

Universität Ulm
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. A. Liebold

**Einfluss der systemischen
Entzündungsparameter auf Morbidität und Mortalität
nach TAVI**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Verfasst von

Lukas Hauenschild

Geboren in Bremerhaven

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Liebold

2. Berichterstatter: PD Dr. Julia Seeger

Tag der Promotion: 11.07.2019

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1. EINLEITUNG	1
1.1 VON DER ERSTEN HERZNAHT ZUR TAVI – DIE GESCHICHTE DER TAVI	1
1.2 INDIKATION UND KONTRAINDIKATION DER TAVI OUTCOME, RISIKO, GEGENÜBERSTELLUNG	2
1.3 OUTCOME DER PATIENTEN	4
1.4 ABLAUF SYSTEMISCHE ENTZÜNDUNGSREAKTION (SIRS) IM KÖRPER	6
1.5 FRAGESTELLUNG - EINFLUSS DER SYSTEMISCHEN ENTZÜNDUNGSPARAMETER AUF MORBIDITÄT UND MORTALITÄT NACH TAVI	7
2. MATERIAL UND METHODEN	9
2.1 DAS PATIENTENKOLLEKTIV	9
2.2 AUSWAHL DER PATIENTEN UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	9
2.3 AUSWAHL DER SPÄTER UNTERSUCHTEN PARAMETER	10
2.4 GRUNDLAGEN DER OP METHODE TAVI	11
2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG	13
2.5.1 Deskriptive Analyse	13
2.5.2 Univariate Analyse	14
2.5.3 Multivariate Analyse	15
3. ERGEBNISSE	17
3.1 UNTERSUCHUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS	17
3.1.1 Deskriptive Analyse	17
3.1.2 Univariat signifikante Parameter	18
3.1.3 Univariat nicht signifikante Parameter	18
3.1.4 Multivariat signifikante Parameter	19
3.2 UNTERSUCHUNG DER FEMORALEN GRUPPE	20
3.2.1 Deskriptive Analyse	20
3.2.2 Univariat signifikante Parameter	20
3.2.3 Univariat nicht signifikante Parameter	21
3.2.4 Multivariat signifikante Parameter	21
3.3 UNTERSUCHUNG DER APIKALEN GRUPPE	22
3.3.1 Deskriptive Analyse	22
3.3.2 Univariate Analyse der Parameter	23
3.3.3 Multivariate Analyse der Parameter	23
3.4 ANDERE ZUGANGSARTEN	23
3.5 EINFLUSS DER KLAPPENART AUF DEN LEUKOZYTENWERT	24
3.6 EINFLUSS DER KLAPPENART AUF DEN CRP-WERT	27
4. DISKUSSION	31
4.1 DISKUSSION DER METHODEN	31
4.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	32
4.3 AUSBLICK	40
5. ZUSAMMENFASSUNG	41
6. LITERATURVERZEICHNIS	43
ANHANG	48
TABELLENVERZEICHNIS	48
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	48
TABELLEN	I
<i>Deskriptive Analyse des Gesamtkollektiv</i>	<i>i</i>
<i>Deskriptive Analyse der apikalen Gruppe</i>	<i>ii</i>
<i>Deskriptive Analyse der femoralen Gruppe</i>	<i>iii</i>

<i>Deskriptive Analyse der implantierten Klappen nach Implantationszugang</i>	iii
<i>Ergebnisse Gesamtkollektiv univariat</i>	iv
<i>Ergebnisse Gesamtkollektiv multivariat</i>	v
<i>Ergebnisse femoraler Zugang univariat</i>	vi
<i>Ergebnisse femoraler Zugang multivariat</i>	vii
<i>Ergebnisse apikaler Zugang univariat</i>	viii
<i>Ergebnisse apikaler Zugang multivariat</i>	ix
<i>Ergebnisse Vergleich Mortalität und Leukozytenwerte nach Klappentyp</i>	x
<i>Ergebnisse Vergleich Mortalität und CRP nach Klappentyp</i>	xi
LEBENS LAUF.....	xii

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AIC	Akaike Information Criterion
CRP	C-reaktives Protein
EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
G/l	Giga/Liter
h	hora; Stunde
KHE	Koronare Herzerkrankung
KHK	Koronare Herzkrankheit
mg/l	Milligramm/Liter
min	Minuten
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PARTNER	Placement of Aortic Transcatheter Valves
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
STS Score	Society of Thoracic Surgeon's risk Score
TA	Transapikal
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TF	Transfemoral

1. Einleitung

1.1 Von der ersten Herznaht zur TAVI – die Geschichte der TAVI

Die Herzchirurgie gehört zu den jüngsten chirurgischen Disziplinen. Lange Zeit galt es als unmöglich und moralisch verwerflich, am Herzen operieren zu wollen. [3] Dr. Ludwig Rehn brach dieses Tabu mit der ersten Herznaht nach einer Stichverletzung am 09.09.1896 und setzte damit eine bis heute nicht abbrechende Entwicklung der Herzchirurgie in Gang. [4] Im Jahr 1912 vollbrachte Theodor Tuffier die erste Sprengung einer Aortenklappe durch Fingerdilatation [18], die erste Mitralklappe wurde 1923 von E. Cutler geweitet. [9] Dies waren zu dieser Zeit jedoch Einzelleistungen.

Den Grundstein der Katheterisierung des Herzens legte der Urologe Werner Forßmann im Jahre 1929 mit einem Selbstversuch. [23]

In den Jahren 1946-1948 wurde die instrumentelle Sprengung der Mitralklappe nach dem Vorbild von C. Bailey und D. Harken immer populärer. [31] Allerdings wurden die ersten großen, offenen herzchirurgischen Eingriffe erst durch die von J. H. Gibbon 1953 entwickelte Herz-Lungen-Maschine ermöglicht. [17]

Als nächsten großen Meilenstein der Herzchirurgie darf die erste jemals implantierte Herzklappe von Charles Hufnagel am 11.09.1952, die in die Aorta descendens eingebracht wurde, betrachtet werden. [13]

Mason Sones entwickelte im Jahr 1959 die Sones-Technik zur Katheterisierung des Herzens. [22] Im Jahr 1961 fanden dann der erste Aorten- und Mitralklappenersatz statt. [15] Es dauerte nicht lange bis versucht wurde, die Vorteile beider Verfahren zu verknüpfen. Bereits 1965 konnte in Tierversuchen bei Hunden nachgewiesen werden, dass eine katetergestützte Implantierung einer Hufnagel-Klappe in die Aorta descendens bei Aortenklappeninsuffizienz, dem Herzen eine Erleichterung bringt. [12] In anderen Tierversuchen wurde jedoch klar, dass das korrekte Einsetzen der Klappen, ohne die Abgänge der Koronararterien zu verschließen, eine enorme Schwierigkeit darstellt. [8] Aus diesem Grund ist man auf einen Orientierungsmechanismus angewiesen, der dem Operateur die Möglichkeit gibt, dies zu verhindern. [8] Des Weiteren kämpften die Pioniere dieser OP-Methode mit vielen Embolien, bedingt durch die Verwendung mechanischer Klappenersätze und Restriktionen bei biologischen Prothesen. [1]

Im Verlauf implantierte man zunächst Pulmonalklappen erfolgreich perkutan im Tiermodell. [6] Später war es der Ersatz eben dieser Klappenart, der zum ersten Mal erfolgreich in einem Menschen vollführt wurde.

Nachdem die Implantation einer Pulmonalklappe im Menschen mehrfach geglückt war [7], war es der Franzose A. Cribier, der im Jahr 2002 den ersten perkutanen Aortenklappenersatz bei einem 57-jährigen Patienten vollbrachte. [10] Die Implantation war erfolgreich und das Ergebnis suffizient.

Anfangs stellte die TAVI nur eine Option zur Therapie der schweren Aorteninsuffizienz bei Patienten mit einem sehr hohen Operationsrisiko dar. [32, 34]

Mit einer konstant besser werdenden Technik und einem der offenen Operation gleichwertigen Ergebnis [30], wird nun immer mehr an der alleinigen Indikation für Hochrisikopatienten gerüttelt und die OP-Methode TAVI wird mehr und mehr zur Option für ein größeres Patientenspektrum. [33]

1.2 Indikation und Kontraindikation der TAVI Outcome, Risiko, Gegenüberstellung

Der Aortenklappenersatz mittels TAVI ist ein Verfahren, das hauptsächlich zur Therapie des häufigsten Klappenvitiums, der Aortenklappeninsuffizienz/-stenose, genutzt wird. [32] Die Indikation zur chirurgisch-invasiven Therapie wird gestellt, wenn der Patient klinisch symptomatisch wird. [33] Typische Symptome sind unter anderem pektanginöse Beschwerden, ein NYHA Stadium III oder IV, Synkopen, Schwindel und eine linksventrikuläre Dysfunktion. Weitere Gründe für eine Intervention sind ein pathologischer Belastungstest, eine rasche Progredienz der klinischen Symptomatik oder Patienten mit einer mittelgradigen, asymptomatischen Stenose, die aufgrund einer koronaren Herzerkrankung sowieso operiert werden. [25]

Die Wahl auf den kathetergestützten Eingriff fällt vor allem, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft.

Patienten, die

- eine schwere Aorteninsuffizienz haben, aber wegen Komorbiditäten keiner offenen OP zugeführt werden können und darüber hinaus folgendes Kriterium aufweisen:
 - Eine Lebenserwartung von >1 Jahr ist zu erwarten. [32]
- einen EuroScore >20% haben.
- einen STS Score >10% haben.

