbar - Initiale Ballonvalvuloplastie nicht notwendig	23, 26, 29	Edwards Lifesciences (Irvine, CA)
Corevalve	Nitinol	Schwein	- Selbstexpandierbar - Zugelassen als „Valve-in-Bioprothese“	23, 26, 29,	Medtronic

			- Initiale Ballonvalvuloplastie nicht notwendig	31	
Evolute R	Nitinol	Schwein	- Selbstexpandierbar - Initiale Ballonvalvuloplastie nicht notwendig	23, 26, 29	Medtronic
Jenavalve	Nitinol	Schwein	- Selbstexpandierbar in drei Schritten - Geeignet für Aorteninsuffizienz - Nicht geeignet für bikuspide und stark kalzifizierte Klappen	23, 27, 29	Jenavalve
Portico	Nitinol	Rind	- Selbstexpandierbar - Wiedereinholbar und repositionierbar bis 80% Freisetzung - Initiale Ballonvalvuloplastie empfohlen - Rapid Pacing nicht notwendig	23, 25, 27, 29	Abbott
Acurate neo	Nitinol	Schwein	- Selbstexpandierbar in zwei Schritten (“Top-Down Prinzip”) - Initiale Ballonvalvuloplastie empfohlen - Rapid Pacing nicht notwendig	23, 25, 27	Boston Scientific

			- Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation selten		
Acurate TA	Nitinol	Schwein	- Selbstexpandierbar in zwei Schritten (“Top-Down-Prinzip”) - Initiale Ballonvalvuloplastie empfohlen - Rapid Pacing nicht notwendig - Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation selten	23, 25, 27	Boston Scientific

Modifiziert nach: (Renker et al. 2020), mit freundlicher Genehmigung von Renker et al.



1



2

Abbildung III: Beispiel einer Prothese für die Transkutane Aortenklappenimplantation.

1: Medtronic Corevalve und 2: Prothese in situ

(Bildquelle: Medtronic GmbH, mit freundlicher Genehmigung von Medtronic GmbH)

Bei der Auswahl der passenden Prothese für den jeweiligen Patienten spielen verschiedene Kriterien eine Rolle. Zu beachten sind beispielsweise anatomische

Verhältnisse wie die Größe des Anulus aortae, eine bikuspidale Klappenanatomie, der Kalzifizierungsgrad der nativen Klappe, Aortenaneurysmata oder ein horizontaler Verlauf der Aorta ascendens. Auch auf Komorbiditäten der Erkrankten sollte Rücksicht genommen werden. Wichtig sind hierbei vor allen Dingen koronare Herzkrankheit, Niereninsuffizienz, Schrittmacher sowie eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Zudem kann eine ausreichende Erfahrung des Behandelnden mit der Prozedur und den verschiedenen Klappen maßgeblich zum Erfolg der TAVI beitragen (Renker et al. 2015).

In der Literatur finden sich heterogene Angaben zur Mortalität im Kontext von TAVI. In einer Metaanalyse von 2012 aus 49 Studien mit 16.063 Patienten wurde eine 30-Tages-Mortalität (Frühmortalität) von 8,1% und eine Ein-Jahres-Mortalität (Spätmortalität) von 20,8% festgestellt (Khatri et al. 2013), in anderen Studien lag die frühe Mortalität bei 5-10%, die späte bei 25-30,7% (Leon et al. 2010; Iung et al. 2014). Weitere Studienergebnisse berichteten von einer Krankenhausmortalitätsrate von 5,2% (Walther et al. 2015) und einer 30-Tages-Mortalität von 5,8% (Popma et al. 2014; Hermiller et al. 2016). Die korrespondierende Ein-Jahres-Mortalität belief sich auf 8,5%. Insgesamt lassen sich in den letzten Jahren sinkende Mortalitätsraten verzeichnen (Mack et al. 2019).

Es sind folgende Risikofaktoren für eine erhöhte 30-Tages-Mortalität festzustellen: Alter ab 90 Jahre, ein Body Mass Index (BMI) über 30 kg/m², New York Heart Association (NYHA) IV Herzinsuffizienz, pulmonale Hypertonie, kritischer hämodynamischer Status, pulmonale Ödeme, respiratorische Insuffizienz und Dialysepflichtigkeit (Iung et al. 2014). Auch der Zugangsweg scheint einen Einfluss auf die Mortalität zu haben: Die Mortalität ist signifikant geringer beim transfemoralem als beim transapikalen Zugang (Gilard M. et al. 2012; Panchal et al. 2014).

Für die unterschiedlichen Mortalitätsraten werden zum einen die Patientenselektion, zum anderen auch die Erfahrung der jeweiligen durchführenden Zentren verantwortlich gemacht. Auch gibt es Erklärungsansätze für die unterschiedlichen Daten für den transfemoralem versus den transapikalen Zugangsweg. Ursachen hierfür könnten zum einen sein, dass der transapikale Zugangsweg invasiver ist, da eine anterolaterale Minithorakotomie durchgeführt und der linke Ventrikel punktiert werden muss. Zum anderen weisen Patienten, für die ein transfemoraler Zugang nicht infrage kommt, oft mehr Komorbiditäten auf. Auch wenn der transfemorale Zugangsweg meistens

präferiert wird, ist die transapikale TAVI für Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, sehr kleinen oder stark atherosklerotisch veränderten femoralen oder iliakalen Gefäßen oder unüblichen anatomischen Gegebenheiten der einzige Zugangsweg (Panchal et al. 2014).

Zu den möglichen Komplikationen im Zusammenhang mit einer TAVI zählen Schlaganfall, Gefäßverletzungen, Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation, akutes Nierenversagen, Aortenklappeninsuffizienz, Myokardinfarkt, Koronarobstruktion oder die Notwendigkeit einer „Valve-in-Valve“ Implantation (Khatri et al. 2013).

Wenngleich das generelle Risiko für Komplikationen in den letzten Jahren durch verbesserte Techniken und Systeme abgenommen hat, ist das Risiko jedoch für zerebrovaskuläre Ereignisse, Gefäßverletzungen, Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation und Aortenklappeninsuffizienz bei TAVI zumeist höher als bei der konventionellen operativen Therapie. Letzterer wird hingegen ein höheres Blutungsrisiko und eine höhere Mortalitätsrate zugeschrieben (Leon et al. 2010; Möllmann et al. 2020; Sehatazadeh et al. 2013).

3.3 Transkatheter Aortenklappenimplantation und Schlaganfall

Ein Schlaganfall bezeichnet eine plötzlich auftretende Perfusionsstörung im Gehirn, wodurch es zu einer Hemiparese, Sehstörungen, Sprachstörungen sowie zu weiterer neurologischer Symptomatik kommen kann (Mozaffarian et al. 2016). Eine transitorische ischämische Attacke (TIA) ist durch eine nonpermanente fokale Ischämie des zentralen Nervensystems (ZNS) mit vorübergehenden neurologischen Symptomen gekennzeichnet und kann einem Schlaganfall vorausgehen (Easton et al. 2009).

Der Schlaganfall, ischämisch oder hämorrhagisch, ist mit einer Prävalenz von 2,6% die fünfthäufigste Todesursache in den USA. Hierbei sind circa 85% aller Schlaganfälle ischämischer Genese. Die Inzidenz in Deutschland beträgt jährlich etwa 270.000, Ursachen sind auch hier in circa 85% der Fälle ischämische Infarkte, gefolgt von hämorrhagischen Insulten durch Hirn- oder Subarachnoidalblutungen (Endres et al. 2015; Guzik and Bushnell 2017; Mozaffarian et al. 2016).

Durch den flächendeckenden Ausbau von Stroke Units konnte in Deutschland die akute Mortalität von Schlaganfällen verringert werden. Dennoch liegt diese aktuell noch bei 9,8 bis 12,7% (Nimptsch and Mansky 2014).

Das Risiko, einen Schlaganfall oder eine TIA während oder nach einer TAVI zu entwickeln, wird im Vergleich zu einer konventionellen OP meist als erhöht beschrieben. Die Schlaganfallrate unter TAVI liegt, je nach Literatur, bei 2,9-5% innerhalb von 30 Tagen und bei 3,5-7,8% innerhalb eines Jahres (Gilard et al. 2012; Khatri et al. 2013; Leon et al. 2010). Die Tendenz scheint hierbei zu sinken, aktuellere Studien geben Schlaganfallraten von 1,5-6% an (Holmes et al. 2015; Popma et al. 2014). Eine weitere Studie gibt geringere Schlaganfallraten von 0,6% innerhalb eines Jahres an, im Vergleich zu 2,4% der Patienten mit konventioneller operativer Therapie (Mack et al. 2019).

Schlaganfälle sind jedoch nicht immer durch die oben genannten Leitsymptome detektierbar. Da sie sich klinisch sehr unterschiedlich manifestieren können, wird angenommen, dass die Dunkelziffer an Schlaganfällen nach kardiovaskulären Prozeduren – zu der auch TAVI gehört - weitaus höher ist. Die erfasste Rate an Schlaganfällen kann sowohl von der Untersuchungsmethode, als auch der fachlichen Expertise des neurologischen Untersuchers abhängig sein. Oft wird nur der klinisch stark manifeste Apoplex als solcher erfasst; eine große neurologische Bandbreite an Symptomen oder sogar das Fehlen solcher kann die Diagnostik erschweren (Lansky et al. 2016; Mack 2015; McKhann et al. 2006).

Da der Schlaganfall häufig nur klinisch definiert wird, berücksichtigt die Diagnosestellung laut der American Heart Association (AHA) und der American Stroke Association (ASA) nicht immer den aktuellsten wissenschaftlichen und technologischen Stand (Sacco et al. 2013). Nach einer aktualisierten Definition durch die AHA/ASA liegt ein Schlaganfall vor, wenn pathologische oder bildgebende objektive Befunde bestehen, welche Gehirn, Rückenmark und Retina mit einbeziehen oder wenn klinische Symptome, die über 24 Stunden bzw. bis zum Tode andauern, erfasst werden. Oft wird jedoch im klinischen Alltag nur der Schlaganfall mit eindeutigen Symptomen als solcher erkannt, „stille“ Infarkte jedoch verursachen per Definition keine Symptome und werden somit oft verkannt (Sacco et al. 2013).

Lansky et. al zeigten 2016, dass bei 94% der 44 in ihrer Studie aufgenommenen Patienten apoplektische Läsionen mittels Magnetresonanztomografie (MRT) nach einer TAVI Prozedur nachzuweisen waren. Lediglich 22,6% der Gesamtkohorte boten hierbei Symptome nach der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, Vergleiche Kapitel 3.6.4). Da allerdings oft nur bei Patienten mit einer eindeutigen Symptomatik eine Bildgebung erfolgt, bleiben möglicherweise Schlaganfälle unentdeckt (Lansky et al. 2016).

3.4 Das linke Vorhofohr und Thromben

Kardial bedingte Schlaganfälle haben von allen Schlaganfällen einen Anteil von circa 25%. Hierbei birgt Vorhofflimmern das größte Risiko, gefolgt von valvulärem Vorhofflimmern infolge einer Mitralklappenstenose. Valvuläres Vorhofflimmern ist allgemein als Vorhofflimmern infolge einer Mitralklappenstenose oder als Komplikation eines mechanischen Herzklappenersatzes definiert. Tritt ein Schlaganfall bei Erkrankten mit Vorhofflimmern auf, geht dies meistens auf eine Embolie aus dem linken Vorhof (LA = „Left Atrium“) oder dem LAA zurück (Han et al. 2007).

Vorhofflimmern ist als eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen und als Risikofaktor für die Bildung von Thromben bekannt. Durch die ungenügende Vorhofkontraktion kann es im Vorhof zur Blutstase und somit zur Bildung von Thromben kommen. Diese können über den Blutkreislauf in das Gehirn gelangen und dort zu einem Schlaganfall führen. Es wird angenommen, dass circa 20% der ischämischen Schlaganfälle durch Vorhofflimmern verursacht wird (Wu et al. 2012; Herold 2016).

Das LAA ist eine Ausstülpung der Wand des linken Vorhofs. Es besteht aus Anteilen der Musculi pectinati, ist von zahlreichen Trabekeln durchzogen und hat eine lange, röhren- oder hakenförmige Struktur. Die Funktion der Herzhöhlen ist noch nicht abschließend geklärt. Sie füllen zum einen die Vertiefungen aus, die von der Herzbasis und den großen Blutgefäßen gebildet werden, zu anderen bekannten Funktionen gehört die Produktion von atrialem natriuretischem Peptid (ANP), einem Peptidhormon (Al-Saady et al. 1999).

Das LAA ist aufgrund seiner Form und Struktur eine Prädilektionsstelle für die Formation von Thromben. Hiervon sind vor allen Dingen Patienten mit Vorhofflimmern oder Mitralklappenerkrankungen betroffen. Zur Thrombenbildung kommt es durch eine reduzierte Flussgeschwindigkeit des Blutes, die durch die hakenförmige, längliche Form, die vielen Trabekel und das blinde Ende des LAA begünstigt wird. Die Verödung oder Amputation des LAA kann das Risiko einer Thromboembolie verringern, jedoch birgt dies weitere Risiken, beispielsweise eine reduzierte atriale Compliance oder eine verringerte ANP Sekretion, was wiederum eine Druck- und Volumenbelastung nach sich ziehen kann (Al-Saady et al. 1999).

Thromben sind keine fest anhaftende Strukturen, sie unterliegen vielmehr einem ständigen Um- und Abbau (Niessen et al. 2014). Dies lässt sich unter anderem dadurch untermauern, dass die Thromben unter einer antikoagulatorischen Behandlung innerhalb von vier Wochen verschwinden können; Thromben sind demnach das Ergebnis eines stetig laufenden dynamischen Prozesses von Aufbau und Lyse (Al-Saady et al. 1999).

Laut Niessen et al. haben Thromben aus dem LAA den höchsten Prozentsatz an roten Blutzellen. Alle der in der Studie von Niessen et al. untersuchten Thromben hatten verschiedene Komponenten, als Gemeinsamkeit wiesen sie jedoch auch frische Anteile auf. Wahrscheinlich docken frische Anteile/ Thromben an den alten Thrombus an und verursachen so, über eine Vergrößerung des „originalen“ Thrombus, den kompletten Verschluss des Gefäßes (Niessen et al. 2014).

Mit Hilfe des CHA₂DS₂-VASc Scores (Tabelle II) ist es möglich, das Schlaganfallrisiko für Patienten mit Vorhofflimmern zu ermitteln und eine maßgeschneiderte Antikoagulationstherapie bei potentiell gefährdeten Erkrankten zu wählen (Gage et al. 2001).

Tabelle II: CHA₂DS₂-VASc Score

Abkürzung	Befund	Punkte
C	Herzinsuffizienz („Congestive Heart Failure“)	1
H	Hypertonie („Hypertension“)	1
A ₂	Alter > 75 („Age“)	2
D	Diabetes mellitus („Diabetes“)	1
S ₂	Schlaganfall oder TIA in Anamnese („Stroke“)	2

V	Gefäßerkrankungen ^x („Vascular disease“)	1
A	Alter 65-74 („Age“)	1
Sc	Geschlecht („Sex category“): Weiblich	1

^x Gefäßkrankheiten sind beispielsweise periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Myokardinfarkt in der Anamnese oder schwere Kalzifizierungen in der Aorta.

Bei diesem Score werden die in Tabelle II ersichtlichen Komponenten als Risikofaktoren bewertet. Eine Ausnahme ist, dass das weibliche Geschlecht bei Frauen unter 65 Jahren nicht als Risikofaktor gewertet wird. Es ergeben sich therapeutische Konsequenzen; ab einem Punkt wird ein Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. ASS) oder eine orale Antikoagulation, ab zwei Punkten die orale Antikoagulation empfohlen (Lip et al. 2010).

3.5 Transösophageale Echokardiografie und Computertomografie

Aktuell gilt die TEE als Goldstandard zur Darstellung des LAA, jedoch ist sie eine relativ invasive Methode, die nicht für alle Erkrankten geeignet ist (Choi et al. 2013). Doch auch mittels CT lässt sich das LAA gut darstellen und Gebiete mit reduzierter Flussgeschwindigkeit oder Thromben können eingesehen werden (Choi et al. 2013; Di Biase et al. 2012).

Ein spontaner Echokонтраст (SEC = „Spontaneous Echo Contrast“) in der TEE beispielsweise, der als eine Blutstase oder als Gebiet mit reduzierter Flussgeschwindigkeit („Slow Flow“) angesehen wird, zeigt sich als rauchähnliches, möglicherweise umherwirbelndes Echo. Solche spontanen Echokонтрасте sind stark mit einer Thrombenbildung im LAA assoziiert. Häufig weisen ältere Patienten mit Komorbiditäten wie koronarer Herzkrankheit, arterieller Hypertonie oder verringerter linksventrikulärer Ejektionsfraktion Gebiete mit reduzierter Flussgeschwindigkeit auf (Homsí et al. 2016).

Der Nachweis eines LAA-Thrombus in der TEE ist mit einem geringeren Fluss im LAA assoziiert. Hierbei stellt sich der Thrombus als gut umschriebene, echoreflektierende Struktur, die eine andere Textur als die umliegende LAA Wand aufweist, dar (Homs et al. 2016; Hur et al. 2012).

Die folgende Abbildung IV zeigt exemplarisch eine TEE Aufnahme. Zu sehen sind ein Thrombus im LA sowie starke spontane Echokongruenzen.

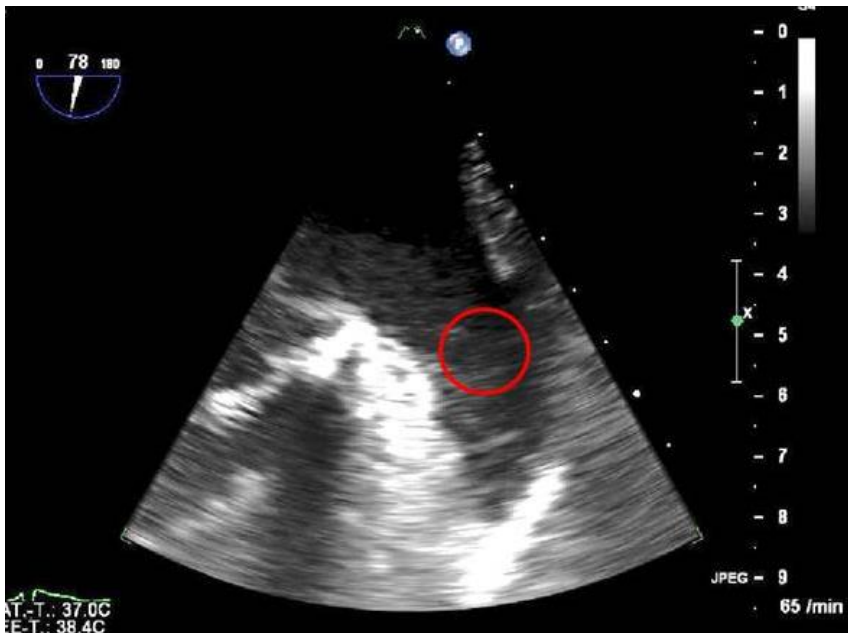


Abbildung IV: Thrombus und Echokongruenzen im LAA

Transösophageale Echokardiografieaufnahme. Der rote Kreis zeigt einen Teil des echoreichen Thrombus.
(Quelle: Patientenarchiv, Hyper.Pacs)

In der CT zeigt sich ein Thrombus als Füllungsdefekt des Kontrastmittels, der in der Ein-, Früh- und Spätphasen CT zu sehen sein kann. Zirkulatorische Stase beziehungsweise ein „Slow Flow“ Gebiet liegt vor, wenn sich ein Füllungsdefekt nur in der Frühphasen CT zeigt. Es zeigt sich eine gute Konkordanz für die Detektion eines LAA Thrombus zwischen CT und TEE (Hur et al. 2009).