- eine Porzellanaorta haben.
- eine Brustbestrahlung, oder eine andere erschwerende offene Voroperationen im Bereich des Thorax hatten.
- >75 Jahre alt sind.
- hämodynamisch instabil sind.
- die eine klinisch definierte hohe Gebrechlichkeit haben. [25, 33]

Die Entscheidung zur TAVI sollte in einem interdisziplinären Gremium aus Herzchirurgen, Kardiologen, interventionellen Kardiologen, Radiologen, Anästhesisten, eventuell Geriatern und dem Patienten selbst getroffen werden. [32] All diesen Indikationen ist zu entnehmen, dass es ein Verfahren ist, welches für Patienten mit einem hohen operativen Risiko, oder primär inoperablen Patienten in Frage kommt. [25] Trotz dieses, im Vergleich zur konventionellen Operation, weiter reichenden Patientenspektrums gibt es auch für diese Operationsmethode Kontraindikationen. Zu diesen zählen unter anderem:

- Absolute Kontraindikationen [33]
 - Lebenserwartung <1 Jahr [32]
 - Keine klinische Verbesserung der Symptomatik aufgrund von anderen Komorbiditäten zu erwarten
 - Inadäquate Anulusgröße der Aorta (<18mm²; >29mm²)
 - Thrombus im linken Ventrikel
 - Vorhandene Endokarditis
 - Anatomisch bedingtes erhöhtes Risiko der Coronarostienverengung durch Eingriff
 - Plaques oder mobile Thromben in der Aorta ascendens / Arcus aortae
 - Inadäquater Gefäßzustand (starkes Kinking, zu kleines Gefäßlumen, zu starke Kalzifizierungen)
- relative Kontraindikationen [33]
 - bikuspidale oder nicht-kalzifizierte Aortenklappe
 - unbehandelte KHK
 - KHK, die eine Revaskulisation benötigt
 - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <20%
 - Schwere Lungenerkrankung (Kontraindikation nur für den transapikalen Zugang)

- Hämodynamische Instabilität

Trotz einer immer besser werdenden Technik gibt es auch bei der TAVI, wie bei jeder anderen Operationsmethode, ein gewisses Komplikationsspektrum. Insgesamt kommt es bei 1-2% aller TAVIs zu einer Konvertierung zu einer offenen Herzoperation aufgrund von Komplikationen.

Die häufigsten Komplikationen der TAVI sind: [21, 25, 30, 32]

- Verletzung von Arterien
- Schlaganfall
- Aortenklappenregurgitation
- Klappenembolisation
- Coronarostienokklusion
- Permanenter Schrittmacher
- Arrhythmien
- Nierenversagen
- Perikardtamponade

1.3 Outcome der Patienten

Die Erfolgsrate für diesen Eingriff hat sich im Laufe des letzten Jahrzehnts stark verändert und mit ihr auch die Empfehlungslage für das Patienten Klientel.

Zu Beginn war die TAVI eine letzte Chance und Option für Patienten, denen man das Überleben einer Operation am offenen Herzen nicht zutraute. [32] Während es auch im Jahr 2008 noch allgemeiner Konsens war, dass die TAVI Operation noch nicht ausgereift und sicher genug war, um sie als allgemeinen Standard zu etablieren, [32] so dachte man im Jahr 2010 schon über eine Ausweitung der potentiellen Patientengruppe nach. [34]

Die Sterblichkeit der Patienten für den Zeitraum, den sie im Krankenhaus verbrachten, betrug 2009 8,2%. 30 Tage nach der OP lebten noch 87,6% der Operierten. [35]

Im Jahr 2010 wurde über eine Erfolgsrate (=Überleben) der Prozedur TAVI von >95% berichtet. 30 Tage nach der Operation lebten hier noch 93-95%. Des Weiteren verglich man die Mortalität der TAVI mit dem offenen Herzklappenersatz und kam mit 6,4% auf identische Werte für beide Prozeduren. Die kathetergestützte Klappenimplantation war also in Bezug auf die Sterblichkeit nicht unterlegen. Allerdings zeigte sich, dass es zu einer

erhöhten Inzidenz der Komplikation Schlaganfall kam bei den interventionell behandelten Patienten. [34]

Mit der „Placement of Aortic Transcatheter Valves“ (PARTNER) Studie [30] wurde eine prospektive, randomisierte Studie angelegt, die zwei verschiedene Patientengruppen untersuchte. Zum einen wurden chirurgische Hochrisikopatienten in der PARTNER A Study untersucht. Zum anderen wurden chirurgisch als inoperabel eingestufte Patienten in der PARTNER B Study ausgewertet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zu sehen.

Tabelle 1: Ergebnisse der PARTNER Study [30](2013); PARTNER A – Patientenkollektiv mit hohem Operationsrisiko, PARTNER B – Patientenkollektiv, welche offen chirurgisch als inoperativ eingestuft wurde, TAVI - Transcatheter Aortic Valve Implantation, Offen – offener chirurgischer Aortenklappenersatz

	PARTNER A		PARTNER B	
	TAVI	Offen	TAVI	Medikamentöse Therapie
Tod ≤30d [%]	3,4	6,5	5,0	2,8
Tod ≤1 Jahr [%]	24,2	26,8	30,7	50,7
Schlaganfall [%]	3,8	2,1		
Alle neurolog. Ereignisse [%]	4,6	1,4		

Neben diesen Ergebnissen kam die Studie auch noch zu der Erkenntnis, dass die Zweijahresmortalität erhöht ist, wenn eine postinterventionelle paravalvuläre Regurgitation besteht.

Es zeigte sich also, dass die TAVI eine sinnvolle und inzwischen nicht mehr unterlegene Therapieoption darstellt. Sowohl bei Hochrisikopatienten, als auch bei chirurgisch als inoperabel geltenden Patienten konnte die kathetergesteuerte Klappenimplantation nach einem Jahr mit den besseren Überlebensergebnissen aufwarten. Lediglich das Risiko eines Schlaganfalls wird durch dieses Verfahren erhöht.

Vergleicht man die Erfolgsraten der unterschiedlichen Operationszugänge der TAVI, so stellt man eine erhöhte Mortalität der Patienten fest, die transapikal operiert wurden. 30 Tage nach der Intervention leben noch 81,2% der Patienten mit einem transapikalen Zugang, während es bei der transfemorale Variante noch 91,8% sind. Das Outcome nach sechs Monaten stellt sich mit 58,0% vs. 90,2% überlebenden Patienten noch extremer dar. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass 78,1% (TA) beziehungsweise 84,8% (TF) der Patienten eine signifikante Besserung in der NYHA Klassifizierung nach dem Eingriff hatten. [21]

Die TAVI ist seit ihrem ersten Einsatz im Jahr 2002 von einer absoluten Notlösung für inoperable, schwer kranke Patienten zu einer praktikablen, der offenen Herzklappenoperation nicht mehr unterlegenen, Intervention geworden.

1.4 Ablauf systemische Entzündungsreaktion (SIRS) im Körper

SIRS steht für „systemic inflammatory response syndrome“. Es handelt sich also um eine Inflammation, eine Entzündungsreaktion, die ihren ursprünglichen lokal begrenzten Bereich überwindet und systemisch relevant wird. [2]

Die Inflammation ist ein Teil der angeborenen Immunantwort, die neben dieser auch eine etwas verzögert einsetzende anti-inflammatorische Komponente hat. [19] Auslöser dieser Entzündungsreaktion ist eine Gewebeschädigung durch mechanische, chemische oder mikrobielle Stimuli. Traumata, Verbrennungen und große chirurgische Eingriffe sind also in der Lage, die angeborene Immunabwehr zu aktivieren. [5, 19]

Operationen am Herzen, zum Beispiel die kardiopulmonale Bypass-Operation, rufen eine erhebliche Inflammation hervor. [20] Ob die systemische Entzündungsreaktion auch einen merklichen Einfluss auf die Mortalität nach kleineren kardialen Eingriffen, wie der TAVI, hat, soll mit dieser Arbeit gezeigt werden.

Ziel der lokalen Inflammation ist es, durch pro-inflammatorische Mediatoren eine Kompartimentierung zu schaffen, die eine Ausbreitung des schädigenden Stimulus verhindert. Darüber hinaus helfen die Mediatoren bei der Ausschaltung der beispielsweise in den Körper eingetretenen Keime. Es wird die Zeit überbrückt, bis eine spezifische genau zur vorherrschenden Situation passende Immunantwort bereitsteht. Die verzögert einsetzende anti-inflammatorische Komponente der angeborenen, unspezifischen Immunantwort soll die systemische Ausbreitung der auch körpereigene Gewebe schädigenden pro-inflammatorischen Mediatoren verhindern. Gelingt dies nicht, wird die Entzündungsreaktion systemisch relevant. [19]

Für die Definition einer SIRS müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein: [19]

- Körpertemperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$
- Tachykardie $>90/\text{min}$
- Tachypnoe $>20/\text{min}$ ($\text{paO}_2 <32 \text{ mm Hg}$)
- Granulozytenzahl >12 oder $<4 \times 10^9/\text{l}$ oder $>10\%$ unreife Zellen

Für die Definition einer schweren SIRS gilt folgende Definition: [19]

- SIRS + Anzeichen einer Organhypoperfusion/-dysfunktion wie z.B.
 - Akute zerebrale Beeinträchtigung
 - Oxygenierungsstörung ($\text{paO}_2 < 70\text{-}75 \text{ mm Hg}$)
 - Hyperlaktämie und metabolische Azidose
 - Oligurie ($< 0,5 \text{ ml/kg}$ Körpergewicht über mindestens 1h)
 - Blutgerinnungsstörung

Im Ablauf der Inflammation im Körper kommt es unter anderem zu einer Erhöhung des Akut-Phase Proteins CRP und der weißen Blutkörperchen. [2, 19] Diese beiden Parameter werden in dieser Arbeit im Hinblick auf die Entzündung im Körper des Patienten ausgewertet und auf einen Zusammenhang mit der Mortalität nach TAVI überprüft.

1.5 Fragestellung - Einfluss der systemischen Entzündungsparameter auf Morbidität und Mortalität nach TAVI

Im Laufe der letzten Jahre verbesserten sich die Resultate und verringerten sich die Komplikationen der TAVI enorm. Während es im Jahr 2012 noch bei 9,4% aller durchgeführten TAVI Interventionen zu intraprozeduralen Komplikationen kam, so waren es zwei Jahre später nur noch 3,9%. [16] Diese Zahlen sind besonders beachtlich, wenn man bedenkt, dass sich die Anzahl der durchgeführten TAVIs im Zeitraum von 2008 bis 2014 um circa den Faktor 20 vervielfachte. [16] 2013 war das Jahr, in dem erstmals mehr Aortenklappen interventionell implantiert wurden und der operative Aortenklappenersatz überholt wurde. [16] Dies ist vor allem einer kontinuierlich besser werdenden Technik und immer routinierter werdenden Ärzten zuzuschreiben. Auf diesem Wege wird die TAVI immer mehr eine Wunschoption für den Patienten, der vor der großen Herzoperation zurückschreckt. Die TAVI ist nicht mehr ausschließlich schwerstkranken Patienten, denen ansonsten jede andere Option fehlt, vorbehalten.

Nichtsdestotrotz ist die TAVI eine recht neue Intervention mit einem relativ hohen, nicht zu vernachlässigendem Risiko. Wenn die Indikation zu dieser Prozedur immer häufiger

und schneller gegeben werden kann und auch gegeben wird, sind Parameter zur Prognoseabschätzung des Patienten unerlässlich.

Kann man einem zum Beratungsgespräch kommenden Patienten schon vor der Intervention eine Prognose zu seinem speziell für die TAVI geltendem Risikoprofil geben? Sind die aus der Herzchirurgie und Kardiologie bekannten und bewährten Scores in diesem Fall verwendbar und liefern valide Aussagen oder kann erst mit den am ersten oder zweiten Tag nach der Prozedur abgenommenen laborchemischen Werten und Parametern eine Prognose gestellt werden?

In dieser Arbeit gehen wir dieser Frage nach und untersuchen, ob uns die vor der Intervention über den Patienten bekannten Daten, wie zum Beispiel Geschlecht, Alter oder die Ejektionsfraktion, eine Aussage über die Prognose erlauben. Darüber hinaus untersuchten wir auch die erst während oder nach der Prozedur aufkommenden Daten und Laborwerte auf eine Aussagekraft zur Prognose. Als Marker für ein schlechtes Outcome wurde ein Versterben der Patienten im Zeitraum von 30 Tagen nach der TAVI definiert.

Ziel dieser Arbeit ist es aufzudecken, welche personenbezogenen Parameter, intraoperativen Daten oder postinterventionellen Laborwerte zur Risikostratifizierung des Patienten dienen. Auf diese Weise könnte es möglich sein, Patienten mit einem extrem hohen Risikoprofil auf dieses aufmerksam zu machen und eventuell von der TAVI abzusehen. Wenn dies allerdings nicht möglich ist, könnte man sich in der Konsequenz für Hochrisikopatienten ein spezielles Nachsorgeprotokoll erarbeiten mit dem Ziel die 30-Tages-Mortalität zu senken.

Valide Daten zur Prognoseabschätzung können auf der anderen Seite jedoch auch eine gewisse Sicherheit schenken und eventuell bei der Indikationsstellung zur TAVI Berücksichtigung finden.

2. Material und Methoden

2.1 Das Patientenkollektiv

Die Basis dieser retrospektiven Studie bildet ein Kollektiv an Patienten, die am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von Mai 2008 bis Juni 2013 eine Aortenklappe minimalinvasiv implantiert bekommen haben. In dieser Zeit wurden in Ulm 279 TAVI Operationen durchgeführt. Die Daten dieser Patienten wurden der Klinikdatenbank SAP entnommen und in eine vorher definierte Tabelle eingetragen. Eine Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission liegt vor. Zum Einen wurden die personenbezogenen, unveränderlichen Parameter, wie das Geschlecht und die Größe erfasst. Zum Anderen fanden auch das Gewicht, einige kardiologische Risikofaktoren und alle Werte rund um den Eingriff Einzug in die Tabelle. Je nach Vollständigkeit der digitalen Akte im Programm SAP wurden also alle Werte, angefangen bei der Implantationsart, OP Dauer und Klappenart bis hin zu kardiovaskulären Risikofaktoren wie dem Rauchen oder stattgefundenen Herzinfarkten, gesammelt und in der Tabelle zusammengetragen. Um eine Anonymisierung der Patientendaten zu gewährleisten, wurden im Rahmen der oben genannten Arbeitsschritte die Namen der Patienten durch Nummern, das Geburtsdatum durch das errechnete Alter zum OP Zeitpunkt, das Geschlecht sowie sämtliche Komorbiditäten und intra-/postoperative Besonderheiten durch Nummern ersetzt. Das exakte Operationsdatum wurde ebenfalls nicht erfasst. Auf diese Weise konnte eine entsprechende Anonymisierung geschaffen und eine Zurückverfolgung der Daten zu einem bestimmten Patienten vermieden werden. Diese Tabelle ist in ihrer Gesamtheit aus Gründen der Übersichtlichkeit in dieser Arbeit nicht aufgeführt.

Mit 241 Werten, die zu jedem Patienten erfasst wurden, enthält sie weit mehr als die im Nachhinein verwendeten Variablen. Der Umfang wurde so umfassend gewählt, um eventuell später gefundene Einflüsse oder Störfaktoren besser analysieren, erklären oder beseitigen zu können.

2.2 Auswahl der Patienten und Ausschlusskriterien

Nach dem Erstellen der Tabelle wurde diese auf eventuell vorhandene Patienten untersucht, die aufgrund von Begleiterkrankungen, besonderen Umständen während der OP oder dem Fehlen wichtiger Parameter nicht in die Statistik einfließen sollten.

Zum einen wurde ermittelt, ob es Begleiterkrankungen oder Komorbiditäten, wie zum Beispiel eine Leukämie oder Ähnliches bei den Patienten gibt, die unsere untersuchten Variablen auf unerwünschte Weise beeinflussen.

Genauso wurden alle Patienten aussortiert, die gleichzeitig mit der neuen Aortenklappe auch noch eine weitere Intervention bekamen.

Auch die Personen, bei denen es während der TAVI zu einer Konversion zu einer offenen Aortenklappenimplantation kam oder die Operation nicht überlebten, wurden herausgefiltert.

Ein weiterer Ausschlussgrund war das Fehlen elementarer Werte, wie zum Beispiel der Leukozytenwert am ersten Tag nach dem Eingriff.

2.3 Auswahl der später untersuchten Parameter

Im Fokus dieser Arbeit steht die Untersuchung der Entzündungsparameter. Aus diesem Grund wurden für die spätere Auswertung besonders Parameter wie die Leukozyten und der Wert des C-reaktiven Proteins am ersten und zweiten Tag nach dem Eingriff untersucht.

Darüber hinaus finden standardmäßig erhobene personenbezogene, unveränderliche Daten, wie das Geschlecht oder Alter, Einzug in die Analyse.

Um einen Vergleich zu anderen kardiologischen und herzchirurgischen Eingriffen ziehen zu können, wurden auch bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie beispielsweise die linksventrikuläre Ejektionsfraktion oder der Euro Score I geprüft. Auch verschiedene Komorbiditäten, wie die koronare Herzkrankheit, eine perkutane transluminale Koronarangioplastie, eine Stentimplantation oder ein Koronararterienbypass wurden auf ihren Einfluss auf die Mortalität im Zeitraum von 30 Tagen nach der Implantation untersucht.

Des Weiteren wurden die mit der Operation assoziierten Parameter besonders beachtet. Sowohl die OP Dauer, als auch die verabreichte Kontrastmittelmenge, eine eventuelle Gabe von Fremdblut und die Wahl der Zugangsart finden Einzug in die Analyse.

Darüber hinaus findet in dieser Arbeit eine Analyse der verwendeten Aortenprothesen im Hinblick auf das Outcome statt. Hierbei sei explizit gesagt, dass dies kein Markenvergleich ist, sondern die unterschiedlichen Eigenschaften der Klappen im Hinblick auf ihre Implantation auf ihren Einfluss untersucht werden sollen.