Abbildung V zeigt eine kardiale Computertomografieaufnahme mit einem Thrombus im LAA:



Abbildung V: Thrombus im linken Vorhofohr

Kardiale Computertomografieaufnahme in der Diastole. Der rote Kreis kennzeichnet den Thrombus.

(Quelle: Patientenarchiv, Hyper.Pacs)

Im Vergleich zur TEE wird für die CT zur Thrombendetektion, je nach Literatur, eine Sensitivität von 81,5-100%, eine Spezifität von 67-100%, ein positiver prädiktiver Wert von 87,5-93% und ein negativ prädiktiver Wert von 95,2-100% angegeben (Homsí et al. 2016; Hur et al. 2009; Hur et al. 2012; Kim et al. 2010; Wu et al. 2012). Allerdings kann es vor allen Dingen in der einphasigen CT häufiger zu falsch positiven Ergebnissen kommen; es kann schwierig sein, ein Gebiet mit reduzierter Flussgeschwindigkeit von einem Thrombus zu unterscheiden. In der zweiphasigen CT hingegen kann ein isolierter früher Füllungsdefekt als reduzierte Flussgeschwindigkeit oder Thrombus angesehen werden. Persistiert der Defekt auch in der späten Kontrastmittelphase, liegt wahrscheinlich ein Thrombus vor (Choi et al. 2013, Sawit et al. 2012).

Die Röntgenstrahlenabschwächung im Gewebe wird durch Hounsfield Units (HU) gemessen und kann Aufschluss darüber geben, ob ein Gebiet mit reduzierter Flussgeschwindigkeit oder ein Thrombus vorliegt. Hierbei sind weniger die absoluten Werte, sondern vielmehr die Dichte im Vergleich zur unmittelbar angrenzenden, kontrastierten Cavität zu betrachten. Wird eine Hypoattenuation, was eine Dichteminderung bezeichnet, im LAA festgestellt, liegen sehr wahrscheinlich „Slow Flow“ oder Thromben vor (Choi et al. 2013; Homsí et al. 2016; Hur et al. 2009; Hur et

al. 2012). Allerdings verbessert die zusätzliche Messung der Dichtewerte die diagnostische Aussagekraft der CT-Messung nicht (Homsí et al. 2016).

Abbildung VI zeigt eine Hypoattenuation im LAA. Ein Thrombus liegt hier wahrscheinlich nicht vor, da die Dichteminderung nicht klar abzugrenzen und diffuser als beispielsweise in Abbildung V ist.

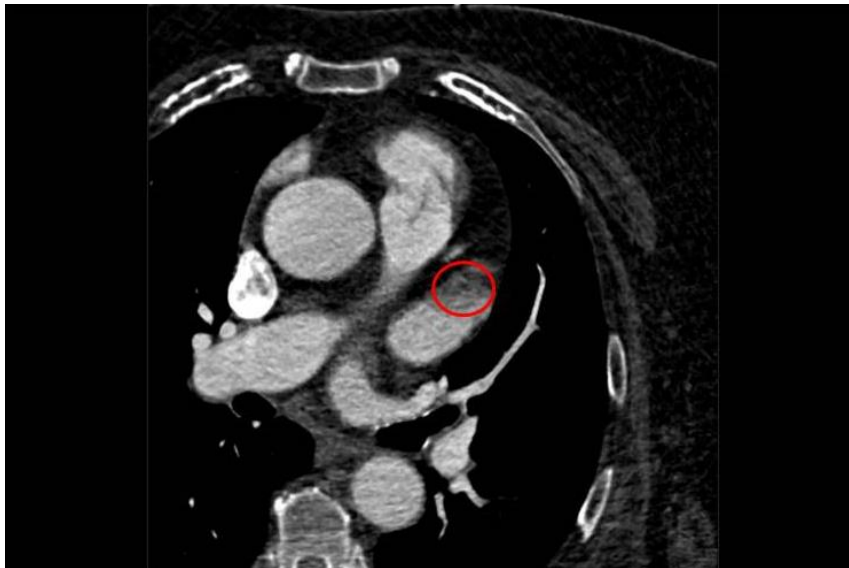


Abbildung VI: Hypoattenuation im LAA

Kardiale CT Aufnahme in der Diastole. Der rote Kreis kennzeichnet die Hypoattenuation.

(Quelle: Patientenarchiv, Hyper.Pacs)

Die CT kann eine gute, sensitive und nicht invasive Alternative zur TEE sein, um Thromben im LA und LAA zu detektieren. Gerade Erkrankte, die Kontraindikationen für die relativ invasive Durchführung einer TEE aufweisen, können profitieren (Choi et al. 2013). Einschränkungen der CT sind, dass Thromben von anderen Füllungsdefekten mitunter schwer zu unterscheiden sein können (Homsí et al. 2016). Zudem ist es nicht möglich, die Schweregrade von Füllungsdefekten wie im TEE zu klassifizieren (Hur et al. 2009; Hur et al. 2012). Auch können Füllungsdefekte durch eine Mischung aus Kontrastmittel und Blut entstehen und einen falsch positiven Eindruck vermitteln. Wenngleich die Strahlenbelastung durch modernere Technologie im Vergleich zu derjenigen vor einigen Jahren abgenommen hat, muss auch diese weiterhin beachtet werden (Wu et al. 2012).

Ungeachtet dessen, ist die CT die beste nichtinvasive und gut reproduzierbare Methode, um Thromben oder Gebiete mit reduzierter Flussgeschwindigkeit auszuschließen und das LAA darzustellen (Wu et al. 2012).

3.6 Risikostratifizierungsmodelle

Für die Qualitätskontrolle in der Herzchirurgie und der interventionellen Kardiologie ist es wichtig, die Letalität, meistens in Form der 30-Tages-Mortalität, zu überprüfen. Um das peri- und postoperative Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko von Erkrankten bei herzchirurgischen Eingriffen einzuschätzen, werden im klinischen Alltag häufig Risikostratifizierungsmodelle angewandt (Kofler et al. 2018; Nashef et al. 1999).

3.6.1 EuroSCORE

Ein Beispiel hierfür ist der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score (EuroSCORE). Seit der Publikation 1999 ermöglicht er es, eine Reihe von Risikofaktoren von Patienten in der Herzchirurgie zu identifizieren (Nashef et al. 1999). Er ist eine Messmethode zum Vorhersagen der postoperativen 30-Tages-Mortalität nach einer herzchirurgischen Maßnahme. Der Score wird vorrangig genutzt, um das Risiko einer koronararteriellen Bypassoperation einzuschätzen, jedoch wird er auch bei sonstigen invasiven Methoden und Prozeduren angewendet. Hochrisikopatienten können mit dem Score detektiert werden (Gogbashian et al. 2004; Nashef et al. 1999).

Allerdings ist mittlerweile auch bekannt, dass der ursprüngliche EuroSCORE die Mortalität teilweise zu ungenau schätzt (Anderson 1994; Gogbashian et al. 2004; Stähli et al. 2013). 2011 wurde daher die Weiterentwicklung des Scores, der EuroSCORE II, eingeführt (Kofler et al. 2018). Die in der Arbeit vorliegenden Daten wurden mit dem originalen EuroSCORE bearbeitet (Nashef et al. 2013).

Es werden Werte wie Patientenalter, Geschlecht, bestimmte Laborwerte und Vorerkrankungen sowie kardiale und operative Parameter in den Score mit einbezogen. Der additive EuroSCORE sowie der EuroSCORE II können unter <http://www.EuroSCORE.org> berechnet werden (Nashef et al. 2001, aufgerufen am 20.07.2020).

3.6.2 STS Score

Der STS Score, der von der Society of Thoracic Surgeons 1994 entwickelt wurde, ist ebenfalls in der Lage, das Risiko einer operativen Mortalität und der Morbidität nach bestimmten Operationen einzuschätzen (Anderson 1994; Hemmann et al. 2013).

Die präprozedurale Risikoabschätzung ist hierbei für sieben verschiedene Eingriffe am Herzen möglich:

- Isolierter koronarer Bypass
- Isolierter Aortenklappenersatz
- Isolierter Mitralklappenersatz
- Isolierte Mitralklappenrekonstruktion
- Koronararterienbypass (CABG = „Coronary Artery Bypass Graft“) und Aortenklappenersatz
- CABG und Mitralklappenersatz
- CABG und Mitralklappenrekonstruktion

Neben der Risikoabschätzung der Mortalität ist der Score auch in der Lage, das Risiko für die postoperative Morbidität verschiedener Erkrankungen abzuschätzen, darunter fällt unter anderem auch ein postoperativer Schlaganfall. Er zeigt sich außerdem dem EuroSCORE, was die Einschätzung der Mortalität betraf, überlegen (Hemmann et al. 2013; Kofler et al. 2018).

Der Score kann unter <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate> berechnet werden (The Society of Thoracic Surgeons 2019, abgerufen am 29.09.2020).

3.6.3 Agatston-Score

Es ist möglich, durch eine mehrschichtige kardiale CT-Untersuchung des Herzens, den Agatston-Äquivalenz-Score zu berechnen. Der Score dient der Quantifizierung der Kalzifikation der Koronararterien, eine Einschätzung der Mortalität ist direkt nicht möglich. Je höher der einheitslose Score Wert liegt, desto höher wird jedoch das Risiko für koronare Ereignisse, beispielsweise ein Myokardinfarkt, bewertet. Eine Erweiterung des Scores beschreibt analog den Kalzifizierungsgrad der Aortenklappe. Eine erhöhte Kalzifikation der Aortenklappe ist mit dem Schweregrad der Aortenklappenstenose assoziiert (Aggarwal et al. 2018). Akodad et al. beschreiben den Score auch als Mittel

zum Einschätzen für das Risiko, nach einer TAVI einen Schlaganfall zu erleiden (Akodad et al. 2018). Das Risiko für Schlaganfälle ist auch hier bei erhöhten Kalzifizierungsgraden verstärkt (Kim et al. 2017, Mahnken et al. 2004).

3.6.4 NIHSS Score

Der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ist eine Beurteilungsmethode für einen akuten Schlaganfall, die auf der neurologischen Befunderhebung begründet ist. Der NIHSS ist zur Detektion von Schlaganfällen anerkannt. Als eine Methode, die den Schweregrad eines Schlaganfalls bestimmen kann, kann er angewendet werden, um die optimale Therapie und die Prognose des Erkrankten einschätzen zu können.

Es können 15 Punkte in Bezug auf die Ebenen des Bewusstseins, Sprache, Neglegt, Sehfeldverlust, extraokulare Bewegung, motorische Stärke, Ataxie, Dysarthrie und Sensibilitätsverlust untersucht werden. Es können maximal 42 Punkte erzielt werden, je höher die Punktzahl, desto ausgedehnter der Apoplex. Eine aktuelle Version des NIHSS kann unter

https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH_Stroke_Scale_Booklet_508C.pdf

abgerufen werden (Brott et al. 1989; NIH Neurological Institute 2004, abgerufen am 29.09.2020).

4 Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 1193 Patienten retrospektiv analysiert. Sie waren mindestens 18 Jahre alt und erhielten zwischen dem 13.01.2011 und dem 06.04.2017 in der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim einen kathetergestützten Aortenklappenersatz und präprozedural eine kardiale CT.

Sämtliche Patienten, die einer TAVI unterzogen werden sollten, wurden interdisziplinär von einem „Heart Team“, bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen, besprochen.

Nach der ersten ambulanten Vorstellung wurden, je nach Vorbefund, die Erkrankten einer stationären Untersuchung unterzogen. Es standen die TEE, die kardiale CT, der Herzkatheter und die kardiale MRT zur Verfügung. Die Besonderheit bei dieser Studie ist, dass alle eingeschlossenen Patienten einer kardialen CT unterzogen wurden, zusätzlich dazu bekamen einige Patienten noch weitere Untersuchungen wie beispielsweise eine TEE. Bei diesen Untersuchungen wurde zunächst erhoben, wer für eine TAVI in Frage kam, welcher Klappentyp verwendet und welcher Zugangsweg gewählt werden sollte. Die in dieser Studie aufgenommenen Patienten erhielten alle eine TAVI über den femoralen Zugangsweg.

Die Implantationen wurden von einem Team bestehend aus Kardiologen und Kardiochirurgen in einem speziellen Operationsraum („Hybrid OP“), begleitet von einem Kardio-Anästhesisten, durchgeführt. Die Prozedur erfolgte entweder in Vollnarkose oder in Alagosedierung.

Die Behandelten wurden postoperativ für 1-2 Tage auf der Intensivstation überwacht und, bei komplikationslosem Verlauf, nach etwa einer Woche entlassen.

Alle Patienten wurden über die Prozedur aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung.

Die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen des Fachbereichs Medizin gab ihr Einverständnis zur retrospektiven Analyse der Patientendaten am 22.01.2018.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden konsekutiv alle Patienten, die zwischen dem 13.01.2011 und dem 06.04.2017 in der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim erfolgreich eine transfemorale TAVI erhielten und von denen ein kardiales CT Bild erstellt wurde, in die Studie eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren entweder TAVI in Bioprothese oder TAVI Prothese („Valve in Valve“ Implantation) sowie Patienten mit transapikalem oder transsubklavikulärem Zugangsweg.

4.3 Standarduntersuchungen

Alle in der Studie aufgenommenen Patienten erhielten eine kardiale CT. Bei 336 der Behandelten wurde zudem eine TEE durchgeführt. Die Standarduntersuchungen umfassten außerdem eine transthorakale Echokardiografie bei Aufnahme, eine Herzkatheteruntersuchung sowie eine laborchemische Routinebestimmung.

4.4 Geräte

Folgende Geräte wurden in dieser Studie für die relevanten Untersuchungen benötigt:

CT: SOMATOM Flash/ SOMATOM Force, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen

TEE: EPIQ CVx Ultraschallsystem, Philips GmbH Market DACH, Hamburg

4.5 Datenerhebung

Die für diese Arbeit relevanten Patientendaten und Parameter wurden durch den behandelnden Arzt oder die Verfasserin dieser Arbeit aus den Krankenakten retrospektiv und anonymisiert erhoben. Es wurden kardiale CT Bilder von allen Patienten sowie TEE Bilder, die bei 336 der Behandelten vorhanden waren, ausgewertet. Hierbei wurde überprüft, ob sich im LAA Thromben oder Gebiete mit reduzierter Flussgeschwindigkeit fanden.

Bei Patienten die einen Schlaganfall erlitten, wurde der NIHSS Score berechnet und geprüft, ob eine zerebrale Bildgebung (CT oder MRT) vorhanden waren.

Die statistische Analyse wurde mithilfe der SPSS Software (Superior Performing Software Systems 25, SPSS Inc, Armonk, NY) erstellt. Verfasst wurde die vorliegende Arbeit mit Microsoft Word 2010, Grafiken wurden mittels Microsoft PowerPoint 2010 erstellt. Bilder wurden aus dem Patientenarchiv mittels der klinikinternen Befundansicht Hyper.Pacs verwendet und mit PowerPoint bearbeitet.

4.6 Messungen

4.6.1 Messungen in der Computertomografie

Von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten lagen kardiale CT Bilder vor. Die Bilder wurden nach ihrer Qualität beurteilt, wobei „0“ als inakzeptabel, „1“ als akzeptabel, „2“ als gut und „3“ als exzellent galt. Patienten, deren Bilder mit einer „0“ beurteilt wurden, schieden aus der Studie aus. Die CT Bilder wurden mit einem Zeilenabstand von 0,6 mm in der Diastole beurteilt. Alle Bilder sind einphasig erstellt und in der arteriellen Frühphase vor der Prozedur aufgenommen worden. Es wurde mithilfe der klinikinternen Befundansicht, Hyper.Pacs (ITZ Medicom GmbH & Co. KG, Willich), das LAA auf Thromben untersucht, wobei die Spitze und die Basis des LAA sowie das LA näher betrachtet wurden. Als Thrombus im LAA wurde ein scharf abgegrenzter, sich dunkler und dichtegemindert darstellender Füllungsdefekt im LAA von runder bis ovaler Form beurteilt. Mittels Hyper.Pacs konnten die Hounsfield Units und deren Standardabweichung bemessen werden. Auch anhand der HU konnte begutachtet werden, ob sich im LAA Thromben oder Bereiche mit reduzierter Flussgeschwindigkeit befanden. Thromben sowie reduzierte Flussgeschwindigkeit wiesen eine verringerte Dichte als im linken Atrium und dem übrigen Herzen auf. Bei unklaren Befunden entschied der betreuende Arzt.

Im Folgenden werden Beispielbilder der computertomografischen Befunde gezeigt. Es sind jeweils Bilder von einem unauffälligen LAA, einer Hypoattenuation im LAA und einem Thrombus im LAA zu sehen. Die Bilder wurden jeweils in der arteriellen Phase der Diastole erstellt.

In Abbildung VII und VIII sind unauffällige CT Aufnahmen des Herzens zu sehen. Das LAA und der linke Vorhof weisen eine homogene Füllung und Dichte auf. Auf Abbildung VIII sind einige Trabekel zu erkennen, die keinen pathologischen Charakter haben.



Abbildung VII: Unauffälliges LAA

Kardiale CT Aufnahme in der Diastole.
(Quelle: Patientenarchiv, Hyper.Pacs)

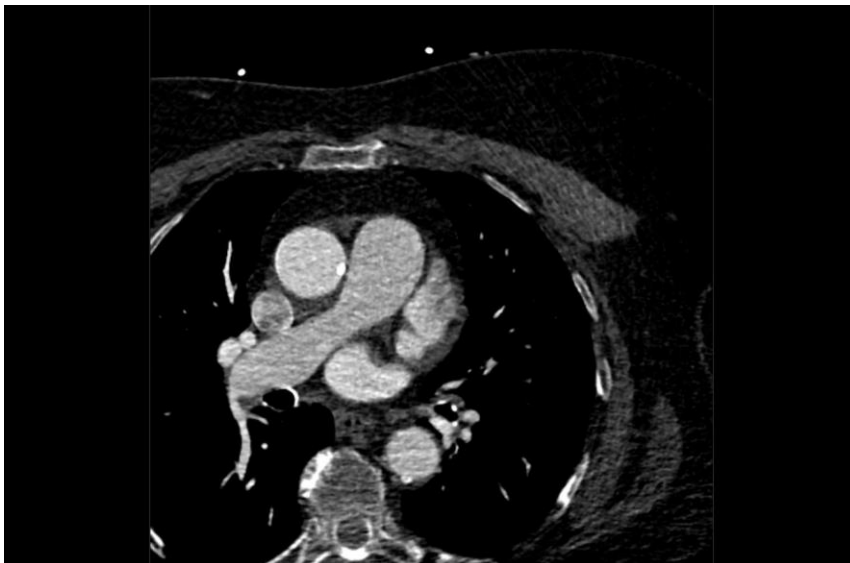


Abbildung VIII: Unauffälliges LAA, durchzogen mit Trabekeln

Kardiale CT Aufnahme in der Diastole
(Quelle: Patientenarchiv, Hyper.Pacs)

Abbildung IX zeigt beispielhaft eine CT Aufnahme des Herzens mit einer Hypoattenuation im LAA. Das Gewebe zeigt sich dichtegemindert im Vergleich zum ansonsten unauffälligen linken Vorhof. Ein Thrombus liegt durch die unscharfe Abgrenzung des Füllungsdefektes und der nur geringen Dichteminderung nicht vor.

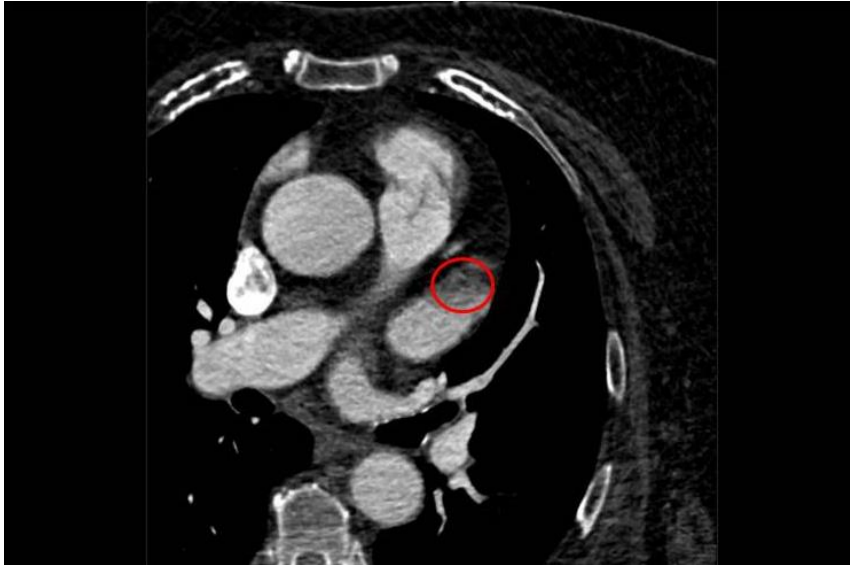


Abbildung IX: Hypoattenuation im LAA

Kardiale CT Aufnahme in der Diastole. Der rote Kreis kennzeichnet die Hypoattenuation.

(Quelle: Patientenarchiv, Hyper.Pacs)

In Abbildung X ist ein Thrombus im LAA zu sehen. Durch die scharfe Abgrenzung vom umliegenden Gewebe und die deutliche Dichteminderung ist die Diagnose klar zu stellen.

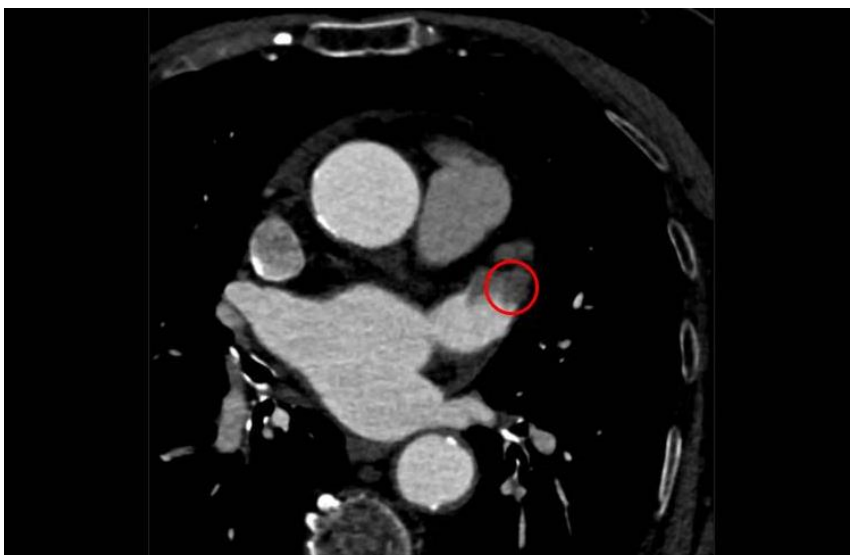


Abbildung X: Thrombus im LAA

Kardiale CT Aufnahme in der Diastole. Der rote Kreis kennzeichnet Teile des Thrombus.

(Quelle: Patientenarchiv, Hyper.Pacs)

4.6.2 Messungen in der Transösophagealen Echokardiografie

Bei 336 der Patienten lagen, zusätzlich zu den kardialen CT Bildern, befundene TEE Bilder vor. Die Befunde schlossen Thromben oder spontane Echokongulate entweder ein oder aus, die Befunde wurden retrospektiv ausgewertet. Bei den Patienten, bei denen die Befunde lückenhaft waren oder keine Angaben zu LAA oder LA vorlagen, wurden LAA und LA mittels Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem Hyper.Pacs auf Thromben oder SEC visuell überprüft. Waren SEC vorhanden, wurde der Schweregrad des Spontanechos vom Untersucher dokumentiert, die Skala reicht von „0“ (= kein Echo) bis „4“ (= sehr stark ausgeprägter Kontrast) („1“ = milder Kontrast, „2“ = mittlerer Kontrast, „3“ = starker Kontrast).

Die folgenden Bilder zeigen exemplarische TEE Aufnahmen. Zu sehen ist jeweils ein Bild mit einem Thrombus im Atrium und starkem Echokontrast, eines mit mittlerem bis starkem Echokontrast ohne einen manifesten Thrombus und ein Bild mit einem unauffälligen linken Atrium.



Abbildung XI: Transösophageale Echokardiografie mit Thrombus

Transösophageale Echokardiografie mit Thrombus und starkem Echokontrast. Der rote Kreis kennzeichnet Teile des echoreichen Thrombus.

(Quelle: Patientenarchiv, Hyper.Pacs)

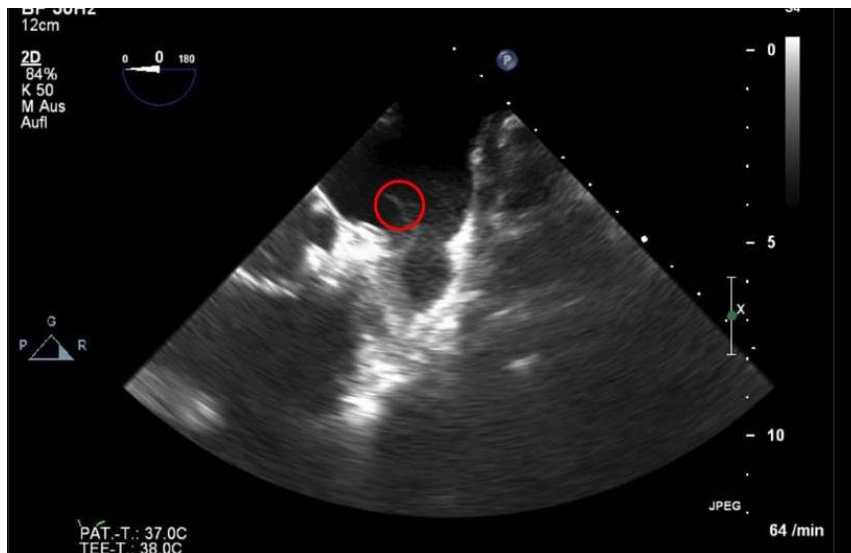


Abbildung XII: TEE mit mittlerem bis starkem Echoktrast.

Transösophageale Echokardiografieaufnahme. Der rote Kreis kennzeichnet Teile des „umherwirbelnden“, echoreicheren Echoktrast.
(Quelle: Patientenarchiv, Hyper.Pacs)

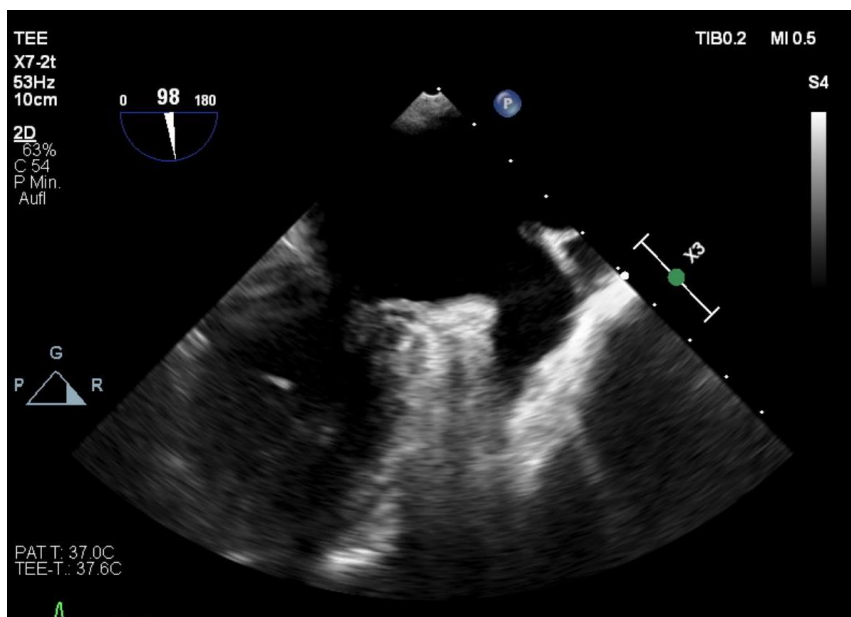


Abbildung XIII: TEE mit unauffälligem LAA

Transösophageale Echokardiografieaufnahme
(Quelle: Patientenarchiv, Hyper.Pacs)

4.6.3 Dichteminderung in der Computertomografie

Wurden in der CT geringere HU-Werte im LAA im Vergleich zur sonstigen Umgebung festgestellt, galt dies als ein Hinweis auf einen Thrombus oder ein Gebiet mit reduzierter Flussgeschwindigkeit. Es wurde visuell überprüft, ob es sich tatsächlich um einen Thrombus handelte. Als Thrombus wurden scharf abgrenzbare Füllungsdefekte von ovaler oder runder Form definiert. Bei den Patienten mit zusätzlich vorliegender TEE verifizierten wir, ob in der TEE zum CT Befund korrespondierend spontane Echokontraste oder Thromben sichtbar waren. Spontane Echokontraste im TEE wurden mit „Slow Flow“ im CT gleichgesetzt, da beide mit einer Blutstase assoziiert sind (Al-Saady et al. 1999). Bei unklaren oder inkongruenten Befundkonstellationen zwischen CT und TEE entschied ein in kardialer Bildgebung erfahrener Facharzt für Kardiologie.

4.6.4 Erfassung von Schlaganfällen

Stattgehabte Schlaganfälle oder eine TIA, die innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff auftraten, wurden retrospektiv erfasst. Der NIHSS Score wurde, sofern möglich, anhand der Befundkonstellation ermittelt. Zudem wurde überprüft, ob zum Zeitpunkt des Ereignisses eine zerebrale Bildgebung in Form einer kranialen CT oder MRT erfolgte und, sofern vorhanden, in der Auswertung berücksichtigt.

4.7 Statistik und Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung der SPSS Software durchgeführt.

Die Patientendaten wurden durch den behandelnden Arzt oder die Verfasserin dieser Arbeit aus den Krankenakten retrospektiv zusammengetragen und in anonymisierter Form in eine Excel-Tabelle übertragen. Ausschließlich für die vorliegende Arbeit wurden diese Daten analysiert und verwendet. Insgesamt wurden 116 Variablen untersucht.

Zunächst erfolgte eine globale Rangkorrelationsanalyse nach Spearman. Die Koeffizienten wurden folgendermaßen interpretiert: 0: keine Korrelation, 0-0,5: schwache Korrelation, 0,5-0,8: mittlere Korrelation, 0,8-1: starke Korrelation, 1: perfekte Korrelation. Um festzustellen, wie die Werte verteilt sind, wurde anschließend

eine explorative Datenanalyse durchgeführt, welche Hinweise auf die Normalverteilung gab.

Die Gesamtkohorte wurde in eine Experimental- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Experimentalgruppe bestand aus Patienten, bei denen eine Hypoattenuation im kardialen CT Bild festgestellt wurde, die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, bei denen keine Hypoattenuation feststellbar war.

Die Kontrollgruppe wurde mit der Experimentalgruppe verglichen. Da die Daten nicht normalverteilt sind, wurden zur Auswertung der stetigen Variablen Rangverfahren verwendet. Bei zwei unabhängigen Stichproben wurde der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test, bei mehreren unabhängigen Stichproben der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für kategoriale Variablen wurde mit frequenzanalytischen Verfahren wie dem ebenfalls nicht parametrischen Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2 -Test) bzw. dem exakten Test nach Fisher gearbeitet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant, ein p-Wert von $< 0,001$ als hochsignifikant eingestuft.

Metrische Variablen, die theoretisch jeden Wert in einem Messbereich annehmen können, eine Dimension und einen Nullpunkt besitzen und in einer Zahl bestehen, wurden als Median mit zugehörigem Interquartilsabstand angegeben.

Nominale Variablen, die gekennzeichnet sind durch eindeutig definierte Ausprägungen auf einer Skala und durch das Fehlen von Zwischenstufen (z.B. Geschlecht, dichotome Antworten vom „ja/ nein“ Typ), wurden als absolute Werte sowie als gültige Prozente der Grundgesamtheit angegeben.

Anschließend wurde eine Korrektur für multiples Testen nach Bonferroni durchgeführt.

Es wurde abschließend zum Testen eines kausalen Zusammenhanges eine binäre logistische Regression angefertigt. Zunächst wurde eine univariate Regressionsanalyse erstellt. Im nächsten Schritt wurden klinisch relevante Variablen sowie Variablen mit einem $p \leq 0,1$ in einer multivariaten Regressionsanalyse erneut getestet. Es wurde die Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall ermittelt. Eine Odds Ratio von $= 1$ wurde als neutral, von < 1 als geringere Wahrscheinlichkeit und > 1 als höhere Wahrscheinlichkeit gewertet.

5 Ergebnisse

5.1 Demografische Daten

Das untersuchte Patientenkollektiv (n=1193) umfasste 47 bis 98 Jahre alte Patienten mit einem Median von 82,2 und einem Interquartilsabstand von [79,1; 85,6]. Von diesem Kollektiv waren 58,8% (698/1193) weiblich.

5.1.1 Basisparameter

Die folgende Tabelle zeigt die demografischen Daten, Vorerkrankungen sowie Auswertungen von Voruntersuchungen der Gesamtkohorte von 1193 Patienten, der Experimentalgruppe (= 124 Patienten mit Hypoattenuation in der kardialen CT) und der Kontrollgruppe (= 1069 Patienten ohne Hypoattenuation in der kardialen CT). In diesen Messungen wurde eine Hypoattenuation beschrieben, sobald sich eine Dichteabschwächung des gesamten LAA im Vergleich zur Dichte des restlichen Herzens zeigte.

Tabelle III: Demografische Daten, Vorerkrankungen und Voruntersuchungen stratifiziert nach Hypoattenuation

Variable	Gesamtkohorte (n=1193)	Hypoattenuation (n=124)	Keine Hypoattenuation (n=1069)	p-Wert
Alter (Jahre)	82,2 [79,1; 85,6]	82 [79,3; 85,3]	82,24 [79; 85,6]	0,77
Weibliches Geschlecht (%)	698 (58,5%)	60 (48,4%)	638 (59,7%)	0,06
BMI (kg/m ²)	26,9 [24,1; 30,8]	27,5 [24,8; 31,3]	26,84 [24; 30,68]	0,08
DM (%)	391 (32,7%)	43 (34,7%)	348 (32,6%)	0,61
Hypercholesterinämie (%)	414 (34,7%)	48 (38,7%)	366 (34,4%)	0,37
KHK(%)	696 (58,3%)	68 (54,8%)	628 (58,8%)	0,44
Art. HT (%)	1143 (95,7%)	68 (54,8%)	625 (58,7%)	0,44
Z.n. MI (%)	151 (12,6%)	12 (9,7%)	139 (13%)	0,19
pAVK (%)	126 (10,6%)	17 (13,7%)	109 (10,2%)	0,22
Vorheriger	163 (13,7%)	25 (20,2%)	138 (13%)	0,06

Schlaganfall (%)				
ACI Stenose (%)	102 (8,5%)	7 (5,6%)	95 (8,9%)	0,24
VHF(%)	477 (39,9%)	105 (84,7%)	372 (34,8%)	<0,001
NYHA (%)				0,66
NYHA III	914 (76,5%)	94 (75,8%)	820 (76,71%)	
NYHA IV	126 (10,6%)	15 (12,1%)	111 (10,4%)	
EuroSCORE I (%)	17,5 [11,4; 25,5]	20,8 [13,7; 30,3]	17,2 [11,2; 25]	0,001
STS Score (%)	4,7 [3,3; 6,9]	4,9 [3,6; 7,9]	4,7 [3,2; 6,8]	0,07
Agatston-Score	2496 [1723,3; 3398,8]	2396 [1739,5; 3483,0] (122/124)	2504 [1715,8; 3396,3] (1050/1065)	0,6

Die Werte sind als Anzahl (Prozent) oder Median [Interquartilsabstand] dargestellt.

ACI Stenose = Arteria Carotis Interna Stenose, Art. HT = arterielle Hypertonie, BMI = „Body Mass Index“, DM = Diabetes mellitus Typ II, KHK = koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, NYHA = „New York Heart Association“, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, VHF = Vorhofflimmern, Z.n. = Zustand nach.

Hypoattenuation bestand bei 10,4% (124/1193) der Patienten des Gesamtkollektivs. Es bestand lediglich eine enge Korrelation ($p \leq 0,001$) für das Vorhandensein von Vorhofflimmern bei der ermittelten Hypoattenuation. Zwischen den weiteren untersuchten Basisparametern bzw. Vorerkrankungen ergab sich keine Korrelation mit Hypoattenuation.

Die Risikoscores schätzten die Mortalität unterschiedlich ein. Der EuroSCORE gab eine 30-Tages-Mortalität von 17,5% für die Gesamtkohorte und eine Mortalität von 20,8% für die Experimentalgruppe an. Der STS Score schätzte die 30-Tages-Mortalität für die Gesamtkohorte mit 4,7% und für die Experimentalgruppe mit 4,9% und der Agatston-Score gab Kalzifizierungen mit einem einheitslosen Wert von 2496 (Gesamtkohorte) bzw. 2396 (Experimentalgruppe) an. Lediglich beim EuroSCORE zeigte sich eine signifikante Korrelation zum Endpunkt Hypoattenuation.

5.1.2 Komplikationen, prozedurale Parameter und Messergebnisse

Im Folgenden werden tabellarisch die prozeduralen Komplikationen, die Mortalität sowie die prozeduralen Parameter der Gesamtkohorte, der Experimental- und der Kontrollgruppe aufgeführt. Zusätzlich zu den „absoluten“ Werten der Hypoattenuation

wurden auch die Quotienten der Dichtemessung aus Spitze des LAAs zu Basis des LAAs sowie aus Spitze des LAAs zu LA bemessen.