2.4 Grundlagen der OP Methode TAVI

Es gibt mehrere Zugangsarten und Verfahren einen kathetergestützten Aortenklappenersatz durchzuführen. Im Mittelpunkt dieses Operationsverfahrens steht die in unserem Patientenkollektiv am häufigsten verwendete transfemorale Zugangsart und der etwas seltener genutzte transapikale Zugang. Darüber hinaus existiert auch die wesentlich seltener durchgeführte Möglichkeit, die Prozedur über die Arteria subclavia oder Aorta ascendens transaortal auszuführen. [25]

All diesen Verfahren geht in der Vorbereitung eine gründliche Aufklärung des Patienten und eine antikoagulatorische Therapie voraus. Während für die transfemorale Intervention 160mg Acetylsalicylsäure und 300mg Clopidogrel innerhalb von <24h vor dem Eingriff gegeben werden, sind es für die transapikale Operation nur 75mg Acetylsalicylsäure. [11] Eine Vollnarkose ist für das transfemorale Operationsverfahren optional, möchte man die neue Herzklappe transapikal einbringen, so ist sie obligat. [11] Eine Durchführung in lokaler Anästhesie unter Sedierung bringt Vorteile wie eine höhere hämodynamische Stabilität, seltenere Angewiesenheit auf Vasopressoren, eine generell kürzere Eingriffsdauer und einen schnellere Krankenhausentlassung mit sich. [11] Eine antibiotische Prophylaxe, zum Beispiel mit einem Cephalosporin, wird zu Beginn der OP und 48h danach gegeben. [11] Um eine maximale Sicherheit während des Eingriffs zu gewährleisten und die exakte Lage des Klappenersatzes verifizieren zu können, wird die Prozedur mit einer Angiographie-durchleuchtungsanlage und einem optionalen transösophagealen Ultraschall durchgeführt. [11]

Das transfemorale Verfahren ist eine häufig verwendete Variante. Es wird eine Schleuse, unter Benutzung der Seldinger-Technik, sowohl in die kontralaterale Arteria femoralis, als auch in die kontralaterale Vena femoralis gelegt. Über den venösen Zugang wird eine Schrittmacherelektrode in den rechten Ventrikel gelegt. Darüber hinaus kann darüber eine Flüssigkeits- und Medikamentengabe erfolgen. [11] Alternativ kann diese Schrittmachersonde auch über die Jugularvene eingebracht werden. [25] Der arterielle kontralaterale Zugang wird genutzt, um einen Pigtail-Katheter, zum Zweck eines supraaortalen Aortogramms zur korrekten Klappenplatzierung, oberhalb der Aortenwurzel zu platzieren. Auch ipsilateral wird eine Schleuse perkutan in die A.femoralis gelegt. Es wird Heparin als Bolus zur Antikoagulation verabreicht. Über diesen Zugang kann im Folgenden mit mehreren Zwischenschritten, die Aortenklappe mit einem Draht passiert werden. [11] Je nach Klappenersatz unterscheidet sich von hier an das Vorgehen. Beim Verwenden einer Edwards

Sapien Prothese wird im nächsten Schritt ein Rapid Pacing über die eingebrachte Schrittmacherelektrode zum funktionellen Herzstillstand herbeigeführt. Ein eingebrachter Ballonkatheter wird in Höhe der Aortenklappe schnell ent- und wieder zusammengefaltet. Die Klappe wird so gesprengt. Das Rapid Pacing wird daraufhin wieder gestoppt. Zur Orientierung dienen zwei röntgendichte Areale am Katheter, die im Röntgen der Angiographie-durchleuchtungsanlage detektiert werden können. Danach wird die Prothese, die über einen Ballonkatheter gefaltet wird, unter Benutzung der gleichen Technik in die korrekte Position eingebracht. Unter erneutem Rapid Pacing wird der Ballon entfaltet und die Klappe so eingebracht. [11] Wird eine CoreValve Prothese verwendet, so ist kein Rapid Pacing zur Klappenimplantation nötig. Es handelt sich um eine selbstexpandierende Klappe und somit nicht um ein balloonexpandierbares System. [29] Noch vor der Protheseimplantation wird, wie bei der Edwards Sapien Prothese, eine Balloonvalvuloplastie mit einem Balloonkatheter transaortal unter kurzem Rapid Pacing zur Sprengung der Aortenklappe durchgeführt. Um anschließend an die Implantation einen einwandfreien Sitz der Prothese zu verifizieren und die Suffizienz zu überprüfen, wird über den kontralateral eingebrachten Pigtail Katheter ein Aortogramm durchgeführt. Wenn die Prozedur erfolgreich verlief, werden im Folgenden die Schleusen entfernt und der Patient zur Überwachung für 24 Stunden auf die Intensivstation verlegt. [11]

Es lässt sich also festhalten, dass sich die beiden Klappenarten in ihrer Implantation bezüglich des Entfaltungsmechanismus sowie der Rapid pacing Dauer stark unterscheiden.

Das transapikale Verfahren ist dem transfemorale in vielen Schritten sehr ähnlich. Die beiden kontralateralen Zugänge werden identisch angelegt, allerdings kann die Schrittmachersonde bei dieser Operation auch auf das Epikard aufgenäht werden. [25] Mittels einem transthorakalem Ultraschall wird die Spitze des linken Ventrikels ausfindig gemacht und in diesem Bereich eine Mini-Thorakotomie durchgeführt. Man befindet sich dabei im fünften bis sechsten Interkostalraum. [11] Der linke Ventrikel wird kanüliert und Heparin appliziert. Von diesem Moment an, kann die Prozedur wie im transfemorale Verfahren ablaufen, mit dem Unterschied, dass die Klappensprengung und das Einbringen der neuen Prothese von anterograd über die Herzspitze geschieht. [25] Im Verlauf wird eine rasche Extubation angestrebt und der Patient zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt. [11]

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in drei Schritten.

Im ersten Schritt wurde eine deskriptive Analyse des Patientengesamtkollektivs durchgeführt. Für die Subgruppen der Patienten mit einem femoralen oder apikalen Operationszugang ist eine separate deskriptive Analyse angeschlossen worden. Darüber hinaus fand eine getrennte Aufgliederung und Auszählung aller Patienten nach der ihnen implantierten Klappenart statt.

Die folgenden zwei Schritte fanden unter zur Hilfenahme des Statistikprogramms SAS sowie in Kooperation mit Herrn PD Dr. biol. hum. Benjamin Mayer vom Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie statt. Basis der Berechnungen ist ein logistisches Regressionsmodell, welches es ermöglicht die Wahrscheinlichkeit für ein bestimmtes Endergebnis, basierend auf einzelnen oder mehreren Parametern zu errechnen. Dabei spielt es keine Rolle, ob diese Einflussgrößen qualitativer oder quantitativer Natur sind. Errechnet wird in diesen Regressionsmodellen stets das Risiko in einem Zeitraum von 30 Tagen nach der Klappenimplantation zu versterben.

Im ersten Schritt der statistischen Auswertung mit dem Programm SAS, und damit im zweiten Schritt der gesamten Auswertung, wurde eine univariate Berechnung jedes Parameters durchgeführt. Das bedeutet, es wurde für jede Einflussgröße separat berechnet, ob und wenn ja wie groß sein Einfluss auf das Endergebnis Tod $\leq 30d$ ist. Hierbei wurde, wie bei der deskriptiven Analyse, jeweils eine getrennte Berechnung für das Patientengesamtkollektiv, die femorale und apikale Subgruppe durchgeführt. Des Weiteren ist das „Akaike Information Criterion“ ermittelt worden, um eine Grundlage für die sich anschließende multivariate Analyse zu erhalten.

Der letzte Schritt war dann die multivariate Analyse, also die Analyse mehrerer Parameter gleichzeitig, von Gesamtkollektiv, femoraler und apikaler Teilgruppe.

2.5.1 Deskriptive Analyse

Wie bereits erwähnt, wird die im folgenden beschriebene deskriptive Analyse jeweils separat für das Gesamtkollektiv und die Subgruppen der Patienten mit femoralem und apikalem Operationszugang durchgeführt. Eine weitere zusätzlich berechnete Teilgruppe setzt sich

aus den zwei großen Gruppen der Patienten zusammen, die den gleich Klappentyp implantiert bekamen.

Für die kategorialen Parameter, wie das Geschlecht, Alter, den Erhalt von Fremdblut (ja/nein) oder das Vorhandensein von Komorbiditäten, werden die absoluten Häufigkeiten für die jeweiligen Ausprägungen angegeben. In der deskriptiven Analyse des Gesamtkollektivs kommt als betrachtete Variable noch die Zugangsart hinzu. Die Kategorie Komorbiditäten erhält vier Ausprägungsmöglichkeiten (0=keine Risikofaktoren, 1=KHE, 2=PTCA/Stent, 3=ACVB). Darüber hinaus ist es für die Werte Alter und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion sinnvoll, eine Einteilung in zweckmäßig gewählte Bereiche vorzunehmen. Infolgedessen wird für das Lebensalter bei Operation eine Einteilung in die Kategorien <85 und ≥ 85 Jahre, für die EF in die Gruppen $\leq 40\%$ und $>40\%$ vorgenommen.

Für stetige Variablen, wie zum Beispiel die OP Dauer, die intraoperativ gegebene Kontrastmittelmenge, den präoperativ errechneten Euro Score I und die Laborwerte CRP und Leukozytenzahl wird der Mittelwert errechnet. Um im Verlauf einen besseren Überblick über die Signifikanz der einzelnen Parameter auf die Mortalität im gesuchten Zeitraum erhalten zu können, wird für diese Werte zusätzlich eine Zählung der Patienten vorgenommen, die einen Wert von $\geq 30\%$ über dem Mittelwert aufweisen.

Sowohl für die kategorialen, als auch für die stetigen Parameter wird eine Auszählung der Patienten des jeweiligen Kollektivs nach dem Kriterium „Tod im Zeitraum von ≤ 30 Tagen nach Operation“ durchgeführt und in der absoluten und relativen Häufigkeit aufgeschrieben. Gleiches wird für alle Patienten, auf die dieses Merkmal nicht zutrifft, durchgeführt.

Eine genaue Auflistung der deskriptiv untersuchten Parameter ist im Anhang einsehbar (Tabelle 4, Tabelle 5, Tabelle 6, Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16).

2.5.2 Univariate Analyse

Die Daten der univariaten Analyse sind mit dem Programm SAS errechnet worden. Mit Hilfe des logistischen Regressionsmodells wurde ein Odds Ratio, also das Verhältnis von zwei Ereignissen, das dazugehörige Vertrauensintervall und der p-Wert errechnet.

Dieses Odds Ratio ist folgendermaßen zu verstehen. Ein Wert von 1 bedeutet, dass zwischen beiden Ereignissen kein Unterschied nachgewiesen werden kann. Nimmt es eine Größe von 0-1 an, so kann davon ausgegangen werden, dass Merkmal 1 vom Einfluss geringer ausfällt. Ein Wert von >1 , zeigt einen größeren Einfluss von Merkmal 1 im Vergleich zu Merkmal 2 auf. Darüber hinaus gibt das Programm für jede separate Berechnung

ein Konfidenzintervall heraus. Dieses Vertrauensintervall zeigt einen Bereich, in dem das tatsächliche Odds Ratio mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt. Der relevante p-Wert wird ebenfalls von SAS herausgegeben. Bei einem gewählten Signifikanzniveau von 5% muss dieser Wert, möchte man eine Bedeutsamkeit einer Variablen nachweisen, $<0,05$ sein. Je kleiner er wird, desto sicherer spricht das Ergebnis für eine Signifikanz des jeweiligen Parameters. Ein hohes p sagt auf der anderen Seite einfach nur aus, dass kein Einfluss sicher nachgewiesen werden konnte.

Darüber hinaus wird in diesem Durchgang der AIC berechnet.

Eine genaue Darstellung der univariaten Analysen mit ihren Parametern und Ergebnissen sind im Anhang einsehbar (Tabelle 8, Tabelle 10, Tabelle 12).

2.5.3 Multivariate Analyse

Im letzten Schritt der statistischen Auswertung erfolgt eine multivariate Analyse. Dabei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem der Einfluss mehrere Parameter auf die 30-Tages-Mortalität gleichzeitig in einem Modell berechnet werden kann.

Auf diese Weise ist es möglich, eventuelle Scheinergebnisse und Scheinkorrelationen aus der univariaten Analyse zu beseitigen. Der Effekt eines einzelnen Parameters wird dabei um die Effekte der anderen Parameter, mit denen er gleichzeitig in einem Modell berechnet wird, korrigiert und adjustiert. Ein möglicherweise vorhandener anderer Einfluss wird also herausgerechnet. Durch dieses zusätzliche Verfahren lässt sich die Signifikanz einer vielleicht schon univariat bedeutsamen Variablen bestätigen oder in Frage stellen.

Für die Bildung möglichst aussagekräftiger Variablen-Paare für die multivariate Analyse lässt sich der Wert AIC, der in der univariaten Berechnung mit angegeben wurde, heranziehen. Je kleiner der addierte AIC aller Parameter einer Gruppe, die man zusammen berechnen möchte, desto besser die Aussagekraft dieser Berechnung.

Allerdings lassen sich mit diesem Verfahren keine Gruppen mit beliebig vielen Parametern bilden, die man zusammen berechnet. Begrenzend ist im Fall dieser Studie die relativ geringe Anzahl von 11 Todesfällen im gesuchten Zeitraum von 30 Tagen nach dem Eingriff. Dies schränkt die maximal mögliche Variablenzahl für eine Berechnung auf 3 ein.

Das Ergebnis der multivariaten Analyse ist, wie auch in der univariaten, ein Odds Ratio mit Vertrauensintervall und p-Wert für jede Variable in jeder separaten Analyse. Die Interpretation unterscheidet sich nicht.

Eine genaue Darstellung der multivariaten Analysen mit ihren Parametern und Ergebnissen sind im Anhang einsehbar (Tabelle 9, Tabelle 11, Tabelle 13).

3. Ergebnisse

3.1 Untersuchung des Gesamtkollektivs

3.1.1 Deskriptive Analyse

Das Patientengesamtkollektiv umfasst 255 Personen. Von diesen 255 Personen verstarben 11 Patienten (4,31%) innerhalb von 30 Tagen nach der Operation.

Die Leukozytenwerte am ersten Tag nach OP liegen bei 100% der Personen vor. Der Mittelwert liegt bei 11,5 Giga/Liter. Von den 255 Personen des Gesamtkollektivs weisen 41 Patienten einen Leukozytenwert auf, der mindestens 30% über dem Durchschnitt, also bei ≥ 15 G/l, liegt. Von dieser Patientengruppe mit hohen Leukozytenwerten verstarben fünf Personen, also 12,2%, innerhalb von 30 Tagen nach OP. In der Gruppe mit niedrigeren Leukozytenwerten sind es im Vergleich nur sechs Patienten, also 2,8%, gewesen.

Für die Leukozytenwerte am zweiten Tag nach Operation verhält es sich ähnlich. Der Durchschnitt der Werte liegt bei 11 G/l. 36 Patienten haben einen Leukozytenwert, der mindestens 30% über dem Mittelwert, also bei $\geq 14,3$ G/l, liegt. Von diesen 36 Personen überlebten sechs (16,67%) nicht die ersten 30 Tage nach OP. In der Vergleichsgruppe mit niedrigen Leukozytenwerten verstarben nur vier (1,9%) Patienten. Für neun Personen konnte kein Leukozytenwert für den zweiten Tag nach OP in Erfahrung gebracht werden. Von diesen neun Personen verstarb eine (11,12%) im gesuchten Zeitraum von 30 Tagen nach dem Eingriff.

Im Hinblick auf die EF des linken Ventrikels lässt sich das gesamte Patientenkollektiv in eine Gruppe mit 52 Personen mit einer EF von $\leq 40\%$, eine Gruppe mit 185 Personen mit einer EF $>40\%$ und 18 Personen ohne Daten einteilen. In der Gruppe mit niedriger Ejektionsfraktion verstarben fünf Personen (9,62%) im gesuchten Zeitraum von 30 Tagen, während es in der Gruppe mit der höheren EF fünf Personen, also nur 2,7%, waren. Von den Patienten ohne Angabe zu diesem Parameter überlebte eine Person (5,56%) die gesuchte Zeit von 30 Tagen nicht.

Die komplette Auflistung der deskriptiven Analyse des Patientengesamtkollektivs ist im Anhang in der Tabelle 4 zu finden.

3.1.2 Univariat signifikante Parameter

Die univariate Auswertung der Parameter des Gesamtkollektivs ergibt im Hinblick auf die 30-Tagesmortalität signifikante Werte für drei der untersuchten Variablen.

Für den Leukozytenwert des ersten Tages nach OP lässt sich mit einem Odds Ratio von 1,152 (Konfidenzintervall 1,053 – 1,262) und einem p-Wert von 0,0022 ein Einfluss nachweisen. Ebenso verhält es sich mit dem Leukozytenwert des zweiten Tages nach OP mit einem Odds Ratio von 1,131 (Konfidenzintervall 1,047 – 1,223) und einem p-Wert von 0,0018.

Darüber hinaus stellt sich die Ejektionsfraktion (Odds Ratio 0,261; Konfidenzintervall 0,073 – 0,940; p-Wert 0,0398) als signifikant dar.

Tabelle 2: Ausschnitt aus Tabelle „Ergebnisse Gesamtkollektiv univariat“ [Tabelle 8], isolierte Darstellung signifikanter Variablen der univariaten Analyse des Gesamtkollektivs, Untersuchung der Variablen von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe im Hinblick auf die 30-Tagesmortalität (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013), Errechnung durch das Programm SAS; rote Schriftfarbe – Hervorhebung signifikanter Parameter

Variable	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Leukozyten 1. Tag postOP	1,152	1,053 – 1,262	0,0022
Leukozyten 2. Tag postOP	1,131	1,047 – 1,223	0,0018
Ejektionsfraktion >40% vs. ≤40%	0,261	0,073 – 0,940	0,0398

3.1.3 Univariat nicht signifikante Parameter

Abgesehen von den oben genannten signifikanten Parametern, kann für keine weitere untersuchte Variable im Gesamtkollektiv ein Einfluss auf die Sterblichkeit innerhalb der ersten 30 Tage nach OP festgestellt werden.

Weder für die personenbezogenen, unveränderlichen Variablen wie das Geschlecht oder Alter, noch für weitere klinische Parameter, wie die CRP Werte des ersten und zweiten Tages nach OP, kann eine Auswirkung auf die Mortalität errechnet werden.

Eine genaue Auflistung der nicht signifikanten Variablen mit ihren exakten Werten, Konfidenzintervallen und p-Werten ist im Anhang in Tabelle 8 einsehbar.

3.1.4 Multivariat signifikante Parameter

Die multivariate Analyse des Gesamtkollektivs bestätigt die Signifikanz der Leukozytenwerte am ersten und zweiten Tag nach der Operation. Egal in welcher Variablen-Konstellation man diese beiden Variablen berechnet, es ergeben sich, bis auf eine Ausnahme, immer Werte mit einem p-Wert <5%.

Die Ausnahme bildet die gleichzeitige Analyse des Leukozytenwerts am ersten Tag nach OP, der Kontrastmittelmenge und der OP-Dauer. Es ergibt sich für die Leukozyten ein Odds Ratio von 1,134 bei einem Konfidenzintervall von 1,000 – 1,286 und einem p-Wert von 0,0502. Für die Kontrastmittelmenge wird ein Odds Ratio von 1,000 mit einem Konfidenzbereich von 0,992 – 1,009 bei einem p-Wert von 0,9363 errechnet. Auch die OP-Dauer erreicht mit einem Odds Ratio von 1,011, einem Konfidenzintervall von 0,996 – 1,027 und einem p-Wert von 0,1482 kein bedeutsames Niveau im Hinblick auf die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen nach OP. Dies ist die einzige Anordnung von Variablen in der multivariaten Berechnung des Gesamtkollektivs, bei der der Leukozytenwert am ersten postoperativen Tag kein signifikantes Niveau erreicht.

Des Weiteren ergibt die Untersuchung des Variablenpaares Leukozyten am ersten Tag nach OP und der Ejektionsfraktion eine Bedeutsamkeit für beide Parameter. Sowohl die Leukozyten mit einem Odds Ratio von 1,138, einem Konfidenzintervall von 1,031 – 1,256 und einem p-Wert von 0,0106, als auch die Ejektionsfraktion mit einem Odds Ratio von 0,250, einem Konfidenzbereich von 0,067 – 0,936 und einem p-Wert von 0,0396, befinden sich im signifikanten Bereich. Allerdings kann für die Ejektionsfraktion in keiner weiteren Konstellation ein Einfluss auf die Mortalität gezeigt werden.