Tabelle IV: Komplikationen, prozedurale Parameter und Messungen bei Patienten mit ermittelter Hypoattenuation

Variable	Gesamtkohorte (n=1193)	Hypoattenuation (n=124)	Keine Hypoattenuation (n=1069)	p-Wert
Schlaganfall innerhalb von 0 – 30 Tagen (%)	44 (3,7%)	6 (4,8%)	38 (3,6%)	0,68
Krankenhausmortalität (%)	44 (3,7%)	7 (5,7%)	37 (3,5%)	0,45
30-T.-Mortalität (%)	56 (4,7%)	9 (7,3%)	47 (4,4%)	0,17
1-J.-Mortalität (%)	184/1119 (16,4%)	32/117 (27,4%)	152/1002 (15,2%)	0,001
Embolisation (%)	21 (1,8%)	3 (2,4%)	18/1062 (1,7%)	0,47
De novo VHF bis zu 30 Tage postprozedural (%)	47/716 (6,6%)	4 (3,2%)	43/1062 (4%)	0,44
ANV (%)	96/1191 (8,1%)	5 (4%)	91/1063 (8,6%)	0,84
Blutungen (%)	174/1191 (14,6%)	7 (5,6%)	167 (15,6%)	0,24
Vaskuläre Komplikationen (%)	213/1191 (17,9%)	5 (4%)	208 (19,5%)	0,23
Schrittmacher OP (%)	191/1191 (16%)	25 (20,2%)	166/1063 (15,6%)	0,12
Konversion (%)	31 (2,6%)	2 (1,6%)	29 (2,7%)	0,34
Rhythmus (%): SR VHF SMR	889 (74,5%) 252 (21,1%) 52 (4,4%)	44 (35,5%) 66 (53,2%) 14 (11,3%)	(1050/1069) 826 (78,7%) 186 (17,7%) 38 (3,6%)	<0,001
Thrombus im LAA(CT) (%)	42 (3,5%)	42 (33,9%)	0 (0%)	<0,001
Spontanechokont rast (CT) %	82 (6,9%)	82 (66,1%)	0 (0%)	0,001
Quotient Spitze LAA zu Basis LAA	0,96 [0,8; 1] (1157/1193)	0,269 [0,2; 0,5]	0,972 [0,9; 1]	<0,001
Quotient Spitze LAA zu LA	0,96 [0,9; 1] (1157/1193)	0,267 [0,2; 0,5]	0,983 [0,9; 1,1]	<0,001
Zerebrale Protektion (%)	19 (1,6%)	8 (8,5%)	11 (1%)	<0,001
TEE (%)	336 (28,1%)	48/336	288/336 (85,7%)	0,07

		(14,3%)		
Thrombus im LAA (TEE) (%)	16/336 (4,8%)	16/48 (33,3%)	0/288 (0%)	<0,001
LAA Fluss TEE (ml)	21 [0; 40] (367/1193)	16,5 [0; 20] (58/124)	30 [0; 40] (307/1065)	<0,001
Spontanecho LAA TEE (%)	85/336 (25,3%)	37/288 (12,9%)	48/299 (16,5%)	<0,001
Schweregrad Dichte Spontanecho TEE: (%)	(336/1193)	(57/124)	(279/1069)	<0,001
0	251 (74,7%)	20 (35,1%)	231 (82,8%)	
1	41 (12,2%)	12 (21,1%)	29 (10,4%)	
2	13 (3,9%)	5 (8,8%)	8 (2,9%)	
3	18 (5,4%)	10 (17,5%)	8 (2,9%)	
4	13 (3,9%)	10 (17,5%)	3 (1,1%)	
LAA Thrombus CT und TEE (%)	21/349 (6%)	21/124 (16,9%)	0/328 (0%)	<0,001

Die Werte sind als Anzahl (Prozent) oder Median [Interquartilsabstand] dargestellt.

ACI Stenose = Arteria Carotis Interna Stenose, ANV = akutes Nierenversagen, Art. HT = arterielle Hypertonie, BMI = „Body Mass Index“, CT = Computertomografie, LA = linker Vorhof („Left Atrium“), LAA = Linkes Vorhofohr („Left Atrial Appendage“), MI = Myokardinfarkt, NYHA = „New York Heart Association“, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, SMR = Schrittmacherrhythmus, SR = Sinusrhythmus, TEE = „Transesophageal Echocardiografie“ (Transösophageale Echokardiografie), VHF = Vorhofflimmern, Z.n. = Zustand nach, 1-J.-Mortalität = Ein-Jahres-Mortalität, 30-T.-Mortalität = 30-Tages-Mortalität, 0 = kein Echo 1 = milder Kontrast 2 = mittlerer Kontrast 3 = starker Kontrast 4 = sehr starker Kontrast.

Ersichtlich wird aus Tabelle V, dass die Hypoattenuation mit einem signifikant erhöhten Risiko, innerhalb eines Jahres zu sterben ($p \leq 0,001$), korrelierte.

Nicht nur ein reduzierter Fluss präsentierte einen Zusammenhang, auch bei sicher diagnostizierten Thromben in der CT sowohl als auch in der TEE fanden sich enge Zusammenhänge (p jeweils $\leq 0,001$) mit Hypoattenuation. Thromben, die mittels TEE ermittelt wurden, zeigten ebenso eine enge Korrelation mit Hypoattenuation in der CT ($p \leq 0,001$). Eine Korrelation zu Schlaganfällen trat mit einer Signifikanz von $p = 0,68$ nicht auf.

Die untenstehende Grafik beleuchtet einige Aspekte der Hypoattenuation. Von den 124 Patienten mit ermittelter Hypoattenuation fand sich bei 42 (33,9%) der Patienten ein manifester Thrombus in der CT, was sich mit einem p Wert von $p \leq 0,001$ als statistisch hochsignifikant erwies. Die restlichen 82 (61,1%) der Patienten zeigten dementsprechend andere Füllungsdefekte („Slow Flow“), die sich nicht als Thrombus darstellten. Sechs (4,8%) der 124 Patienten erlitten einen Schlaganfall, der

überwiegende Teil, 118 (95,2%) der Patienten mit Hypoattenuation, zeigte keine Schlaganfallsymptomatik. Mit einem p Wert von $p = 0,68$ fand sich zwischen der Hypoattenuation und dem Auftreten von Schlaganfällen keine Korrelation.

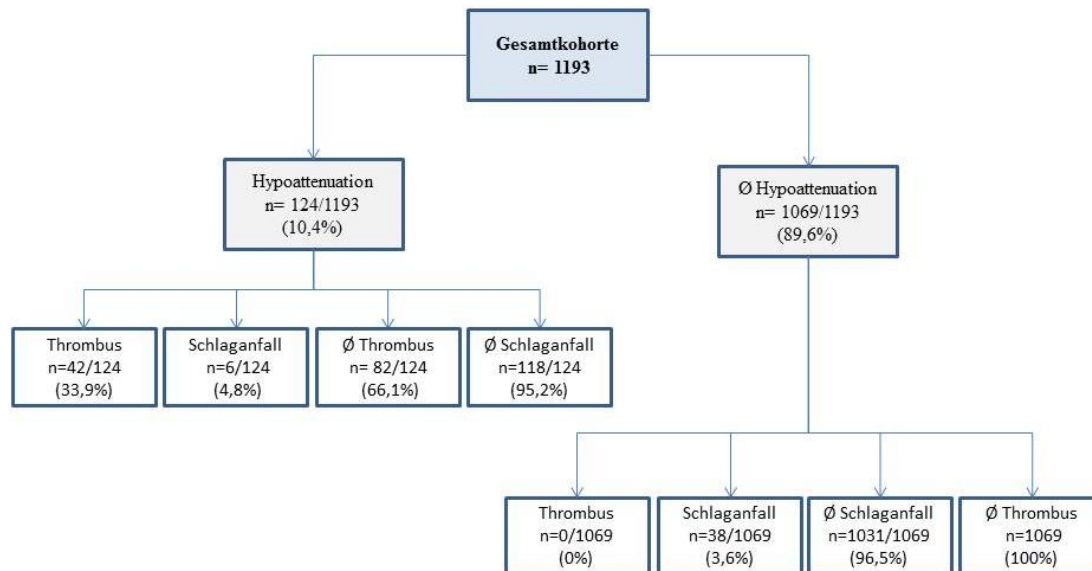


Abbildung XIV: Hypoattenuation

Ø = keine

(Quelle: Eigene Darstellung)

5.2 Schlaganfall

Die folgende Tabelle zeigt der Übersicht halber erneut verschiedene Basisparameter und Vorerkrankungen sowie Auswertungen von Untersuchungen der Gesamtkohorte von 1193 Patienten sowie von den 44 Patienten, bei denen innerhalb von 0-30 Tagen ein Schlaganfall periprozedural auftrat im Vergleich zu 1149 Patienten, bei denen kein Schlaganfall beobachtet wurde.

Tabelle V: Demografische Daten, Vorerkrankungen und Voruntersuchungen stratifiziert nach Schlaganfall

Variable	Gesamtkohorte (n=1193)	Schlaganfall (n=44)	Kein Schlaganfall (n=1149)	p-Wert
Alter (Jahre)	82,2 [79,1; 85,6]	82,9 [80,7; 86,2]	82,2 [79; 85,6]	0,58
Weibliches Geschlecht (%)	698 (58,5%)	24 (54,4%)	674 (58,7%)	0,2
BMI (kg/m ²)	26,9 [24,1; 30,8]	26,6 [24,1; 29,9]	26,9 [24,1;30,8]	0,41
DM (%)	391 (32,7%)	8 (18,2%)	383 (33,3%)	0,14
Hypercholester inämie (%)	414 (34,7%)	21 (47,7%)	393 (34,2%)	0,09
KHK(%)	696 (58,3%)	27 (61,4%)	669 (58,2%)	0,78
A. HT (%)	1143 (95,7%)	41 (93,2%)	1102 (95,9%)	0,24
Z.n. MI (%)	151 (12,6%)	13 (29,5%)	138 (12%)	0,06
pAVK (%)	126 (10,6%)	6 (13,6%)	120 (10,4%)	0,541
Z.n. Schlaganfall (%)	163 (13,7%)	5 (11,4%)	158 (13,8%)	0,61
ACI Stenose (%)	102 (8,5%)	2 (11,4%)	100 (8,7%)	0,71
VHF (%)	477 (39,9%)	12 (27,3%)	465 (40,5%) (1148/1149)	0,19
NYHA (%)				
NYHA III	914 (76,6%)	6 (15,9%)	907 (78,9%)	0,29
NYHA IV	126 (10,6%)	7 (15,9%)	119 (10,4%)	
EuroSCORE (%)	17,5 [11,4; 25,5]	19 [12,7; 25]	17,4 [11,3; 25;5]	0,42
STS Score (%)	4,7 [3,3; 6,9]	5 [3,2; 8,2]	4,7 [3,3;6,9]	0,2
Agatston-Score	2496 [1723,3; 3398,8]	2721 [1631;3761]	2489 [1725; 3388] (1133/1149)	0,6

Die Werte sind als Anzahl (Prozent) oder Median [Interquartilsabstand] dargestellt.

ACI Stenose = Arteria Carotis Interna Stenose, Art. HT = arterielle Hypertonie, BMI = „Body Mass Index“, DM = Diabetes Mellitus Typ II, KHK = koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, NYHA = „New York Heart Association“, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, VHF = Vorhofflimmern, Z.n. = Zustand nach.

Das Risiko, einen periprozeduralen Schlaganfall zu erleiden, lag in dieser Arbeit bei 3,7% (44/1193). Es zeigte sich keine signifikante Risikoerhöhung bei diesem Patientenkollektiv im Vergleich zu gesunden Patienten, einen peri- bzw. postprozeduralen Schlaganfall zu erleiden (p = 0,68). Auch die unterschiedlichen Vorerkrankungen der Patienten und die ermittelten Scores konnten keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zu dem Ereignis Schlaganfall aufzeigen. Mit den demografischen

Daten ließ sich kein Zusammenhang zum Ereignis ermitteln. Auch mit den Risikoscores ließ sich keine Korrelation zum Endpunkt Schlaganfall auffinden.

5.2.1 Komplikationen, prozedurale Parameter und Messergebnisse

Im Folgenden werden tabellarisch die prozeduralen Komplikationen, die Mortalität sowie die prozeduralen Parameter der Gesamtkohorte, der Patienten mit periprozeduralem Schlaganfall und ohne periprozeduralem Schlaganfall aufgeführt.

Tabelle VI: Komplikationen, prozedurale Parameter und Messergebnisse

Variable	Gesamtkohorte (n=1193)	Schlaganfall (n=44)	Kein Schlaganfall (n=1149)	p-Wert
Krankenhausmortalität (%)	44 (3,7%)	7 (15,9%)	37 (3,2%)	0,06
30-T.-Mortalität (%)	56 (4,7%)	12 (27,3%)	44 (3,8%)	<0,001
1-J.-Mortalität (%)	184/1119 (16,4%)	19/42 (45,2%)	165/1077 (15,3%)	<0,001
Embolisation der Klappenprothese (%)	21 (1,8%)	5 (11,4%)	16/1146 (1,4%)	0,06
De novo VHF (%)	47/716 (6,6%)	1 (2,3%)	46/1146 (4%)	0,19
ANV Stadium II und III	96/1191 (8,1%)	5 (11,4%)	91/1147 (7,9%)	0,48
Blutung (%)	174/1191 (14,6%)	13 (29,6%)	161/1147 (14,1%)	0,07
Vask. Komplikationen (%)	213/1191 (17,9%)	7 (15,9%)	206/1147 (17,9%)	0,63
SM OP (%)	191/1191 (16%)	9 (20,5%)	182/1147 (15,8%)	0,18
Konversion (%)	31/1191 (2,6%)	3 (6,8%)	28/1147 (2,4%)	0,24
Rhythmus (%): SR VHF SMR	889 (74,5%) 252 (21,1%) 52 (4,4%)	(43/44) 34 (79,1%) 7 (16,3%) 2 (4,7%)	(1135/1149) 840 (74%) 245 (21,6%) 50 (4,4%)	0,46
Prothesentyp (%): nicht bekannt Selbstexpandierend Ballonexpandierbar	3 (0,3%) 731 (61,3%) 459 (38,5%)	0 (0%) 32 (72,7%) 12 (27,3%)	3 (0,3%) 699 (60,8%) 447 (38,9%)	0,28

Prädilatation (%)	725 (60,7%)	31 (70,5%)	694 (60,4%)	0,23
Zerebrale Protektion (%)	19 (1,6%)	44 (100%)	19 (1,7%)	1
Position (%):	(1181/1193)	(43/44)	(1138/1149)	0,07
- Tief	55 (4,7%)	5 (11,6%)	50 (4,4%)	
- Korrekt	1048 (88,7%)	38 (88,4%)	1010 (88,8%)	
- hoch	78 (6,6%)	0 (0%)	78 (6,9%)	

Die Werte sind als Anzahl (Prozent) oder Median [Interquartilsabstand] dargestellt.

ANV = Akutes Nierenversagen, SMR = Schrittmacherrhythmus, SR = Sinusrhythmus, vask. = vaskulär
VHF = Vorhofflimmern, Z.n. = Zustand nach, 1-J.-Mortalität = Ein-Jahres-Mortalität, 30-T.-Mortalität = 30-Tages-Mortalität, 0 = kein Echo 1 = milder Kontrast 2 = mittlerer Kontrast 3 = starker Kontrast 4 = sehr starker Kontrast.

Wie in Tabelle VII zu sehen, zeigten sich bei Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall signifikant höhere Raten der Mortalität. Lediglich hinsichtlich der unmittelbaren Mortalität im Krankenhaus ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

5.3 Beurteilung des Vorhofes mittels Bildgebung

In der folgenden Tabelle sind die Messungen, die mittels CT und bei 336 der Patienten zusätzlich mittels TEE erfolgten, aufgeführt. Es sind erneut Angaben zur Hypoattenuation, des jeweiligen Quotienten der Hounsfield Units von Spitze des LAA zur Basis des LAA und Spitze des LAAs zu LA und zu Spontanechokontrasten in der CT und Angaben zu Spontanechokontrasten in der TEE aufgelistet. Des Weiteren wurde mittels beider Verfahren die Prävalenz von Thromben erfasst.

Tabelle VII: Beurteilung des Vorhofes mittels Bildgebung

Variable	Gesamtkohorte (n=1193)	Schlaganfall (n=44)	Kein Schlaganfall (n=1149)	p-Wert
CT				
Hypoattenuation (%)	124 (10,4%)	6 (13,6%)	118 (10,3%)	0,69
„Slow Flow“ (%)	82 (6,9%)	5 (11,4%)	77 (6,7%)	0,85
Quotient LAA Spitze: LAA Basis	0,96 [0,8; 1] (1157/1193)	0,99 [0,9;1] (43/44)	0,96 [0,9; 1] (1114/1149)	0,06
Quotient LAA Spitze: LA	0,96 [0,9; 1] (1157/1193)	0,98 [0,9; 1,1] (43/44)	0,96 [0,9; 1,1] (1114/1149)	0,06

Thrombus im LAA (CT) (%)	42 (3,53%)	1 (2,3%)	41 (3,6%)	1
TEE validiert (%)	336 (28,1%)	16/19 (84,2%)	320/349 (91,7%)	0,25
TEE				
Thrombus LAA TEE (%)	16/336 (4,8%)	0/19 (0%)	16/336 (4,8%)	1
LAA Fluss im TEE (ml)	21 [0; 40] (336/1193)	25 [0; 40] (19/44)	20,5 [0; 40] (317/1149)	0,17
Spontanecho LAA TEE (%)	85/336 (25,3%) (336/1193)	5/19 (26,3%)	80/317 (25,2%)	0,85
Schweregrad Dichte Spontanecho TEE: (%)	(336/1193)	(19/44)	(317/1149)	0,83
0	251 (74,7%)	14 (73,7%)	237 (74,8%)	
1	41 (12,2 %)	3 (15,8%)	38 (12%)	
2	13 (3,9%)	1 (5,3%)	12 (3,8%)	
3	18 (5,4 %)	0 (0%)	18 (5%)	
4	13 (3,9%)	1 (5,3%)	12 (3,8%)	
Thrombus LAA CT und TEE (%)	21/349 (6%)	0/19 (0%)	21/330 (6, 4%)	0,69

Die Werte sind als Anzahl (Prozent) oder Median [Interquartilsabstand] dargestellt.

CT = Computertomografie, HU= Hounsfield Units, LA = linker Vorhof („Left Atrium“), LAA = linkes Vorhofohr („Left Atrial Appendage“), TEE = Transösophageale Echokardiografie, 0 = kein Echo 1 = milder Kontrast 2 = mittlerer Kontrast 3 = starker Kontrast 4 = sehr starker Kontrast.

Wie bereits erwähnt, lag das Risiko, einen periprozeduralen Schlaganfall zu erleiden, in dieser Studie bei 3,7%. Bei 3,5% (42/1193) der Patienten des Gesamtkollektivs wurde präprozedural ein Thrombus im LAA mittels CT detektiert, bei 82 (6,9%) der Patienten fand sich im CT eine Dichteverminderung- ohne dass ein Thrombus vorlag - im LAA.

Auch bei nachgewiesenen Thromben im LAA fand sich keine signifikante Korrelation zu Schlaganfällen: 2,3% der Patienten mit CT-gesichertem Thrombus erlitten einen Schlaganfall ($p = 1$).

Bei 66,7% der Patienten der Gesamtkohorte fand sich eine hochsignifikante ($p < 0,001$) gemeinsame Prävalenz von Thromben in der computertomographischen und in der transösophagealen Untersuchung. Jedoch präsentierten sich „Slow Flow“ Gebiete zwischen den beiden Untersuchungsmethoden sehr heterogen: In der CT wurden Dichteverminderungen im LAA bei 6,9%, im TEE Spontanechokontaste bei 25,4% der Gesamtkohorte aufgefunden.

Es zeigte sich, dass bei Spontanechokontrasten im CT bei 11,3% der untersuchten 44 Patienten ein Schlaganfall auftrat, bei 26,4% der Patienten trat ein Schlaganfall bei „Slow Flow“ Messungen im TEE auf. Weder bei reduziertem Fluss in der CT ($p = 0,85$), noch in der TEE ($p = 1$) fand sich eine signifikante Korrelation zu Schlaganfällen.

5.4 Thromben im linken Vorhofohr

Von der Gesamtkohorte fand sich bei 42 Patienten ein manifester Thrombus. Hiervon erlitt eine Person einen Schlaganfall, was statistisch nicht signifikant war ($p = 1$). Abbildung XV zeigt den Zusammenhang von Thromben und Schlaganfällen auf.