Eine genaue Darstellung der signifikanten und nicht-signifikanten Parameter mit ihren exakten Odds Ratios, Konfidenzbereichen und p-Werten lassen sich im Anhang in Tabelle 9 einsehen.

3.2 Untersuchung der femoralen Gruppe

3.2.1 Deskriptive Analyse

Die deskriptive Analyse des Patientengesamtkollektivs mit seinen 255 Patienten ergab eine Gruppe von 226 Personen, deren TAVI Operation über einen femoralen Zugang durchgeführt wurde. In dieser Gruppe verstarben neun Patienten (3,98%) innerhalb des gesuchten Zeitraums von 30 Tagen nach dem Eingriff.

Für die Leukozytenwerte vom ersten Tag nach OP lässt sich ein Mittelwert von 11,5 G/l errechnen. 36 der 226 Patienten weisen einen Laborwert auf, der mindestens 30% über dem Durchschnitt, also bei ≥ 15 G/l, liegt. Von diesen 36 Personen verstarben vier (11,12%) innerhalb des gesuchten Zeitraums von 30 Tagen nach dem Eingriff. Im Vergleich dazu sind es in der Gruppe mit niedrigeren Leukozytenwerten nur fünf Patienten (2,63%) gewesen.

Die Leukozytenwerte am zweiten Tag nach der Operation liegen für 218 Patienten vor. Bei acht Patienten war kein Wert aus den Akten ermittelbar. Der Mittelwert aller vorhandenen Laborwerte liegt bei 10,8 G/l. 34 der 218 Personen weisen einen Leukozytenwert vor, der mindestens 30% über dem Durchschnitt, also bei ≥ 14 G/l, liegt. Aus dieser Gruppe verstarben sechs Patienten (17,65%) im Zeitraum von 30 Tagen nach OP. Bei den Patienten mit niedrigeren Werten kam es zu drei Toten (1,63%). Von den acht Patienten ohne Angabe zu diesem Laborwert verstarb keiner im gesuchten Zeitraum.

Die komplette Auflistung der deskriptiven Analyse der Patientengruppe mit femoralem Operationszugang ist im Anhang in der Tabelle 6 zu finden.

3.2.2 Univariat signifikante Parameter

Die univariate Analyse der Subgruppe des Patientenkollektivs mit femoralem Operationszugang ergibt eine Signifikanz für zwei Werte.

Für den Leukozytenwert am ersten Tag nach dem Eingriff lässt sich ein Odds Ratio von 1,153 bei einem Konfidenzintervall von 1,048 – 1,267 und einem p-Wert von 0,0034 errechnen.

Des Weiteren erreicht auch der Leukozytenwert am zweiten Tag nach OP mit einem Odds Ratio von 1,110, einem Vertrauensintervall von 1,031 – 1,196 und einem p-Wert von 0,0056, ein bedeutsames Niveau.

Tabelle 3: Ausschnitt aus der Tabelle „Ergebnisse femoraler Zugang univariat“ [Tabelle 10], isolierte Darstellung signifikanter Variablen der univariaten Analyse des Kollektivs mit femoralem Operationszugang, Untersuchung der Variablen von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe im Hinblick auf die 30-Tagesmortalität (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013), Errechnung durch das Programm SAS; rote Schriftfarbe – Hervorhebung signifikanter Parameter

Variable	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Leukozyten 1. Tag postOP	1,153	1,048 – 1,267	0,0034
Leukozyten 2. Tag postOP	1,110	1,031 – 1,196	0,0056

3.2.3 Univariat nicht signifikante Parameter

Abgesehen von den oben genannten signifikanten Parametern, kann für keine weitere Variable in der Patientensubgruppe mit femoralem OP-Zugang ein Einfluss auf die Sterblichkeit innerhalb der ersten 30 Tage nach OP festgestellt werden.

Weder für die personenbezogenen, unveränderlichen Variablen wie das Geschlecht oder Alter, noch für weitere klinische Parameter, wie die CRP Werte des ersten und zweiten Tages nach OP, kann eine Auswirkung auf die Mortalität errechnet werden.

Eine genaue Auflistung der nicht signifikanten Variablen mit ihren exakten Werten, Konfidenzintervallen und p-Werten ist im Anhang in Tabelle 10 einsehbar.

3.2.4 Multivariat signifikante Parameter

Die multivariate Analyse der Patientensubgruppe mit femoralem Operationszugang bestätigt die Signifikanz der Leukozytenwerte am ersten und zweiten Tag nach der Operation. Egal in welcher Konstellation man diese Variablen berechnet, es ergeben sich, bis auf eine Ausnahme, immer Werte mit einem p-Wert <5%.

Die Ausnahme bildet die gleichzeitige Analyse des Leukozytenwerts am ersten Tag nach OP, der Kontrastmittelmenge und der OP-Dauer. Hierbei handelt es sich um die gleiche Konstellation, die auch im Gesamtkollektiv als Ausnahme heraussticht und kein signifikantes Niveau für den Leukozytenwert erreicht. Es ergibt sich für die Leukozyten ein Odds Ratio von 1,137 bei einem Konfidenzintervall von 0,995 – 1,300 und einem p-Wert von 0,0591. Für die Kontrastmittelmenge wird ein Odds Ratio von 0,998 mit einem Konfidenzbereich von 0,988 – 1,009 bei einem p-Wert von 0,7636 errechnet. Auch die OP Dauer erreicht mit einem Odds Ratio von 1,008, einem Konfidenzintervall von 0,990 –

1,026 und einem p-Wert von 0,4045 kein bedeutsames Niveau im Hinblick auf die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen nach OP. Dies ist die einzige Anordnung von Variablen in der multivariaten Berechnung dieser Subgruppe, bei der der Leukozytenwert kein signifikantes Niveau erreicht.

Die Ejektionsfraktion erreicht, anders als in der Analyse des Gesamtkollektivs, in keiner berechneten Konstellation ein signifikantes Niveau.

Eine genaue Darstellung der signifikanten und nicht-signifikanten Parameter mit ihren exakten Odds Ratios, Konfidenzbereichen und p-Werten ist im Anhang in Tabelle 11 einsehbar.

3.3 Untersuchung der apikalen Gruppe

3.3.1 Deskriptive Analyse

Die Auszählung des gesamten Patientenkollektivs mit seinen 255 Personen ergab eine Gruppe von 27 Patienten, deren TAVI Operation über einen apikalen Zugang durchgeführt worden ist. Aus dieser Gruppe verstarb eine Person (3,7%) innerhalb des gesuchten Zeitraums von 30 Tagen nach dem Eingriff.

Der durchschnittliche Leukozytenwert am ersten Tag nach der Operation der Patienten dieser Gruppe liegt bei 11,6 G/l. Fünf dieser 27 Personen weisen einen Laborwert auf, der mindestens 30% über dem Mittel, also bei $\geq 15,1$ G/l, liegt. Von diesen fünf Personen verstarb eine Person (20%) im gesuchten Zeitraum, während ihn 22 Patienten (80%) überlebten.

Für den zweiten Tag nach dem Eingriff lässt sich ein Leukozytenmittelwert von 12,3 G/l errechnen. Drei der 27 Patienten weisen an diesem Tag einen Laborwert auf, der mindestens 30% über dem Durchschnitt, also bei ≥ 16 G/l, liegt. Eine dieser drei Personen (33,34%) verstarb innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff. Die restlichen 24 Patienten (66,66%) überlebten den definierten Zeitraum.

Die komplette Auflistung der deskriptiven Analyse der Patientengruppe mit femoralem Operationszugang ist im Anhang in der Tabelle 5 zu finden.

3.3.2 Univariate Analyse der Parameter

Die univariate Analyse der Subgruppe des Patientenkollektivs mit apikalem Operationszugang ergibt für keine untersuchte Variable eine Signifikanz.

Weder für die personenbezogenen, unveränderlichen Variablen wie das Geschlecht oder Alter, noch für die klinische Parameter, wie die Leukozyten- oder CRP Werte des ersten und zweiten Tages nach OP, kann eine Auswirkung auf die Mortalität errechnet werden.

Eine genaue Auflistung der Variablen mit ihren exakten Werten, Konfidenzintervallen und p-Werten ist im Anhang in Tabelle 12 einsehbar.

3.3.3 Multivariate Analyse der Parameter

Die multivariate Analyse dieser Patientensubgruppe bestätigt das Fehlen eines signifikanten Wertes im Hinblick auf die Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach der Operation.

Egal in welcher Variablen-Konstellation man diese Variablen berechnet, es lässt sich für keinen Parameter eine Bedeutsamkeit errechnen.

Eine genaue Darstellung aller berechneten Parameter-Konstellationen mit ihren exakten Odds Ratios, Konfidenzbereichen und p-Werten ist im Anhang in Tabelle 13 einsehbar.

3.4 Andere Zugangsarten

Neben den Patientensubgruppen, bei denen der Operationszugang femoral oder apikal durchgeführt wurde, gibt es zwei weitere Patienten im Gesamtkollektiv, die sich in keine der beiden Fraktionen einsortieren lassen. Für eine der beiden Personen konnte gar keine Zugangsart in den Patientendaten ermittelt werden, bei der zweiten Person wurde die neue Aortenklappe über eine Mini-Thorakotomie implantiert.

Aus dieser Randgruppe mit zwei Patienten verstarb einer (50%) im gesuchten Zeitraum von 30 Tagen nach dem Eingriff.

Eine genauere Auflistung und Spezifizierung wird aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht vorgenommen.

3.5 Einfluss der Klappenart auf den Leukozytenwert

Um einen Überblick über den Einfluss des Klappentyps auf die Leukozytenwerte und die Mortalität im Zeitraum von 30 Tagen nach dem Eingriff zu erlangen, werden verschiedene Gruppen erstellt und separat berechnet.

Drei Patienten im Patientengesamtkollektiv wurde eine Klappenart implantiert, die ansonsten nicht verwendet worden ist. Aus diesem Grund finden diese Personen in der folgenden Vorstellung der Ergebnisse keine Berücksichtigung.

81 Patienten wurde eine Aortenklappe vom Typ Edwards Sapien implantiert. Drei dieser 81 Personen (3,7%) verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Implantation. Der durchschnittliche Leukozytenwert am ersten Tag nach dem Eingriff liegt bei 11,1 G/l und fällt am darauf folgenden Tag auf 10,7 G/l ab. Für zwei der 81 Patienten liegt kein Laborwert für den zweiten Tag post-OP vor.

171 Patienten bekamen eine Aortenklappe vom Typ CoreValve implantiert. Acht dieser 171 Personen (4,7%) überlebten die ersten 30 Tage nach dem Eingriff nicht. Der Mittelwert der Leukozyten am ersten Tag nach der OP liegt bei 11,7 G/l und fällt am darauf folgenden Tag auf 11,1 G/l ab. Sieben der 171 Patienten konnten für den zweiten Tag post-OP aufgrund von fehlenden Leukozytenwerten nicht in die Berechnung einfließen.

Eine tabellarische Auflistung ist im Anhang in Tabelle 14 einzusehen. Abbildung 1 zeigt eine grafische Darstellung dieser Daten.

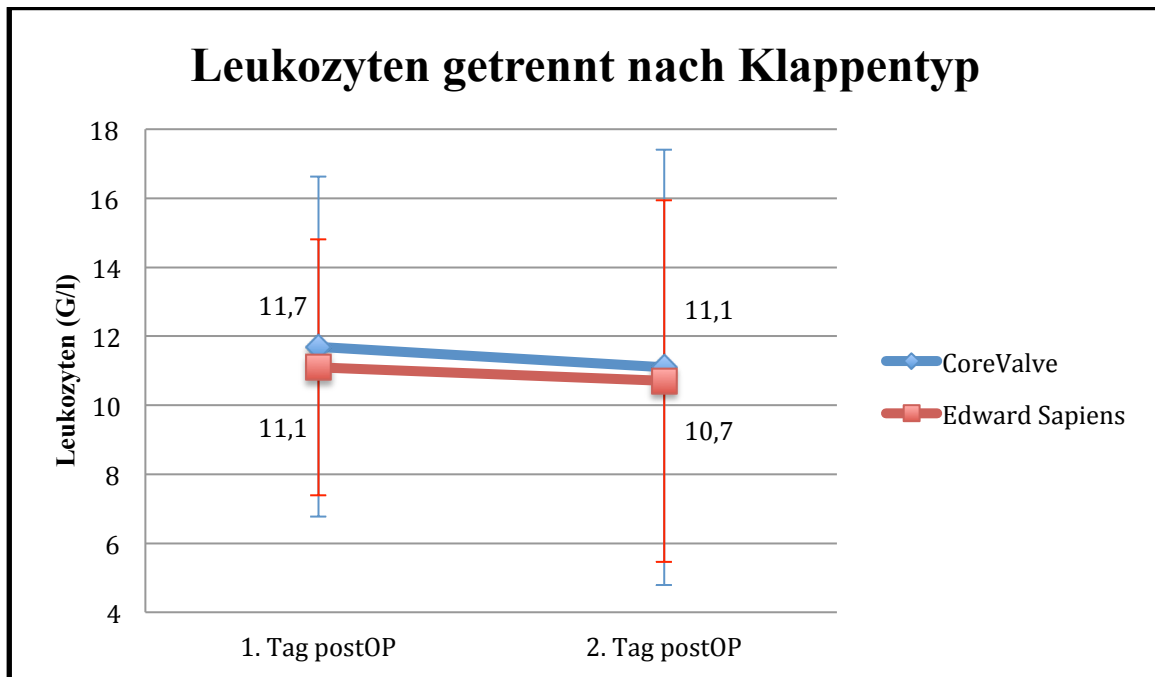


Abbildung 1: Vergleich Leukozytenwert bei Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe nach Klappenart (Universitätsklinikum Ulm, 2008 – 2013), [Mittelwert \pm Standardabweichung] – Gesamtkollektiv; G/l – Giga/Liter

Darüber hinaus wurden separate Berechnungen für die jeweiligen Patientensubgruppen gemacht, die einen Leukozytenwert von über 30% über dem Mittelwert aufweisen. Folgende Ergebnisse kamen in diesen jeweils separat untersuchten Gruppen heraus.

In der Gruppe von Patienten, die eine Edwards Sapien Klappe implantiert bekamen, lässt sich bei 14 Personen ein Leukozytenwert für den ersten Tag nach OP nachweisen, der $\geq 14,4$ G/l beträgt. Schaut man sich diese 14 Patienten losgelöst von der restlichen Gruppe an, dann erhält man zwei Personen (14,3%), die im untersuchten Zeitraum starben. Der Leukozytenmittelwert für den ersten Tag nach dem Eingriff beträgt für diese Subgruppe 17,2 G/l und steigt am darauf folgenden Tag auf 17,4 G/l an.

Bildet man für die Patienten der Gruppe CoreValve eine ähnliche Subgruppe (Leukozyten am ersten Tag $\geq 15,2$ G/l), dann erhält man 29 Personen, auf die das Merkmal zutrifft. Berechnet diese nun neu, dann erhält man drei Personen (10,3%), die die ersten 30 Tage nach der OP nicht überlebten. Darüber hinaus lässt sich ein durchschnittlicher Leukozytenwert für den ersten Tag nach OP von 19,7 G/l errechnen, der am darauf folgenden Tag auf 18,6 G/l abfällt. Für eine der 29 Personen liegt kein Laborwert für den zweiten Tag post-OP vor.

Eine tabellarische Auflistung ist im Anhang in Tabelle 15 einzusehen. Abbildung 2 zeigt eine grafische Darstellung dieser Daten.

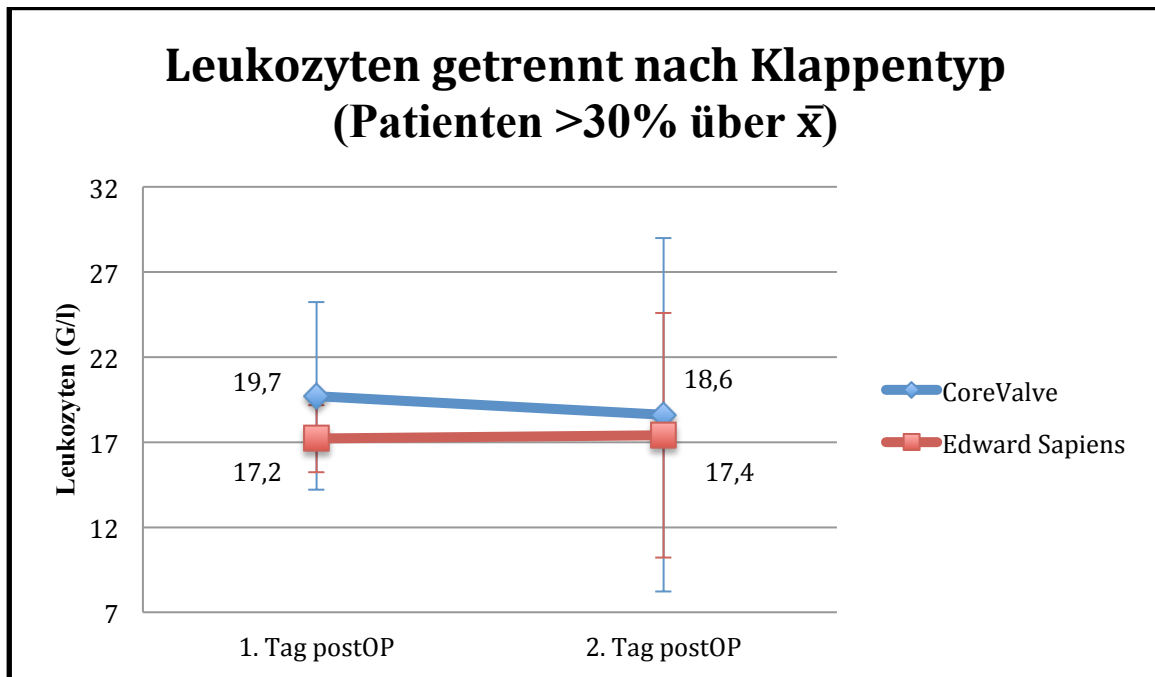


Abbildung 2: Vergleich Leukozytenwert bei Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe nach Klappenart (Universitätsklinikum Ulm, 2008 – 2013), [Mittelwert \pm Standardabweichung] - isolierte Darstellung von Patienten, welche Leukozytenwerte >30% über Mittelwert des Gesamtkollektivs hatten; G/l – Giga/Liter

Nach dem gleichen oben beschriebenen Prinzip wurde auch für alle Personen, die keinen hohen Leukozytenwert aufwiesen, eine separate Berechnung gemacht.

Von den 67 Patienten, die eine Edwards Sapien Klappe implantiert bekamen und keinen Leukozytenwert am ersten Tag nach OP von $\geq 14,4$ G/l aufweisen, verstarb einer (1,5%) innerhalb von 30 Tagen. Des Weiteren lässt sich ein mittlerer Leukozytenwert für den ersten Tag von 9,8 G/l errechnen, der am zweiten Tag auf 9,3 G/l fällt. Für zwei Patienten liegt kein Wert für den zweiten Tag vor.