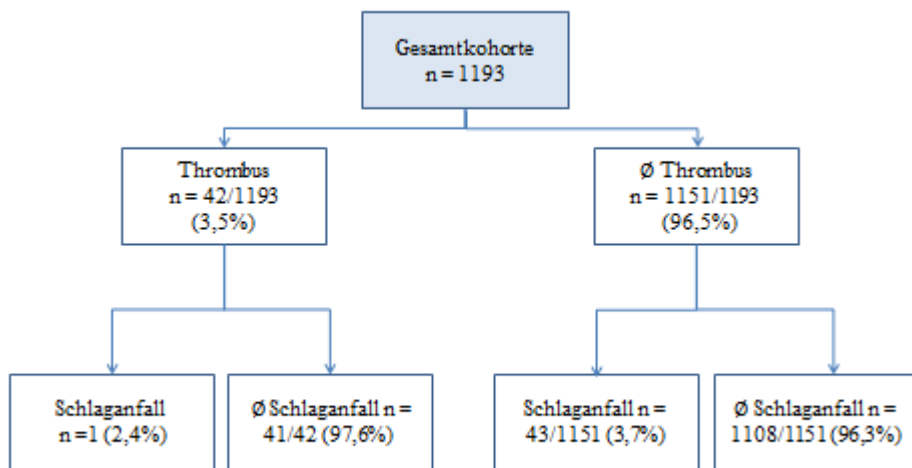


Abbildung XV: Thromben im LAA und Schlaganfälle

Ø = keine
(Quelle: Eigene Darstellung)

Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines LAA-Thrombus, welche mittels CT erfasst wurden, werden in Tabelle VIII dargestellt.

Tabelle VIII: Thromben im LAA

Variable	Gesamtkohorte (n=1193)	Thrombus CT (n=42)	Kein Thrombus CT (n=1151)	p- Wert
Alter (Jahre)	82,2 [79,1; 85,6]	82,2 [72,3; 84,4]	82,2 [79,1; 85,6]	0,97
DM	391 (32,7%)	10 (23,8%)	381 (33,1%)	0,56
Hypercholesterinämie	414 (34,7%)	12 (28,6%)	402 (34,9%)	0,29
KHK	696 (58,3%)	20 (47,6%)	676 (58,7%)	0,72
Art. HAT	1143 (95,7%)	39 (92,9%)	1104 (95,9%)	0,19
MI	151 (12,6%)	1 (2,4%)	150 (13%)	0,41
VHF	477 (39,9%)	41 (97,6%)	436 (37,9%)	<0,001
ACI Stenose	102 (8,5%)	2 (4,8%)	100 (8,7%)	0,22
Z.n. Schlaganfall	163 (13,7%)	10 (23,8%)	153 (13,3%)	0,07
pAVK	126 (10,4%)	8 (19%)	118 (10,3%)	
EuroSCORE I (%)	17,5 [11,4; 25,5]	20,3 [15,2; 30,4]	17,4 [11,3; 25,4]	0,96
STS Score (%)	4,7 [3,3; 6,9]	4,7 [3,5; 7,03]	4,7 [3,2; 6,9]	0,64
Agatston Score	2496 [1723,3; 3398,8]	2192,5 [1876,8; 3280,5] (40/42)	2504 [1714; 3405,3] (1136/1151)	0,62
Krankenhausmortalität	44 (3,7%)	2 (4,8%)	42 (3,6%)	0,23
30-T.-Mortalität	56 (4,7%)	2 (4,8%)	54 (4,7%)	0,3
1-J.-Mortalität	184 (15,4%)	10/41 (24,4%)	174/1078 (16,1%)	0,15
Embolisation	21 (1,8%)	0 (0%)	21 (1,8%)	0,22
Blutung	174/1191(14,6%)	3 (7,1%)	91 (7,9%)	0,98
Vask. Komplikation	213/1191 (17,9%)	2 (4,8%)	91 (7,9%)	0,22
De novo VHF	47/716 (6,6%)	2 (4,8%)	45 (3,9%)	0,50
Quotient Spitze LAA : Basis LAA	0,96 [0,8; 1] (1157/1193)	0,204 [0,2; 0,3]	0,97 [0,9; 1]	0,07
Quotient Spitze LAA : LA	0,96 [0,9; 1] (1157/1193)	0,219 [0,2; 0,3]	0,97 [0,9; 1,1]	0,001
Hypoattenuation	124 (10,4%)	42 (100%)	82 (7,1%)	<0,001
Thrombus LAA TEE	16/336 (4,8%)	16/24 (66,7%)	0 (0%)	<0,001
Spontanechokonstrast CT	82 (6,9%)	18/24 (75%)	66/343 (19,2%)	<0,001
Schlaganfall	44 (3,7%)	1 (2,4%)	43 (3,7%)	1

Die Werte sind als Anzahl (Prozent) oder Median [Interquartilsabstand] dargestellt.

ACI Stenose = Arteria Carotis Interna Stenose, Art. HT = arterielle Hypertonie, BMI = „Body Mass Index“, CT = Computertomografie, DM = Diabetes Mellitus Typ II, KHK = koronare Herzkrankheit, LA = linker Vorhof („Left Atrium“), LAA = Linkes Vorhofohr („Left Atrial Appendage“), MI = Myokardinfarkt, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, VHF = Vorhofflimmern.

Ersichtlich wird hierbei, dass die Vorerkrankung Vorhofflimmern zusammenhängend mit manifesten Thromben war. Auch, wie schon in Kapitel 1.1.2 bei den Messungen zur Hypoattenuation ersichtlich, zeigten sich die Dichteabschwächung, die Quotienten, die Hypoattenuation und die Spontanechokontaste im CT und TEE signifikant zusammenhängend mit der Thrombendetektion im CT. Ansonsten fanden sich keine Korrelationen zu Vorerkrankungen oder Variablen der Bildgebung.

5.5 Regressionsanalyse

Tabelle IX: Binäre logistische Regression – Ein-Jahres-Mortalität

Unabhängige Variable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Odds Ratio [95% Konfidenz Intervall]	p-Wert	Odds Ratio [95% Konfidenz Intervall]	p-Wert
Schlaganfall	3,7 [2,03; 6,84]	<0,001	4,2 [2,12; 8,23]	<0,001
Thrombus LAA	1,97 [0,99; 3,9]	0,05	1,05 [0,44; 2,48]	0,98
Hypoattenuation	2,12 [1,36; 3,3]	0,001	1,98 [1,11; 3,54]	0,02
VHF in Vorgeschichte	1,47 [1,07; 2,02]	0,02	1,29 [0,91; 1,83]	0,16
Vask. Komplikationen	0,72 [0,45; 1,15]	0,17		
Blutung	1,76 [0,96; 3,23]	<0,001	1,13 [0,62; 2,07]	0,69
ANV Stadium II und III	4,34 [2,41; 8,17]	<0,001	3,5 [1,73; 7,06]	<0,001
Paravalvuläre Lecks ab 2.°	1,5 [0,11; 0,38]	0,77		
Embolisation	0,48 [0,18; 1,25]	0,13		
KHK	1,22 [0,88; 1,7]	0,23		

ANV = Akutes Nierenversagen, KHK = Koronare Herzkrankheit, LAA = Linkes Vorhofohr („Left Atrial Appendage“), vask. Komplikation = vaskuläre Komplikation, VHF = Vorhofflimmern.

Tabelle IX zeigt, welche Variablen einen kausalen Zusammenhang mit der abhängigen Variable Ein-Jahres-Mortalität aufwiesen. Die univariate Analyse zeigt, dass Erkrankte mit Schlaganfall 30 Tage nach TAVI eine 3,7-mal höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres zu versterben, hatten. Auch Patienten, bei denen CT-morphologisch ein Thrombus im LAA oder eine Hypoattenuation nachgewiesen wurde, hatten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für postprozedurales Versterben oder Versterben innerhalb eines

Jahres. Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen und Komplikationen wiesen ebenfalls eine erhöhte Mortalität auf.

Die rechten Spalten zeigen Variablen, die gemeinsam in einer multivariaten Regressionsanalyse auf den Zusammenhang mit einer Ein-Jahres-Mortalität getestet wurden. Auch hier stehen sowohl Schlaganfall als auch Hypoattenuation im Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität. Allerdings konnte hier keine erhöhte Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres zu versterben, für Patienten mit Thromben im LAA ermittelt werden.

Tabelle X: Binäre logistische Regression – Major Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen postprozedural

Unabhängig e Variable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Odds Ratio [95% Konfidenz Intervall]	p-Wert	Odds Ratio [95% Konfidenz Intervall]	p-Wert
VHF in Vorgeschicht e	1,9 [0,99; 3,61]	0,05	2,1 [1,04; 4,22]	0,04
Hypoattenuat ion	0,83 [0,34; 1,98]	0,67	1,73 [0,66; 4,53]	0,26
Thrombus LAA	1,97 [0,27; 14,5]	0,51	0,45 [0,05; 4,12]	0,48
Vask. Komplikation en	0,16 [0,02; 1,45]	0,11		
ANV Stadium II und III	1,1 [0,25; 4,52]	0,93		
Paravalvuläre Lecks ab 2.°	0,67 [0,36; 1,25]	0,21		
Embolisation	7,9 [2,8; 22,7]	< 0,001	7,31 [2,54; 21,43]	< 0,001
Z.n. Apoplex	1,14 [0,48; 2,72]	0,77		
ACI Stenose	2,25 [0,54; 9,41]	0,27		
DM	2,23 [1,07; 4,64]	0,03	2,12 [1; 4,43]	0,05
Art. HAT	1,5 [0,46; 5,07]	0,5		
Hyperlipidäm ie	1,56 [0,88; 2,78]	0,13		
Calciumscore	1 [1,0; 1,0]	0,19		

ACI Stenose = Arteria Carotis Interna Stenose, Art. HT = arterielle Hypertonie, ANV = Akutes Nierenversagen, DM = Diabetes mellitus Typ II, KHK = Koronare Herzkrankheit, LAA = Linkes Vorhofohr („Left Atrial Appendage“), vask. Komplikation = vaskuläre Komplikation, VHF = Vorhofflimmern, Z.n. = Zustand nach.

Tabelle X zeigt, welche Variablen einen kausalen Zusammenhang mit der abhängigen Variable Schlaganfall innerhalb von 0-30 Tagen postprozedural haben. In der univariaten und in der multivariaten Analyse zeigten sich Vorerkrankungen, welche mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall assoziiert sind. Thromben im LAA und Hypoattenuation zeigten keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall auf, was sich mit den Ergebnissen der nicht-parametrischen Tests (s. Tabelle VI) deckt.

6 Diskussion

6.1 Die Prävalenz von Thromben und reduziertem Fluss im linken Vorhofohr

Mittels der bereits erstellten kardialen CT-Bilder der Patienten sollte retrospektiv ermittelt werden, wie hoch die Prävalenz von Thromben und reduziertem Fluss im linken Vorhofohr lag. Zudem wurde untersucht, inwiefern die Ergebnisse bezüglich reduzierter Flussgeschwindigkeit und Thromben aus CT und TEE miteinander korrelierten.

Die Prävalenz von Thromben lag in dieser Arbeit, ermittelt mittels CT, bei 3,5% und mittels TEE bei 4,8% der Gesamtkohorte. In einer Metaanalyse aus neun Studien mit 1646 Patienten von 2012 fanden sich Prävalenzen zwischen 0,6 und 20,6%. Alle Thromben wurden dort mittels CT detektiert. Hohe Prävalenzen zeigten sich insbesondere bei Studien mit geringeren Patientenzahlen zwischen 50 und 200 (Wu et al. 2012). Unsere Ergebnisse lagen im Bereich der angegebenen Prävalenzzahlen aus der Metaanalyse. Es ist jedoch anzumerken, dass die hier vorliegende Arbeit ein größeres Patientenkollektiv als die einzelnen Studien der Metaanalyse aufweist und daher als aussagekräftiger angesehen werden kann.

In der Literatur ist beschrieben, dass beide Formen der Bildgebung, CT und TEE, in der Lage sind, das LAA im Hinblick auf Größe, Form, Flussgeschwindigkeit und Inhalt gut darzustellen. Nichtsdestotrotz sind auch Unterschiede beschrieben (Al-Saady et al. 1999, Di Biase et al. 2012). In der hier vorliegenden Arbeit zeigten sich einige Gemeinsamkeiten, aber auch Differenzen der Bildgebungsmethoden.

CT und TEE zeigten eine hochsignifikante gemeinsame Prävalenz zu Thromben im LAA. Die Konkordanz beider Methoden zur Detektion, die sich in der vorliegenden Arbeit zeigte, deckt sich mit den Angaben aus der Literatur (Di Biase et al. 2012; Hur et al. 2009; Wu et al. 2012;). Daher ließ sich mit dieser Studie bestätigen, dass beide Untersuchungen zur Detektion von Thromben geeignet sind.

Allerdings präsentierten sich die Prävalenzen von „Slow Flow“ Gebieten bzw. spontanem Echokontrast sehr heterogen zwischen den beiden Untersuchungsmethoden. In dieser Studie zeigten sich Spontanechokontaste in der CT bei 6,9% und in der TEE bei 30,5% des Gesamtkollektivs. In der Literatur ist beschrieben, dass es schwierig sein

kann, Thromben von Spontanechokontrasten in der CT zu unterscheiden (Choi et al. 2013; Di Biase et al. 2012).

Diese Diskordanz wirft die Frage auf, welche Bildgebung zuverlässigere Angaben zu Echokontrasten und Thromben machen kann und wo die Gründe für die Unterschiede liegen.

Das Vorhandensein eines Thrombus in der TEE wird auch mit einem geringeren Fluss im LAA assoziiert. Von Choi, Homsí und Hur et al. wurden im Zusammenhang mit „Slow Flow“ in der CT eine Besonderheit beschrieben: „Slow Flow“ liegt demnach in der CT vor, wenn sich der Defekt nur in der Frühphasen- , nicht jedoch in der Spätphasen CT zeigt (Choi et al. 2013; Homsí et al. 2016; Hur et al. 2012). Frühphasenbilder entstanden in einer Studie, zu der hier Bezug genommen wird, 6 Sekunden nach i.v. Kontrastmittelgabe, die Spätphasenaufnahme begann 30 Sekunden später. Es wurden zweiphasige CT Bilder erstellt, um intrakardiale Thromben von „Slow Flow“ besser abgrenzen zu können (Hur et al. 2012). Der Thrombus, der sich in der CT meist als runder bis ovaler Füllungsdefekt zeigt, ist in allen Phasen der CT (Früh- und Spätphase) zu sehen. Liegt nur eine verringerte Flussgeschwindigkeit vor, ist der Defekt im Spätphasen CT Bild nicht mehr oder abgeschwächer zu sehen (Choi et al. 2013; Homsí et al. 2016; Hur et al. 2012).

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit und eine mögliche Erklärung für die uneinheitlichen Ergebnisse sind, dass nur einphasige CT Bilder verfügbar waren. Es fanden sich deutlich weniger Gebiete mit reduzierter Flussgeschwindigkeit in der CT als in der Messung mittels TEE. Die einphasige CT wurde nur in der arteriellen Frühphase erstellt, somit könnten einige „Slow Flow“ Gebiete noch nicht sichtbar sein. Die Untersuchung mittels TEE unterliegt jedoch keinen einzelnen Phasen und es ist somit möglich, dass hier die „Slow Flow“ Gebiete sensitiver detektiert werden. Auch die Möglichkeit, dass falsch positive Befunde im Hinblick auf Thromben entstanden, besteht. Jedoch waren die meisten Befunde, die in der CT als Thrombus gewertet wurden, auch in der TEE als Thrombus beschrieben. Demnach ist es wahrscheinlich, dass auch durch die einphasige CT dennoch eine ausreichende Sensitivität, was die Detektion von Thromben angeht, gewährleistet ist. Bei nicht eindeutigen Befunden kann es jedoch notwendig sein, zur klaren Differenzierung eine zweiphasige CT oder eine TEE durchzuführen.

Es lässt sich somit ableiten, dass die TEE der einphasigen CT Untersuchung, was die Detektion von „Slow Flow“ angeht, überlegen ist. Dies deckt sich auch mit den Angaben der Literatur (Hur et al. 2009) und konnte somit in dieser Arbeit bestätigt werden.

Es stellt sich allerdings die Frage, ob Spontanechokontaste eine Relevanz zur Planung von TAVI haben – „Slow Flow“ gilt als eine Art „Vorbote“ für Thromben und kann daher ein erster Nachweis für eine beginnende Thrombenbildung und die nachfolgenden möglichen Komplikationen sein (Al-Saady et al. 1999; Camm et al. 2010).

Bei Spontanechokontasten in der CT trat bei 11,4% (5/44) der Patienten, bei „Slow Flow“ im TEE bei 26,3% der Patienten ein Schlaganfall auf. Diese auf den ersten Blick relativ hoch scheinenden Zahlen zeigten sich in der statistischen Auswertung allerdings nicht signifikant korrelierend mit einem Apoplex. Zudem sind Spontanechokontaste zwar mit einem erhöhten Risiko, einen Thrombus zu bilden, aber nicht mit einer erhöhten Schlaganfallrate in Zusammenhang gebracht worden (Han et al. 2007; Hur et al. 2009). Es lässt sich aus den Ergebnissen dieser Studie und aus den Ergebnissen der Literatur folgern, dass Spontanechokontaste keinen sicheren Hinweis auf einen drohenden Apoplex geben und vorerst bei der Bildauswertung vernachlässigt werden können. Jedoch sollte bei Patienten mit Spontanechokontasten und weiteren Risikofaktoren darauf geachtet werden – eventuell mittels TEE -, ob sich Thromben bilden, um gegebenenfalls mittels Antikoagulation intervenieren zu können.

Soll also untersucht werden, ob es bei den jeweiligen Patienten möglicherweise zur Thrombenbildung kommt, zeigte sich die TEE Untersuchung der einphasigen CT Untersuchung überlegen. Die aktuelle Studienlage lässt jedoch darauf schließen, dass eine zweiphasige CT Untersuchung für den Nachweis von „Slow Flow“ im LAA gleichwertig zur TEE sein kann (Choi et al. 2013; Homsy et al. 2016; Hur et al. 2012). Ob die Detektion von „Slow Flow“ allerdings für die Praxis nützlich ist, ist fraglich, da sich in dieser Arbeit keine Korrelationen zu Schlaganfällen oder zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität feststellen ließen. Auch ist in der Literatur nur für manifeste Thromben ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle beschrieben (Niesten et al. 2014). Weitere Studien könnten Aufschluss darüber geben, ob der reduzierten Flussgeschwindigkeit größere Beachtung geschenkt werden sollte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass man die kardiale Computertomografie anhand der Angaben in der Literatur und anhand der Ergebnisse dieser Arbeit als ebenbürtige Methode, einen kardialen Thrombus zu detektieren, bewerten kann. Die relativ invasive, für Patienten oft unangenehme TEE (Hur et al. 2012) kann somit umgangen werden. Auch ein einphasiges CT Bild kann ausreichend sein, einen Thrombus zu detektieren.

„Slow Flow“ Gebiete, die auf eine beginnende Thrombenbildung hinweisen können, können mit einer einphasigen CT womöglich nicht ausreichend gut detektiert werden. Für die klinische Anwendung und Planung einer TAVI ist es allerdings nicht vonnöten, „Slow Flow“ überhaupt zu detektieren, da sich in dieser Arbeit keine Korrelation mit Komorbiditäten und Mortalität zeigte. Um Spontanechokontaste genauer beurteilen zu können oder um unklare Befunde besser zu differenzieren können, muss entweder eine zweiphasige CT oder eine TEE erfolgen.

6.2 Das Risiko für einen periprozeduralen Schlaganfall

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit ist, ob vermehrter Echokontrast oder manifeste Thromben mit einer erhöhten Prävalenz von Schlaganfällen korrelieren und wie hoch das Risiko, einen periprozeduralen Apoplex während bzw. nach einer TAVI zu erleiden, liegt.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein signifikant erhöhtes Risiko für einen peri- oder postprozeduralen Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur. Auch bei eindeutig diagnostizierten Thromben im LAA fand sich kein relevanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Schlaganfällen.

Aus der Literatur ist hingegen bekannt, dass Patienten mit Thromben im LAA generell ein erhöhtes Risiko haben, einen Schlaganfall zu erleiden (Han et al. 2007). Auch TAVI ist mit einem im Vergleich zur konventionellen Operation erhöhtem Risiko eines Schlaganfalls assoziiert. Es finden sich hier zwar uneinheitliche Zahlen, jedoch auch eindeutige Zusammenhänge zwischen TAVI und dem Auftreten von ischämischen Schlaganfällen kardialer Genese. Hierbei werden unterschiedliche Prävalenzen im Bereich von 1,5-6% innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur angegeben (Gilard M. et al. 2012; Holmes et al. 2015; Khatri et al. 2013; Leon et al. 2010; Popma et al. 2014). Eine aktuellere Studie konnte mit einer Prävalenz von 0,6% im Vergleich zu 2,4% bei

der Operation allerdings eine geringere Prävalenz für einen mit TAVI assoziierten Schlaganfall feststellen (Mack et al. 2019).

In der vorliegenden Arbeit lag die Prävalenz für Schlaganfälle bei 3,7%, ($n = 44$), was sich zwar zunächst mit den Angaben aus der Literatur deckt, jedoch geben einzelne, aktuellere Studien Prävalenzen von unter 2% an (Holmes et al. 2015; Mack et al. 2019; Popma et al. 2014). Es zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von Schlaganfällen und stattgehabter TAVI. In der Literatur sind jedoch Korrelationen zwischen TAVI und Schlaganfällen beschrieben (Gilard M. et al. 2012; Khatri et al. 2013; Leon et al. 2010). TAVI-assoziierte Schlaganfälle traten in der vorliegenden Arbeit prozedural gesehen seltener auf als in älteren Studien, allerdings etwas häufiger als in neueren Arbeiten. Hierfür könnte es verschiedene Gründe geben:

Die Klinik, an der diese Studie durchgeführt wurde, ist ein hochspezialisiertes Zentrum für TAVI. Der große Erfahrungsschatz könnte, durch kürzere Prozeduren, weniger Manipulation im Bereich des Aortenbogens und einem erfahrenen „Heart Team“, das Auftreten von Komplikationen verringert haben.

Man könnte argumentieren, dass eine Vorselektion der Patienten stattgefunden hat, die dazu führte, dass nur weniger morbid Erkrankte der Intervention unterzogen wurden. Ein Blick auf das Patientenkollektiv widerlegt diese Vermutung allerdings- der älteste Patient hatte zum Zeitpunkt der Behandlung ein Alter von 98 Jahren und der Median liegt bei 82,2 Jahren in der Gesamtkohorte. Ein höheres Alter ist nicht zwingend mit mehr Komorbiditäten vergesellschaftet, jedoch ist aus den Basisparametern ersichtlich, dass die Patienten diverse Vorerkrankungen aufweisen. Ferner ist die TAVI nach wie vor, auch in hochspezialisierten Kliniken, eine Prozedur, die vorrangig bei Hochrisikopatienten durchgeführt wird (Leon et al. 2010).

Das Ein-Jahres-Risiko, einen Schlaganfall zu entwickeln, ist in dieser Studie nicht untersucht worden. In früheren Studien zeigten sich höhere Prävalenzzahlen für Schlaganfälle von 3,5-7,8% innerhalb eines Jahres (Généreux et al. 2012; Khatri et al. 2013). Dies wurde bei uns nicht untersucht und könnte ein Ausgangspunkt für weitere Studien sein, eventuell ließe sich dann auch bei diesem Patientenkollektiv eine höhere Anzahl an späten Schlaganfällen feststellen.

Ferner besteht die Möglichkeit, dass nicht alle Schlaganfälle ausreichend detektiert wurden. Ein Schlaganfall wird häufig nur klinisch diagnostiziert und berücksichtigt nach AHA und ASA nicht immer alle Aspekte. Nach der aktuellen Definition liegt ein Schlaganfall vor, wenn pathologische oder bildgebende objektive Befunde bestehen oder neurologische Symptome 24 Stunden bzw. bis zum Tode bestehen. Im klinischen Alltag werden oft nur klinisch manifeste Schlaganfälle mit eindeutigen neurologischen Symptomen als solche erkannt, „stille“ Infarkte werden oft nicht berücksichtigt (Sacco et al. 2013). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde nur eine Bildgebung bei den Patienten veranlasst, die eindeutige neurologische Symptome zeigten. Ein systematisches Screening durch einen Neurologen wurde nicht vorgenommen. Eventuell wurden einige Schlaganfälle innerhalb von 30 Tagen nicht erkannt. Zudem fehlen Langzeitdaten zu Schlaganfällen, die 30 Tage postprozedural auftraten. In Zukunft könnte dieses Problem minimiert werden, indem die Definition der AHA/ ASA stärker berücksichtigt wird. Geschultes Personal und erfahrene Neurologen könnten besser dazu in der Lage sein, auch „stille“ Schlaganfälle ausfindig zu machen und adäquat zu behandeln. Auch in den oben genannten Studien, in denen geringe Prävalenzzahlen von teilweise unter 2% für Schlaganfälle auftraten (Holmes et al. 2015; Popma et al. 2014), wurden nur klinisch stark manifeste Schlaganfälle als relevant beurteilt. Möglicherweise liegen die exakten Prävalenzen nach einem Apoplex höher.

Dies wird auch durch die These von Lansky et al. untermauert: 2016 zeigten sie, dass 22,6% ihrer Patienten nach einer TAVI nach der NIHSS Skala einen Schlaganfall erlitten – in der MRT des Gehirns waren allerdings bei 94% der Patienten Läsionen auszumachen. Diese Läsionen schlossen apoplektische Läsionen ein, konnten aber auch durch andere Gründe, wie beispielsweise Luftembolien oder Blutdruckabfall, bedingt gewesen sein (Lansky et al. 2016). Dennoch blieben einige Schlaganfälle klinisch unentdeckt, dies könnte auch in dieser und auch anderen Studien möglicherweise geschehen sein. Ob ein Schlaganfall, der klinisch nicht manifest ist, allerdings überhaupt relevant für die Betroffenen ist, ist fragwürdig und kann nur mit langfristig ausgelegten Studien beantwortet werden.

Thromben unterliegen einem ständigen dynamischen Prozess von Aufbau und Lyse. Es ist möglich, dass Thromben innerhalb von vier Wochen unter Behandlung mittels Antikoagulation verschwinden können (Al-Saady et al. 1999; Niesten et al. 2014).

Zudem ist beschrieben, dass gerade kardiale Thromben einen großen Anteil roter Blutzellen haben. Oft führen frische Anteile von Thromben, die sich an einen alten, schon bestehenden Thrombus anheften, zu einem Gefäßverschluss oder einem thromboembolischen Ereignis (Niessen et al. 2014).

Unter Umständen war in diesem Patientenkollektiv, welches teilweise aufgrund von Vorerkrankungen wie beispielsweise Vorhofflimmern oder schon vor der Studie detektierten Thromben unter Antikoagulation stand, der „frische“ Thrombenanteil verringert, sodass es nicht zu apoplektischen Ereignissen kam. In nachfolgenden Studien könnte untersucht werden, inwiefern das Antikoagulationsregime Einfluss auf das Schlaganfallrisiko speziell in Bezug auf TAVI nehmen kann.

Anhand dieser Arbeit wurde nachgewiesen, dass das Risiko für einen Schlaganfall auch dann nicht erhöht war, wenn Thromben im LAA eindeutig nachgewiesen waren. Diese Arbeit zeigte eine hohe Sensitivität der CT was die Detektion von Thromben anging. Es wurde keine Korrelation zwischen Thromben und Schlaganfall oder einer erhöhten Mortalität festgestellt. Auch die Regressionsanalyse gab keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall bei Patienten mit Thromben im LAA an. Thromben sind allerdings in der Literatur mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert (Hur et al. 2009). Ob Patienten mit Thromben im LAA ohne thromboembolische Ereignisse auch eine erhöhte Mortalität aufweisen, ist weitestgehend noch nicht untersucht. Für die Praxis lässt sich hier sagen, dass auch Patienten mit nachgewiesenem Thrombus im LAA nicht von einer TAVI ausgeschlossen werden müssen. Womöglich können demnach mehr Erkrankte von einer minimalinvasiven Behandlung profitieren, die sonst nur operativ oder unzureichend symptomatisch hätten behandelt werden können.

6.3 Hypoattenuation

Es konnte gezeigt werden, dass eine Röntgendichteabschwächung im CT korrelierend mit einem thrombotischen Geschehen war: Eine Hypoattenuation bezeichnet allgemein eine Dichteverringering, in dieser Arbeit ist eine verringerte Dichte des gesamten LAAs im Vergleich zur Dichte des restlichen Herzens gemeint (Choi et al. 2013). Die Hypoattenuation, die sich mittels CT detektieren lässt, zeigte eine hochsignifikante Korrelation zu „Slow Flow“ Gebieten in CT und TEE.

Doch nicht nur Spontanechokontaste präsentierten einen Zusammenhang, auch bei sicher diagnostizierten Thromben in der CT sowohl als auch in der TEE fanden sich enge Zusammenhänge mit der Hypoattenuation. Dennoch zeigte sich die Hypoattenuation nicht korrelierend zu Schlaganfällen.

Hier könnte die gleiche Problematik wie schon in Kapitel 6.2 beschrieben bestehen. Da Schlaganfälle nicht immer durch die Leitsymptome Hemiparese, Sprach- und/ oder Sprechstörungen auffallen und sich klinisch sehr unterschiedlich manifestieren können, wird angenommen, dass die Dunkelziffer an Schlaganfällen nach kardiovaskulären Prozeduren – zu der auch TAVI gehört- weitaus höher ist (Lansky et al. 2016). Oft wird nur der klinisch stark manifeste Apoplex als solcher erfasst; eine große neurologische Bandbreite an Symptomen oder sogar das Fehlen solcher kann die Diagnostik erschweren (Lansky et al. 2016; Mack 2015; McKhann et al. 2006). Möglicherweise lag in dieser Problematik der Grund, wieso sich bei der Hypoattenuation – und den damit verbundenen Füllungsdefekten – keine Korrelation zu Schlaganfällen feststellen ließ. Da diese Annahme bislang allerdings, auch aufgrund mangelnder Hintergrundliteratur, nicht nachgewiesen ist, sind weitere Untersuchungen zum Zusammenhang von Schlaganfällen und Hypoattenuation erforderlich.

6.4 Mortalität und Morbidität

6.4.1 Die Vorhersagekraft für Mortalität und Morbidität

Die Mortalität wurde in dieser Arbeit beurteilt als Krankenhausmortalität, 30-Tages-Mortalität und Ein-Jahres-Mortalität.

Die Krankenhausmortalität lag in dieser Studie für die Gesamtkohorte bei 3,7%, die 30-Tages-Mortalität bei 4,7% und die Ein-Jahres-Mortalität bei 15,4%. Bei 1123 (=94,13%) Patienten der Gesamtkohorte von 1193 Patienten wurde die Ein-Jahres-Mortalität bestimmt.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Mortalität, insgesamt sind aber sinkende Mortalitätsraten zu verzeichnen. Lag die Mortalität 2010 noch bei 5-10% bzw. bei 25-30,7% nach einem Jahr (Iung et al. 2014; Leon et al. 2010), so fanden sich 2012 Zahlen von 8,1% für die frühe und 20,8% für die Ein-Jahres-Mortalität (Khatri et al. 2013). Eine Studie von 2015 gibt eine Krankenhausmortalität von 5,2% an, Tendenz

sinkend (Walther et al. 2015), für die 30-Tages-Mortalität werden Zahlen von 5,8% angegeben (Hermiller et al. 2016; Popma et al. 2014).

Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen in Bezug auf die Gesamtkohorte überwiegend den Angaben aus der Literatur. Die Krankenhaus-, die 30-Tages- und auch die Ein-Jahres-Mortalität waren in dieser Studie geringer als im Durchschnitt in der Literatur bisher angegeben.

Es sind verschiedene Risikofaktoren bekannt, die mit einer höheren Mortalität einhergehen können. Dazu zählen hohes Alter ab 90 Jahren, erhöhter BMI ab 30 kg/m², NYHA IV Gruppierung, pulmonale Hypertonie, kritischer hämodynamischer Status, pulmonale Ödeme, respiratorische Insuffizienz, Dialysepflichtigkeit und transapikaler Zugangsweg (Jung et al. 2014). Unser Patientenkollektiv weist nicht übermäßig viele Patienten mit diesen Merkmalen auf, transapikale Zugangswege wurden aus der Studie ausgeschlossen, was eine Erklärung für die geringeren Sterblichkeitsraten sein könnte. Auch handelt es sich bei der Klinik, in der die TAVIs durchgeführt wurden, um ein hochspezialisiertes Zentrum, was auf eine langjährige Erfahrung im Bereich der TAVI mit erfahrenen Ärzten zurückgreifen kann. Durch verbesserte Systeme und mehr Erfahrung können auch bei Hochrisikopatienten sinkende Mortalitäten erreicht werden (Walther et al. 2015), was wir mit der vorliegenden Arbeit bestätigen konnten. Aktuellere Studien untermauerten ebenfalls die sinkenden Mortalitätsraten (Mack et al. 2019; Popma et al. 2019).

6.4.2 Hypoattenuation und Mortalität

Es zeigte sich ein statistisch stark signifikanter Zusammenhang zwischen der Hypoattenuation und der Ein-Jahres-Mortalität. Patienten, die im kardialen CT Bild eine Hypoattenuation vorwiesen, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko, innerhalb eines Jahres postprozedural zu versterben. Auch in der univariaten Regressionsanalyse war die Hypoattenuation mit einem 2,12-mal höherem Risiko für ein Versterben innerhalb eines Jahres assoziiert. In der multivariaten Analyse war das Risiko zwar mit einem 1,98-mal so hohem Risiko zwar geringer, aber dennoch statistisch signifikant.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen kardialen Thromben und einer erhöhten Mortalität fand sich in den ersten Testungen nicht. In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich ein 1,97-mal höheres Risiko, innerhalb eines Jahres zu

sterben, in einer multivariaten Regressionsanalyse mit mehreren Kovariaten konnte keine signifikante Risikoerhöhung ermittelt werden. Es ist möglich, dass die Hypoattenuation, die nicht zwingend einen Thrombus als Ursache haben muss (Hur et al. 2009; Kim et al. 2010), als ein gesonderter Risikoparameter für die Mortalität betrachtet werden kann.

Auch Schlaganfälle korrelierten stark mit der Ein-Jahres-Mortalität. Es fand sich ein 3,7-mal bzw. 4,2-mal höheres Risiko (univariate bzw. multivariate Analyse), nach einem Schlaganfall nach 0-30 Tagen postprozedural innerhalb von einem Jahr zu versterben. Da die Schlaganfälle stark mit der Mortalität korrelierten, besteht hier ein möglicher Zusammenhang. Zwar korrelierten Schlaganfall und Hypoattenuation nicht direkt miteinander, allerdings zeigten beide Variablen jeweils eine starke Korrelation zur Mortalität. Angaben aus der Literatur, inwiefern die Hypoattenuation mit der Mortalität korreliert, sind zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit noch nicht vorhanden. Diese Arbeit könnte aber Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen sein. Weitere Studien könnten zeigen, ob die Hypoattenuation auch Aussagen über eine mögliche Morbidität treffen kann. Auch hier bleibt offen, ob möglicherweise nicht alle Schlaganfälle erkannt wurden und daher keine Korrelation zwischen Schlaganfall und Hypoattenuation festzustellen war.

Es findet sich darüber hinaus ein enger Zusammenhang zwischen Hypoattenuation und dem EuroSCORE, der in der Lage ist, die 30-Tages-Mortalität nach einer herzchirurgischen Maßnahme abzuschätzen (Nashef et al. 1999).

Vor dieser Studie wurde kein Zusammenhang zwischen Hypoattenuation und den hier untersuchten Scores untersucht. Allerdings ist bekannt, dass die ursprüngliche Version des EuroSCOREs, mit der in dieser Studie gearbeitet wurde, das periprozedurale Risiko für die Mortalität im Zusammenhang mit TAVIs stark überschätzt (Stähli et al. 2013). Bei dem STS Score, der sich als guter Prädiktor für die Langzeitergebnisse was Mortalität und Morbidität nach einer TAVI betrifft bewährt hat (Hemmann et al. 2013), fand sich keine Korrelation zur Hypoattenuation. Der ursprüngliche EuroSCORE erwies sich weder in der Literatur (Stähli et al. 2013) noch in dieser Arbeit als geeigneter Prädiktor für die postprozedurale Mortalität nach TAVI. Somit kann der hier erkannte Zusammenhang zwischen Hypoattenuation und EuroSCORE vernachlässigt werden.

Weitere Untersuchungen zu den Zusammenhängen sollten mit dem aktuelleren EuroSCORE II folgen.

6.4.3 Mortalität und Schlaganfälle

Obwohl die Gesamtmortalität in der vorliegenden Arbeit relativ gering war, fand sich eine signifikante Korrelation zwischen Schlaganfällen und der Krankenhausmortalität. Auch die 30-Tages-Mortalität zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang zu Schlaganfallpatienten. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass die Patienten, die im Krankenhaus verstarben, in dieser Arbeit auch zu der Gruppe gehörten, die innerhalb von 30 Tagen verstarben.

Die Mortalität nach einem Jahr präsentierte sich ebenfalls hochsignifikant korrelierend zu Schlaganfällen. Auch hier zählen die Patienten, die bereits der Gruppe der Krankenhaus- und 30-Tages-Mortalität angehörten, zu der Gruppe der Ein-Jahres-Mortalität. Knapp die Hälfte (45,2%) der Patienten, die einen Schlaganfall innerhalb von 0-30 Tagen während beziehungsweise nach der Prozedur erlitten, verstarben auch innerhalb eines Jahres. Für die Kohorte dieser Arbeit bedeutet das, dass es zwar unwahrscheinlich war, einen klinisch manifesten Schlaganfall während einer TAVI zu erleiden; trat dieser Fall jedoch ein, war das Risiko sehr hoch für die Betroffenen, innerhalb eines Jahres zu versterben.

Bekannt ist, dass ein Apoplex mit einer hohen Mortalität einhergehen kann. Auch wenn sich die Mortalität in den letzten Jahren, nicht zuletzt wegen des immer flächendeckenderen Ausbaus von Stroke Units, verringert hat, ist ein Schlaganfall ungeachtet dessen eine Erkrankung, die in Deutschland mit Krankenhausmortalitäten von 9,8 bis 12,7% einhergeht (Nimptsch and Mansky 2014).

Diese Zahlen liegen in der vorliegenden Arbeit höher, 15,9% der Patienten mit einem Schlaganfall verstarben noch im Krankenhaus, für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität dominierten diese Zahlen mit 27,3% und 45,2% sogar noch mehr.

Daten zur Mortalität bei Schlaganfällen in der Literatur beziehen sich hier allerdings auf Patienten, die einen Apoplex ohne vorangehende Prozedur erlitten haben. Es besteht die Annahme, dass Patienten bei einem peri- oder postprozeduralen Schlaganfall häufiger verstarben als Schlaganfallpatienten ohne TAVI. Gegen diese Hypothese spricht, dass Schlaganfälle und TAVI in der vorliegenden Arbeit nicht korrelierten und das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, nicht erhöht war. Daher kann man annehmen, dass die

Mortalität bei Patienten – auch aufgrund weiterer Vorerkrankungen- nach Intervention erhöht ist im Vergleich zu Patienten mit isolierten Schlaganfällen ohne vorangegangene Prozedur.

Grundsätzlich lässt sich hierzu sagen, dass die Mortalität einerseits sinkt und auch das Risiko, einen Schlaganfall während einer TAVI zu erleiden, als gering einzustufen ist. Andererseits aber ist der Apoplex, als eingetretenes Ereignis, mit einer deutlich höheren kurzfristigen als auch langfristigen Mortalität vergesellschaftet.

7 Schlussfolgerung

Die initial formulierten Ziele und Fragestellungen dieser Arbeit konnten beantwortet und behandelt werden. Dies verdeutlicht die nachfolgende Aufstellung der Erkenntnisse.

1. Die retrospektive Analyse der CT Bilder ergab, dass die kardiale Computertomografie in der Lage ist, kardiale Thromben zu detektieren, dies kann sie ebenso zuverlässig wie die TEE. „Slow Flow“ Gebiete werden nicht ausreichend gut detektiert, was in der Praxis jedoch keine große Relevanz hat. Der diagnostische Stellenwert der präprozeduralen CT hat sich als hoch erwiesen, die CT ist eine gute Alternative zur invasiveren TEE.
2. Thromben und auch spontane Echokontaste korrelierten in diesem Patientenkollektiv nicht mit einem Schlaganfall. Patienten mit Vorhofflimmern wiesen signifikant häufiger kardiale Thromben auf, jedoch war Vorhofflimmern nicht statistisch signifikant mit Schlaganfällen assoziiert.
3. Das Risiko, einen periprozeduralen Schlaganfall bis zu 30 Tage nach der Prozedur zu erleiden, war in diesem Patientenkollektiv nicht signifikant erhöht.
4. Die Mortalität war bei Patienten, die einen Apoplex erlitten, signifikant erhöht.
5. Die Ein-Jahres-Mortalität war bei Patienten mit Hypoattenuation signifikant erhöht. Ein möglicher Grund hierfür könnten unentdeckte Schlaganfälle sein.

Somit kann man mit dem anfangs genannten Zitat von Georg Christoph Lichtenberg, „Die Medizin sollte nicht nur dem Leben Jahre geben, sondern auch den Jahren Leben“, folgendes Fazit ziehen: Die Transkatheter Aortenklappenimplantation ist in der Lage, die häufig zunächst unentdeckt bleibende, aber dennoch mit einer hohen Mortalität belastete Aortenklappenstenose gut zu therapieren. Die Annahme, dass CT und TEE in der diagnostischen Wertigkeit von Thromben ebenbürtig sind, hat sich mit unserer Beobachtung bestätigt. Die Annahme eines erhöhten Risikos für einen periprozeduralen Schlaganfall während einer TAVI ließ sich hier nicht verifizieren- auch nicht bei Patienten, die einen Thrombus im LAA vorwiesen.

Selbst bei Patienten, bei denen eine Operation aufgrund hoher Risiken nicht möglich ist, gibt es, neben der unzureichenden konservativen Therapie, eine Methode, die mit sehr guten Ergebnissen und geringen Risiken behandeln kann. Es ist mit der stetigen Weiterentwicklung der Medizin möglich, die Überlebenszeit der Patienten zu

verlängern und somit dem Leben Jahre zu geben. Doch auch den Jahren kann Leben gegeben werden, indem Symptome wie Dyspnoe, Synkopen oder Schwindel risikoarm mittels TAVI gelindert oder vollständig genommen werden.

8 Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert; neben einer offenen Herzoperation ist die Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) eine relativ neue Möglichkeit, diese zu therapieren. Obgleich die TAVI eine minimalinvasive Prozedur ist, die vornehmlich bei Hochrisikopatienten angewendet wird, wurde sie unter anderem mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle in Zusammenhang gebracht. Das Risiko, peri- oder postprozedural einen Schlaganfall zu erleiden, sollte retrospektiv ermittelt werden.

Ein weiterer Risikofaktor für Schlaganfälle können Thromben im linken Vorhofohr (LAA) sein, diese können beispielsweise mittels Computertomografie (CT) morphologisch gut dargestellt werden. Allerdings ist der Stellenwert der CT zum Nachweis von Thromben im LAA noch nicht hinreichend, gerade auch im Zusammenhang mit TAVI, geklärt.

Durch eine retrospektive Analyse von CT Bilddaten ist es möglich, die Prävalenz von Thromben im LAA sowie die Kontrastmitteldichte an verschiedenen Stellen des LAA als Korrelat für die Flussgeschwindigkeit zu bestimmen. Als etablierte Referenzmethode wurde die transösophageale Echokardiografie (TEE) herangezogen, die bei etwa einem Drittel der Patienten dieser Studie angewandt wurde.

Es wurden die Daten von 1193 Patienten, die zwischen dem 13.01.2011 und dem 06.04.2017 in der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim eine TAVI erhielten und von denen ein kardiales CT Bild erstellt wurde, retrospektiv analysiert.

Das untersuchte Patientenkollektiv beinhaltete 47 bis 98 Jahre alte Patienten mit einem Median von 82,2 und einem Mittelwert von 81,9 Jahren. Von diesem Kollektiv waren 58,8% (698/1193) weiblich und 41,2% (495/1193) männlich.

Das Risiko, einen periprozeduralen Schlaganfall zu erleiden, lag in dieser Studie bei 3,7% (44/1193). Es zeigte sich keine ($p = 0,68$) signifikante Risikoerhöhung bei diesem Patientenkollektiv, einen peri- oder postprozeduralen Schlaganfall zu erleiden.

Bei 3,5% (42/1193) der Patienten des Gesamtkollektivs wurde ein Thrombus im LAA mittels CT detektiert, bei 6,9% (82/1193) der Patienten fand sich in der CT ein Spontanechokontrast im LAA; Thromben zeigten sich nicht signifikant korrelierend zu Schlaganfällen. Es zeigte sich, dass TEE und CT korrelierende Ergebnisse ($p \leq 0,001$),

was Thromben im LAA (1,3%, = 16/368) betraf, aufzeigen konnten, „Slow Flow“ Gebiete allerdings zeigten sich zwischen den beiden Methoden als sehr heterogen. Hypoattenuation korrelierte zwar nicht mit Schlaganfällen, aber mit einer erhöhten Ein-Jahres-Mortalität.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine CT im Vergleich zur TEE eine ebenso gute Darstellung des LAA in Bezug auf Thromben ermöglicht, Unterschiede zeigten sich in der Prävalenz von „Slow Flow“ Gebieten. Thromben und spontane Echokontraste korrelierten in diesem Patientenkollektiv nicht mit einem Schlaganfall. Das Risiko, einen Schlaganfall bis zu 30 Tage nach der Prozedur zu erleiden war in dieser Arbeit nicht signifikant erhöht, trat jedoch ein Apoplex auf, war bei diesen Patienten die Mortalität signifikant erhöht. Die Ein-Jahres-Mortalität war bei Patienten mit Hypoattenuation signifikant erhöht. Ein möglicher Grund hierfür könnten unentdeckte Schlaganfälle sein.

9 Summary

Aortic valve stenosis is associated with high mortality and morbidity; in addition to open heart surgery, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a relatively new treatment option. Although TAVI is a minimally invasive procedure mainly used for high-risk patients, it has been associated with an increased risk of stroke. The risk of suffering a stroke peri- or postprocedural was determined retrospectively.

Another risk factor for strokes can be thrombi in the left atrial appendage (LAA), which can be well visualized using computer tomography (CT). However, the significance of CT imaging for the detection of thrombi in the LAA is not yet sufficiently clarified, especially in connection with TAVI. By a retrospective analysis of CT image data it is possible to determine the prevalence of thrombi in the LAA as well as the contrast density at different sites of the LAA as a correlate for the flow velocity. The established reference method was transesophageal echocardiography (TEE), which is present in about one third of the patients.

In the present study, the data of 1193 patients who received a transcatheter aortic valve replacement at the Kerckhoff Klinik Bad Nauheim between January 13th, 2011 and April 6th, 2017 and of whom a cardiac CT image was taken were retrospectively analyzed.

The investigated patient population included 47 to 98-year-old patients with a median of 82.2 and a mean value of 81.9 years. Of these patients, 58.8% (698/1193) were female and 41.2% (495/1193) were male. The risk of periprocedural stroke in this study was 3.7% (44/1193). There was no significant ($p = 0.68$) increase in the risk of suffering a peri- or postprocedural stroke in this group of patients. In 3.5% (42/1193) of the patients of the total collective a thrombus was detected in the LAA by CT, in 6.9% (82/1193) of the patients a spontaneous echocontrast was found in the LAA; thrombi were not significantly correlated to strokes. It was shown that TEE and CT could show correlating results ($p \leq 0.001$) regarding thrombi in LAA (1.3%, = 16/368), but „Slow Flow“ areas were very heterogeneous between the two methods. Hypoattenuation did not correlate with strokes but with an increased one-year mortality rate.

With a prevalence of thrombi using CT measurement of 3.5%, CT showed a strong correlation to TEE and it was found that CT provides an equally good representation of

LAA in relation to thrombi, which is consistent with current literature opinion. Differences were found in the prevalence of „Slow Flow”, where TEE showed much higher numbers, which could be due to the fact that in this study only single-phase CT images were used which could not detect SEC sufficiently well. The non-increased risk of suffering a stroke was discordant with the current literature opinion. Explanation approaches could be the high experience with TAVI of the treating institution, but also an insufficient detection of strokes. The identified connection between hypoattenuation and increased mortality after one year could also be due to this circumstance.

In conclusion, compared with TEE, CT provides equally good visualization of the LAA with respect to thrombi; differences were seen in the prevalence of "slow flow" areas. Thrombi and spontaneous echocontrast did not correlate with stroke in this patient population. The risk of stroke up to 30 days after the procedure was not significantly increased in this work, but if apoplexy occurred, mortality was significantly increased in these patients. One-year mortality was significantly increased in patients with hypoattenuation. A possible reason for this could be undetected strokes.

I Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ANV	Akutes Nierenversagen
ASA	American Stroke Association
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Coronary Artery Bypass Graft = Koronararterienbypass
CT	Computertomografie
EF	Ejektionsfraktion
HU	Hounsfield Units
i.v.	intravenös
LA	Linkes Atrium
LAA	Left Atrial Appendage (= linkes Vorhofohr)
LDL	Low Density Lipoprotein
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Fallzahl
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
SEC	Spontaner Echokontrast

TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation (= Transkatheter Aortenklappenimplantation)
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung I: Abbildung einer nativen Aortenklappe (linke Abbildung) im Vergleich zu einer kalzifizierten und degenerativ veränderten Aortenklappe (rechte Abbildung). ..4	
Abbildung II: Einführen der neuen Klappe	6
Abbildung III: Beispiel einer Prothese für die transkutane Aortenklappenimplantation.	9
Abbildung IV: Thrombus und Echokontraste im LAA	17
Abbildung V: Thrombus im linken Vorhofohr	18
Abbildung VI: Hypoattenuation im LAA.....	19
Abbildung VII: Unauffälliges LAA	26
Abbildung VIII: Unauffälliges LAA, durchzogen mit Trabekeln.....	26
Abbildung IX: Hypoattenuation im LAA.....	27
Abbildung X: Thrombus im LAA.....	27
Abbildung XI: Transösophageale Echokardiografie mit Thrombus und starkem Echokontrast.....	28
Abbildung XII: TEE mit mittlerem bis starkem Echokontrast.....	29
Abbildung XIII: TEE mit unauffälligem LAA	29
Abbildung XIV: Hypoattenuation	36
Abbildung XV: Thromben im LAA und Schlaganfälle.....	41

III Tabellenverzeichnis

Tabelle I: Übersicht über Klappenmodelle	7
Tabelle II: CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	15
Tabelle IV: Demografische Daten, Vorerkrankungen und Voruntersuchungen stratifiziert nach Hypoattenuation	32
Tabelle V: Komplikationen, prozedurale Parameter und Messungen bei Patienten mit ermittelter Hypoattenuation	34
Tabelle VI: Demografische Daten, Vorerkrankungen und Voruntersuchungen stratifiziert nach Schlaganfall.....	37
Tabelle VII: Komplikationen, prozedurale Parameter und Messergebnisse	38
Tabelle VIII: Beurteilung des Vorhofohres mittels Bildgebung	39
Tabelle IX: Thromben im LAA	42
Tabelle X: Binäre logistische Regression – Ein-Jahres-Mortalität	43
Tabelle XI: Binäre logistische Regression – Major Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen postprozedural	44

IV Literaturverzeichnis

- Aggarwal, Suneil K.; Delahunty Rn, Nicola; Menezes, Leon J.; Perry, Richard; Wong, Bethany; Reinthaler, Markus et al. (2018): Patterns of solid particle embolization during transcatheter aortic valve implantation and correlation with aortic valve calcification. In *Journal of interventional cardiology* 31 (5), pp. 648–654. DOI: 10.1111/joic.12526.
- Akodad, Mariama; Lattuca, Benoit; Agullo, Audrey; Macia, Jean-Christophe; Gandet, Thomas; Marin, Grégory et al. (2018): Prognostic Impact of Calcium Score after Transcatheter Aortic Valve Implantation Performed With New Generation Prosthesis. In *The American journal of cardiology* 121 (10), pp. 1225–1230. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.02.004.
- Al-Saady, NM.; Obel, OA.; Camm, A. J. (1999): Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. In *Heart* 82 (82), pp. 547–555. DOI: 10.1136/hrt.82.5.547
- Anderson, Richard P. (1994): First publications from The Society of Thoracic Surgeons National Database. In *The Annals of thoracic surgery* 57, pp. 6–7. DOI: 10.1016/0003-4975(94)90355-7
- Arad, Yadon; Spadaro, Louise A.; Goodman, Ken; Newstein, David; Guerci, Alan D. (2000): Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. In *Journal of the American College of Cardiology* 36 (4), pp. 1253–1260. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00872-X.
- Brickner, M.Elizabeth; Friedman, Daniel B.; Cigarroa, Carlos G.; Grayburn, Paul A. (1994): Relation of thrombus in the left atrial appendage by transesophageal echocardiography to clinical risk factors for thrombus formation. In *The American journal of cardiology* 74 (4), pp. 391–393. DOI: 10.1016/0002-9149(94)90409-X.
- Brott, T.; Harold, P. A.; Olinger, C. P.; Marler, J. R.; Barsan, W. G.; Biller, J. et al. (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. In *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation* 20, pp. 865–870. DOI: 10.1161/01.str.20.7.864
- Camm, A. John; Kirchhof, Paulus; Lip, Gregory Y. H.; Schotten, Ulrich; Savelieva, Irene; Ernst, Sabine et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). In *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 12 (10), pp. 1360–1420. DOI: 10.1093/europace/euq350.

- Choi, Bo Hwa; Ko, Sung Min; Hwang, Hweung Kon; Song, Meong Gun; Shin, Je Kyoun; Kang, Woon Seok; Kim, Tae-Yop (2013): Detection of left atrial thrombus in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: Retrospective comparison of two-phase computed tomography, transoesophageal echocardiography and surgical findings. In *European radiology* 23 (11), pp. 2944–2953. DOI: 10.1007/s00330-013-2944-5.
- Cribier, A.; Eltchaninoff, H.; Bash, A.; Borenstein, N.; Tron, C.; Bauer, F. et al. (2002): Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. First Human Case Description. In *Circulation* 106 (24), pp. 3006–3008. DOI: 10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8.
- Cribier, Alain (2012): Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI). A 20-year odyssey. In *Archives of cardiovascular diseases* 105 (3), pp. 146–152. DOI: 10.1016/j.acvd.2012.01.005.
- Di Biase, Luigi; Santangeli, Pasquale; Anselmino, Matteo; Mohanty, Prasant; Salvetti, Ilaria; Gili, Sebastiano et al. (2012): Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. In *Journal of the American College of Cardiology* 60 (6), pp. 531–538. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.032.
- Easton, J. Donald; Saver, Jeffrey L.; Albers, Gregory W.; Alberts, Mark J.; Chaturvedi, Seemant; Feldmann, Edward; Hatsukami, Thomas S.; Higashida, Randall T.; Johnston, S. Claiborne; Kidwell, Chelsea S.; Lutsep, Helmi L.; Miller, Elaine; Sacco, Ralph L (2009): Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. In *Stroke* 40 (6), pp. 2276–2293. DOI: 10.1161/strokeaha.108.192218
- Eggebrecht, Holger; Mehta, Rajendra H. (2016): Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008–2014. On its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? In *EuroIntervention* 11 (9), pp. 1029–1033. DOI: 10.4244/EIJY15M09_11.
- Eltchaninoff, Hélène; Prat, Alain; Gilard, Martine; Leguerrier, Alain; Blanchard, Didier; Fournial, Gérard et al. (2011): Transcatheter aortic valve implantation. Early results of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry. In *European Heart Journal* 32 (2), pp. 191–197. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq261.
- Endres, M.; Diener, H.-C.; Behnke, M.; Röther, J. (2015): Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. S3-Leitlinie - Teil 1. In *AWMF Register Nr.030-133 Teil 1*, pp. 1–60.
- Gage, B.F; Waterman, A.D; Shannon, W.; Boechler, M.; Rich, M.W; Radford, M.J (2001): Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the national registry of atrial fibrillation. In *Journal of the American Medical Association* 285 Vol. 22 (6), 2864–2870. DOI: 10.1016/S1062-1458(01)00458-5.

- Généreux, Philippe; Head, Stuart J.; Wood, David A.; Kodali, Susheel K.; Williams, Mathew R.; Paradis, Jean-Michel et al. (2012): Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary. Review of current evidence and clinical implications. In *European Heart Journal* 33 (19), pp. 2388–2398. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs220.
- Gilard M.; Eltchaninoff Hélène; Iung Bernard; Donzeau-Gouge Patrick; Chevreul Karine; Fajadet Jean et al. (2012): Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients. In *New England Journal of Medicine* 366, pp. 1705–1715. DOI: 10.1056/NEJMoa1114705.
- Gogbashian, A.; Sedrakyan, A.; Treasure, T. (2004): EuroSCORE. A systematic review of international performance. In *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 25 (5), pp. 695–700. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.02.022.
- Goldstone, T.: <http://www.euroscore.org/>, aufgerufen am 20.07.2020
- Grimard, Brian H.; Safford, Robert E.; Burns, Elizabeth L. (2016): Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. In *American Family Physician* 93 (5), pp. 371–378. PMID: 26926974
- Grube, Eberhard; Buellesfeld, Lutz; Mueller, Ralf; Sauren, Barthel; Zickmann, Bernfried; Nair, Dinesh et al. (2008): Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement. Results of three device generations of the CoreValve Revalving system. In *Circulation. Cardiovascular interventions* 1 (3), pp. 167–175. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.819839.
- Guzik, A.; Bushnell, C. (2017): Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. In *American Academy of Neurology* 23 (23), pp. 15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416
- Han, Sang Won; Nam, Hyo Suk; Kim, Seo Hyun; Lee, Jong Yun; Lee, Kyung-Yul; Heo, Ji Hoe (2007): Frequency and significance of cardiac sources of embolism in the TOAST classification. In *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 24 (5), pp. 463–468. DOI: 10.1159/000108438.
- Hemmann, Katrin; Sirotina, Margarita; Rosa, Salvatore de; Ehrlich, Joachim R.; Fox, Henrik; Weber, Johannes et al. (2013): The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. In *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 17 (2), pp. 359–364. DOI: 10.1093/icvts/ivt132.
- Hermiller, James B.; Yakubov, Steven J.; Reardon, Michael J.; Deeb, G. Michael; Adams, David H.; Afilalo, Jonathan et al. (2016): Predicting Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. In *Journal of the American College of Cardiology* 68 (4), pp. 343–352. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.04.057.

- Herold, G. (2016): Innere Medizin. Köln: Herold, G.
- Holmes, David R.; Brennan, J. Matthew; Rumsfeld, John S.; Dai, David; O'Brien, Sean M.; Vemulapalli, Sreekanth et al. (2015): Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. In *Journal of the American Medical Association* 313 (10), pp. 1019–1028. DOI: 10.1001/jama.2015.1474.
- Homsí, R.; Nath, B.; Luetkens, J. A.; Schwab, J. O.; Schild, H. H.; Naehle, C. P. (2016): Can Contrast-Enhanced Multi-Detector Computed Tomography Replace Transesophageal Echocardiography for the Detection of Thrombogenic Milieu and Thrombi in the Left Atrial Appendage: A Prospective Study with 124 Patients. In *Heart* 188 (1), pp. 45–52. DOI: 10.1055/s-0041-106067.
- Hur, Jin; Kim, Young Jin; Lee, Hye-Jeong; Ha, Jong-Won; Heo, Ji Hoe; Choi, Eui-Young et al. (2009): Left atrial appendage thrombi in stroke patients: Detection with two-phase cardiac CT angiography versus transesophageal echocardiography. In *Radiology* 251 (3), pp. 683–690. DOI: 10.1148/radiol.2513090794.
- Hur, Jin; Kim, Young Jin; Lee, Hye-Jeong; Nam, Ji Eun; Hong, Yoo Jin; Kim, Hee Yeong et al. (2012): Cardioembolic stroke: Dual-energy cardiac CT for differentiation of left atrial appendage thrombus and circulatory stasis. In *Radiology* 263 (3), pp. 688–695. DOI: 10.1148/radiol.12111691.
- Iung, B. (2003): A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. In *European Heart Journal* 24 (13), pp. 1231–1243. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X.
- Iung, B.; Laouénan, C.; Himbert, Dominique; Eltchaninoff, H.; Chevreul, Karine; Donzeau-Gouge, Patrick et al. (2014): Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. In *Heart* 100 (10), pp. 1016–1023. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305314
- Katz, Ronit; Wong, Nathan D.; Kronmal, Richard; Takasu, Junichiro; Shavelle, David M.; Probstfield, Jeffrey L. et al. (2006): Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. In *Circulation* 113 (17), pp. 2113–2119. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598086.
- Kelly, Thomas A.; Rothbard, Robert M.; Cooper, Morgan; Kaiser, Donald L.; Smucker, Mark L.; Gibson, Robert S. (1988): Comparison of Outcome of Asymptomatic to Symptomatic Patients Older Than 20 Years of Age with Valvular Aortic Stenosis. In *The American journal of cardiology* 61, pp. 123–130. DOI: 10.1016/0002-9149(88)91317-3
- Khatiri, P. J.; Webb, John G.; Rodes-Cabau; Fremez, S. E.; Ruel, M.; Lau, K. et al. (2013): Adverse Effects Associated With Transcatheter Aortic Valve Implantation A Meta-analysis of Contemporary Studies. In *Annals of Internal Medicine* 158, pp. 35–46. DOI: 10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00007

- Kim, Soo Chin; Chun, Eun Ju; Choi, Sang Il; Lee, Sook-Jin; Chang, Hyuk-Jae; Han, Moon-Ku et al. (2010): Differentiation between spontaneous echocardiographic contrast and left atrial appendage thrombus in patients with suspected embolic stroke using two-phase multidetector computed tomography. In *The American journal of cardiology* 106 (8), pp. 1174–1181. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.033.
- Kim, Won-Keun; Renker, Matthias; Rolf, Andrea; Liebetrau, Christoph; Van Linden, Arnaud; Arsalan, Mani; Doss, Mirko; Rieck, Julian; Opolski, Maksymilian P; Möllmann, Helge; Walther, Thomas; Hamm, Christian W. (2018): Accuracy of device landing zone calcium volume measurement with contrast-enhanced multidetector computed tomography. In *Int J Cardiol* 263 (7), pp. 171-176. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.042.
- Kofler, Markus; Reinstadler, Sebastian J.; Stastny, Lukas; Dumfarth, Julia; Reindl, Martin; Wachter, Kristina et al. (2018): EuroSCORE II and the STS score are more accurate in transapical than in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. In *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 26 (3), pp. 413–419. DOI: 10.1093/icvts/ivx343.
- Kotecha, D.; Ahlsson, A.; Atar, D.; Casadei, B. (2016): ESC Pocket Guidelines. In *European Heart Journal* 10, pp. 1–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Kuck, Karl-Heinz; Bleiziffer, Sabine; Eggebrecht, Holger; Ensminger, Stephan; Frerker, Christian; Möllmann, Helge; Nef, Holger; Thiele, Holger; Treede, Hendrik; Wimmer-Greinecker, Gerhard; Walther, Thomas (2020): Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. In *Kardiologie* 2020 14:182-204. DOI: 10.1007/s12181-020-00398-w
- Lansky, Alexandra J.; Brown, David; Pena, Constantino; Pietras, Cody G.; Parise, Helen; Ng, Vivian G. et al. (2016a): Neurologic Complications of Unprotected Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the Neuro-TAVI Trial). In *The American journal of cardiology* 118 (10), pp. 1519–1526. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.08.013.
- Lansky, Alexandra J.; Brown, David; Pena, Constantino; Pietras, Cody G.; Parise, Helen; Ng, Vivian G. et al. (2016b): Neurologic Complications of Unprotected Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the Neuro-TAVI Trial). In *The American journal of cardiology* 118 (10), pp. 1519–1526. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.08.013.
- Leon, M. B.; Smith, C. R.; Mack M.; Miller D. Craig; Moses Jeffrey W.; Svensson Lars G. et al. (2010a): Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. In *The New England journal of medicine* 363 (17), pp. 1597–1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1008232

- Leon, Martin B.; Smith Craig R.; Mack Michael; Miller D. Craig; Moses Jeffrey W.; Svensson Lars G. et al. (2010b): Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. In *The New England journal of medicine* 363. DOI: 10.1056/NEJMoa1103510
- Lip, Gregory Y.H.; Nieuwlaat, Robby; Pisters, Ron; Lane, Deirdre A.; Crijns, Harry J.G.M. (2010): Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. In *Chest* 137 (2), pp. 263–272. DOI: 10.1378/chest.09-1584.
- Mack, Michael (2015): Can we make stroke during cardiac surgery a never event? In *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 149 (4), pp. 965–967. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.12.072.
- Mack, Michael J.; Leon, Martin B.; Thourani, Vinod H.; Makkar, Raj; Kodali, Susheel K.; Russo, Mark et al. (2019): Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. In *The New England journal of medicine* 380 (18), pp. 1695–1705. DOI: 10.1056/NEJMoa1814052.
- Mahnken, A.H.; Koos, R.; Wildberger, J.E.; Stanzel, S.; Das, M.; Mühlenbruch, G.; Sinha, A.M.; Günther, R.W. (2004): Wertigkeit der kardialen Mehrschicht-Spiral-CT zur Beurteilung der degenerativen Aortenklappenstenose: Vergleich zur Echokardiographie. In *Herz* 176, pp 1582-1588. DOI: 10.1055/s-2004-813456.
- McKhann, Guy M.; Grega, Maura A.; Borowicz, Louis M.; Baumgartner, William A.; Selnes, Ola A. (2006): Stroke and encephalopathy after cardiac surgery. An update. In *Stroke* 37 (2), pp. 562–571. DOI: 10.1161/01.STR.0000199032.78782.6c.
- Mozaffarian, D.; et al. (2016): Heart Disease and Stroke Statistics - 2016 Update. In *Circulation* 133 (4), pp38-360. DOI: 10.1161/CIR.00000000000000350
- Möllmann, H., Husser, O., Blumenstein, J. et al. (2020): Lower mortality in an all-comers aortic stenosis population treated with TAVI in comparison to SAVR. In *Clin Res Cardiol* 109, pp. 611–615. DOI: 10.1007/s00392-019-01548-1
- Nashef, S.A.M.; Michel, P.; Goldstone, T. (2001): EuroSCORE Scoring System. Edited by T. Goldstone. Available online at http://www.EuroSCORE.org/EuroSCORE_scoring.html, checked on 9/29/2019.
- Nashef, S.A.M.; Roques, F.; Michel, E.; Gauducheau, E.; Lemeshow, S.; Salamon, R.; the EuroSCORE study group (1999): European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). In *Elsevier* 16, pp. 9–33. DOI: 10.1016/s1010-7940(99)00134-7
- Nashef, Samer A. M.; Sharples, Linda D.; Roques, François; Lockowandt, Ulf (2013): EuroSCORE II and the art and science of risk modelling. In *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 43 (4), pp. 695–696. DOI: 10.1093/ejcts/ezs468.

- Niessen, Joris M.; van der Schaaf, Irene C.; van Dam, Lievay; Vink, Aryan; Vos, Jan Albert; Schonewille, Wouter J. et al. (2014): Histopathologic composition of cerebral thrombi of acute stroke patients is correlated with stroke subtype and thrombus attenuation. In *PloS one* 9 (2), e88882. DOI: 10.1371/journal.pone.0088882.
- NIH Neurological Institute (2004): NIH Stroke Scale. With assistance of US Department of Health and Human Service. Available online at https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH_Stroke_Scale_Booklet_508C.pdf, abgerufen am 29.09.2020
- Nimptsch, Ulrike; Mansky, Thomas (2014): Stroke unit care and trends of in-hospital mortality for stroke in Germany 2005-2010. In *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 9 (3), pp. 260–265. DOI: 10.1111/ijss.12193.
- Osnabrugge, Ruben L. J.; Mylotte, Darren; Head, Stuart J.; van Mieghem, Nicolas M.; Nkomo, Vuyisile T.; LeReun, Corinne M. et al. (2013): Aortic stenosis in the elderly. Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. In *Journal of the American College of Cardiology* 62 (11), pp. 1002–1012. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.015.
- Otto, Catherine M. (2008): Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. In *The New England journal of medicine* 359 (13), pp. 1395–1398. DOI: 10.1056/NEJMe0807001.
- Panchal, Hemang B.; Ladia, Vatsal; Amin, Parthiv; Patel, Parthavkumar; Veeranki, Sreenivas P.; Albalbissi, Kais; Paul, Timir (2014): A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients undergoing transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation using edwards valve for severe aortic stenosis. In *The American journal of cardiology* 114 (12), pp. 1882–1890. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.09.029.
- Pillai, Biju Sivam; Baloria, Kanwar Aditya; Selot, Nandini (2015): Validation of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation-II model in an urban Indian population and comparison with three other risk scoring systems. In *Annals of cardiac anaesthesia* 18 (3), pp. 335–342. DOI: 10.4103/0971-9784.159803.
- Popma, Jeffrey J.; Adams, David H.; Reardon, Michael J.; Yakubov, Steven J.; Kleiman, Neal S.; Heimansohn, David et al. (2014): Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. In *Journal of the American College of Cardiology* 63 (19), pp. 1972–1981. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.556.
- Popma, Jeffrey J.; Deeb, G. Michael; Yakubov, Steven J.; Mumtaz, Mubashir; Gada, Hemal; O'Hair, Daniel et al. (2019): Transcatheter Aortic-Valve Replacement

- with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. In *The New England journal of medicine* 380 (18), pp. 1706–1715. DOI: 10.1056/NEJMoa1816885.
- Renker, Matthias; Kim, Won-Keun (2020): Choice of transcatheter heart valve: should we select the device according to each patient's characteristics or should it be "one valve fits all"? In *Annals of Translational Medicine* 8 (15), pp. 961. DOI: 10.21037/atm.2020.04.13
- Rodés-Cabau, Josep; Webb, John G.; Cheung, Anson; Ye, Jian; Dumont, Eric; Feindel, Christopher M. et al. (2010): Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk. Acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. In *Journal of the American College of Cardiology* 55 (11), pp. 1080–1090. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.014.
- Roques, F. (2003): The logistic EuroSCORE. In *European Heart Journal* 24 (9), p. 882. DOI: 10.1016/S0195-668X(02)00799-6.
- Ross, J.; Braunwald, E. (1968): Aortic stenosis. In *Circulation* 1968; 38 (1), pp. 61-67. DOI: 10.1161/01.cir.38.1s5.v-61.
- Rumberger, J.; Kaufman, L. (2003): A Rosetta Stone for Coronary Calcium Risk Stratification: Agatston, Volume, and Mass Scores in 11,490 Individuals. In *American Journal of Radiology* 181, pp. 743–748. DOI: 10.2214/ajr.181.3.1810743
- Sacco, Ralph L.; Kasner, Scott E.; Broderick, Joseph P.; Caplan, Louis R.; Connors, J. J. Buddy; Culebras, Antonio et al. (2013): An updated definition of stroke for the 21st century. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In *Stroke* 44 (7), pp. 2064–2089. DOI: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.
- Sawit, Simonette T.; Garcia-Alvarez, Ana; Suri, Bhavna; Gaztanaga, Juan; Fernandez-Friere, Leticia; Mirelus, Jesus G.; D'Anca, Michael; Fuster, Valentin; Sanz, Javier; Garcia, Mario J (2012): Usefulness of Cardiac Computed Tomographic Delayed Contrast Enhancement of the Left Atrial Appendage Before Pulmonary Vein Ablation. In *Am J Cardiol* 109 (5), pp. 84-667. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.10.028
- Sehatzadeh, S.; Doble, B.; Blackhouse, G.; Campbell, K.; Kaulback, K.; Chandra, K.; Goeree, R. (2013): Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Treatment of Aortic Valve Stenosis: An Evidence Update. In *Ontario Health Technology Assessment Series* 13 (1), pp. 1–40. PMID: 23837106
- Stähli, Barbara E.; Tasnady, Hanna; Lüscher, Thomas F.; Gebhard, Cathérine; Mikulicic, Fran; Erhart, Ladina et al. (2013): Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Comparison of the novel EuroSCORE II with established risk scores. In *Cardiology* 126 (1), pp. 15–23. DOI: 10.1159/000351438.

- Stewart, B.Fendley; Siscovick, David; Lind, Bonnie K.; Gardin, Julius M.; Gottdiener, John S.; Smith, Vivienne E. et al. (1997): Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease fn1fn1This study was supported in part by Contracts NO1-HC85079 through HC-850086 from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. In *Journal of the American College of Cardiology* 29 (3), pp. 630–634. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00563-3.
- Su, P.; McCarthy, K. P.; Ho, S. Y. (2008): Occluding the left atrial appendage. Anatomical considerations. In *Heart (British Cardiac Society)* 94 (9), pp. 1166–1170. DOI: 10.1136/hrt.2006.111989.
- The Society of Thoracic Surgeons (2019): STS Adult Cardiac Surgery Database Version 2.9 RISK SCORES. Available online at <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>, aufgerufen am 29.09.2020
- Vahanian, Alec; Alfieri, Ottavio; Andreotti, Felicità; Antunes, Manuel J.; Barón-Esquivias, Gonzalo; Baumgartner, Helmut et al. (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). In *European Heart Journal* 33 (19), pp. 2451–2496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.
- Varadarajan, Padmini; Kapoor, Nikhil; Bansal, Ramesh C.; Pai, Ramdas G. (2006): Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. In *The Annals of thoracic surgery* 82 (6), pp. 2111–2115. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.07.048.
- Walther, Thomas; Hamm, Christian W.; Schuler, Gerhard; Berkowitsch, Alexander; Kötting, Joachim; Mangner, Norman et al. (2015): Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements. Prospective Data From the GARY Registry. In *Journal of the American College of Cardiology* 65 (20), pp. 2173–2180. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.034.
- Webb, John G.; Altwegg, Lukas; Boone, Robert H.; Cheung, Anson; Ye, Jian; Lichtenstein, Samuel et al. (2009): Transcatheter aortic valve implantation. Impact on clinical and valve-related outcomes. In *Circulation* 119 (23), pp. 3009–3016. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837807.
- Wu, Xiaosan; Wang, Congxia; Zhang, Chunyan; Zhang, Yan; Ding, Faming; Yan, Jiaojuan (2012): Computed tomography for detecting left atrial thrombus. A meta-analysis. In *Archives of medical science : AMS* 8 (6), pp. 943–951. DOI: 10.5114/aoms.2012.32400.

V Anhang

Genehmigung für Bilddateien

Von: "Bollmann, Carolin [REDACTED]"

An: [REDACTED] [REDACTED]

Datum: 16.08.2018 10:45:46

Sehr geehrte Frau Klein,

ich beziehe mich auf Ihre Anfrage zu Informationen zu Transkatheter Aortenklappen.

Wir stellen Ihnen gerne einige Bilddateien der Evolut™ R und PRO Transkatheter Herzklappen zur Verfügung.

Sie können diese Dateien sehr gerne für Ihre Dissertation benutzen. Medtronic erlaubt die Verwendung unter Angabe "Quelle Medtronic GmbH".

Ich wünsche Ihnen viel Erfolg bei Ihrer Dissertation.

Mit freundlichen Grüßen

Carolin Bollmann

Junior Marketing Specialist | Transcatheter Valves

Medtronic GmbH

Earl-Bakken-Platz 1 | 40670 Meerbusch | Germany
Office +49 2159 8149833 | Mobile +49 16096711064

[REDACTED]

medtronic.de | [LinkedIn](#) | [Facebook](#) | [YouTube](#)

**LET'S TAKE HEALTHCARE
FURTHER, TOGETHER**

Geschäftsführer: Sylvia Theis
Sitz der Gesellschaft: Meerbusch

Handelsregister: Amtsgericht Neuss HRB 14798

Die in dieser E-Mail übermittelten Informationen sind vertraulich und ggf. rechtlich geschützt. Sie sind nur für den Gebrauch durch die Person oder die Organisation bestimmt, an die diese E-Mail adressiert ist. Wenn Sie nicht der beabsichtigte Empfänger sind oder Ihnen diese E-Mail unbefugt zugeleitet wurde, ist jedwede Verbreitung oder sonstige Verwendung dieser Informationen streng untersagt. Bitte löschen Sie in diesem Fall diese E-Mail.

This message has been marked as Medtronic Controlled

VI 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.“

Ort, Datum

Unterschrift

VII Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen an dieser Arbeit beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen.

Ich möchte mich sehr bei meinem Promotor, Herrn Prof. Dr. med. Christian Hamm, Direktor der Medizinischen Klinik I, Kardiologie/ Angiologie des Universitätsklinikums Gießen- Marburg und ärztlicher Direktor der Abteilung Kardiologie der Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim, für die Aufgabe und Betreuung dieser Dissertation bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Won-Keun Kim, leitender Oberarzt in der Abteilung interventionelle Herzklappentherapie der Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim für seine ausgezeichnete Betreuung, die unermüdliche Unterstützung und jeden guten Rat, die mich durch diese Dissertation geführt haben.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Yeong-Hoon Choi und Herrn Dr. med. Matthias Renker aus der Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim für die zahlreichen hilfreichen Anregungen.

Ein herzlicher Dank gilt allen Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilgenommen haben und somit diese Arbeit überhaupt ermöglicht haben.

Bei meiner Familie möchte ich mich für den bedingungslosen Rückhalt bedanken. Ich danke meinen Eltern, denen diese Arbeit gewidmet ist, Dr. Heike Schneider-Klein und Dr. Heinz Klein, für die große Stütze in jeder Lebenslage. Auch Björk Klein, Bent Klein und Yassin Tahiri sowie allen Familienangehörigen und Freunden, die mich auf meinem Weg durch das Studium und durch diese Dissertation mit stetiger Ermutigung und Geduld begleitet haben, gilt mein besonderer Dank.