In der Gruppe von Personen (n=142), die eine CoreValve bekamen und keinen Leukozytenwert am ersten Tag nach dem Eingriff von $\geq 15,2$ G/l aufweisen, überlebten fünf den Zeitraum von 30 Tagen post-OP nicht (3,5%). Darüber hinaus ergibt sich für diese Subgruppe ein durchschnittlicher Leukozyten Laborwert für den ersten Tag nach der Operation von 10,1 G/l, der dann auf 9,5 G/l sinkt. Bei sechs der 142 Patienten lässt sich kein Wert für die Leukozyten für den zweiten Tag recherchieren.

Eine tabellarische Auflistung ist im Anhang in Tabelle 16 einsehbar. Abbildung 3 zeigt eine grafische Darstellung dieser Daten.

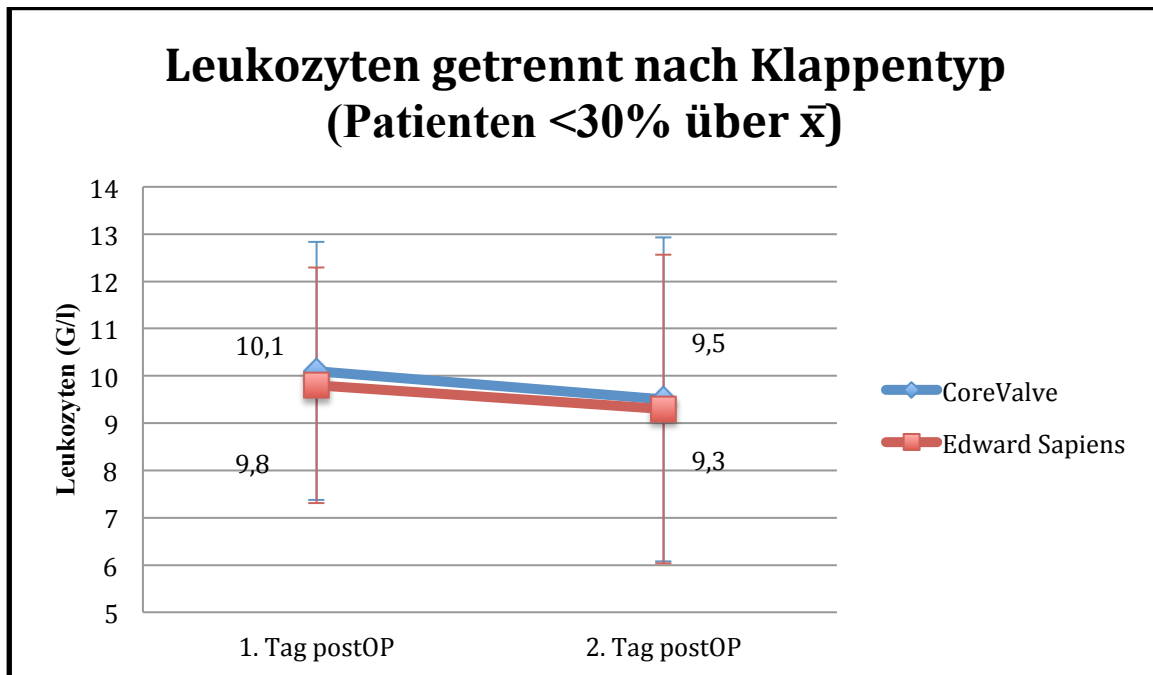


Abbildung 3: Vergleich Leukozytenwert bei Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe nach Klappenart (Universitätsklinikum Ulm, 2008 – 2013), [Mittelwert \pm Standardabweichung] - isolierte Darstellung von Patienten, welche Leukozytenwerte <30% über Mittelwert des Gesamtkollektivs hatten; G/l – Giga/Liter

3.6 Einfluss der Klappenart auf den CRP-Wert

Um einen Überblick über den Einfluss des Klappentyps auf die CRP-Werte und die Mortalität im Zeitraum von 30 Tagen nach dem Eingriff zu erlangen, werden verschiedene Gruppen erstellt und separat berechnet.

Drei Patienten im Patientengesamtkollektiv wurde eine Klappenart implantiert, die ansonsten nicht verwendet worden ist. Aus diesem Grund finden diese Personen, wie schon in der Ergebnisdarstellung „Einfluss der Klappenart auf den Leukozytenwert“, in der folgenden Vorstellung der Ergebnisse keine Berücksichtigung.

Im Vergleich zur auf den vorherigen Seiten beschriebenen, gleich aufgebauten Untersuchung von Klappenart und Leukozytenwert, erweist sich die Datendichte bei der Analyse von Klappenart und CRP-Wert als deutlich geringer. Die Zahl der Patienten, für die am ersten oder zweiten Tag post-OP keine CRP-Werte recherchiert werden konnten, ist höher. Aus diesem Grund ergibt die Addition der Patientenzahlen der beiden Tabellen Tabelle 18 und Tabelle 19 nicht die Patientengesamtzahl aus Tabelle 17.

81 Patienten wurde eine Aortenklappe vom Typ Edwards Sapien implantiert. Drei dieser 81 Personen (3,7%) verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Implantation. Der durchschnittliche CRP-Wert am ersten Tag nach dem Eingriff liegt bei 36,5 mg/l und steigt am

darauf folgenden Tag auf 90,0 mg/l. Für sechs der 81 Patienten liegt kein Laborwert für den ersten Tag post-OP vor, am zweiten Tag post-OP fehlen die Werte von 13 Patienten. 171 Patienten bekamen eine Aortenklappe vom Typ CoreValve implantiert. Acht dieser 171 Personen (4,7%) überlebten die ersten 30 Tage nach dem Eingriff nicht. Der Mittelwert des CRP-Wertes am ersten Tag nach der OP liegt bei 25,5 mg/l und steigt am darauf folgenden Tag auf 60,9 mg/l. Für 11 der 171 Patienten liegt kein Laborwert für den ersten Tag post-OP vor, am zweiten Tag post-OP fehlen die Werte von 28 Patienten. Eine tabellarische Auflistung ist im Anhang in Tabelle 17 einzusehen. Abbildung 4 zeigt eine grafische Darstellung dieser Daten.

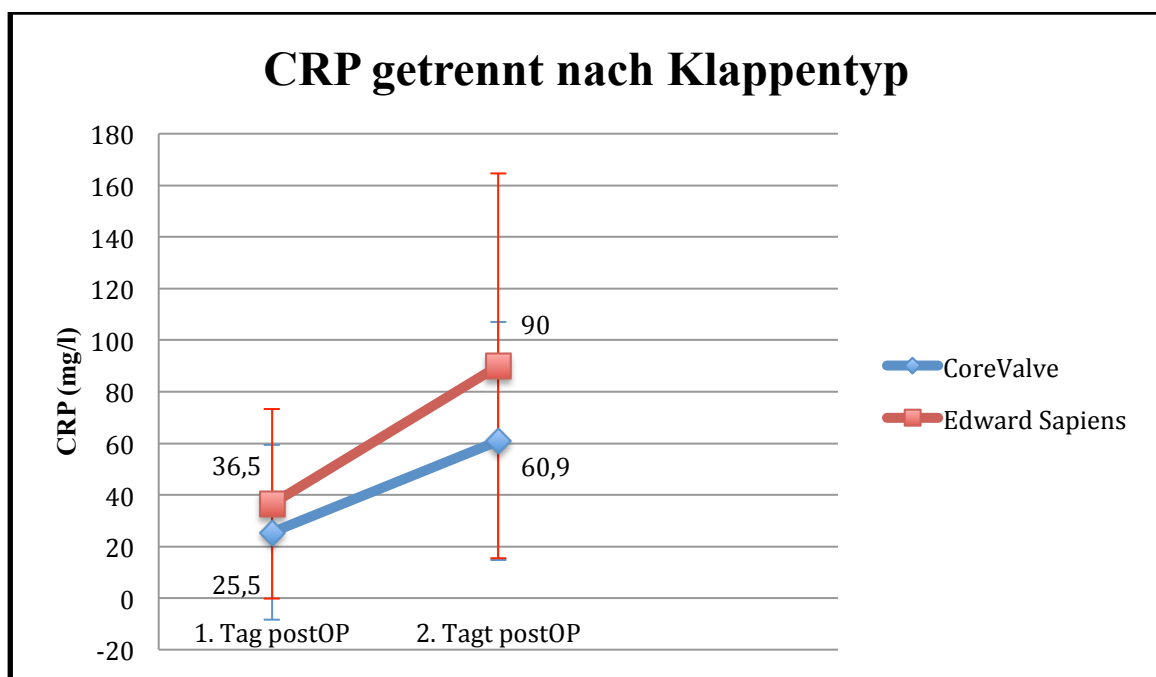


Abbildung 4: Vergleich CRP-Wert bei Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe nach Klappenart (Universitätsklinikum Ulm, 2008 – 2013), [Mittelwert ± Standardabweichung] – Gesamtkollektiv; mg/l – Milligramm/Liter

Darüber hinaus wurden separate Berechnungen für die Patientensubgruppe gemacht, die einen CRP-Wert von über 30% über dem Mittelwert aufweisen.

In der Gruppe von Patienten, die eine Edwards Sapien Klappe bekamen, lässt sich bei 18 Personen ein CRP-Wert für den ersten Tag nach OP nachweisen, der $\geq 47,5$ mg/l beträgt. Schaut man sich diese 18 Patienten losgelöst von der restlichen Gruppe an, dann erhält man null Personen (0%), die im untersuchten Zeitraum starben. Der CRP Labormittelwert für den ersten Tag nach dem Eingriff beträgt für diese Subgruppe 90,7 mg/l und steigt am darauf folgenden Tag auf 175,0 mg/l an. Für zwei der 18 Personen liegt kein Laborwert für den zweiten Tag post-OP vor.

Bildet man für die Patienten der Gruppe CoreValve eine ähnliche Subgruppe (CRP am ersten Tag $\geq 33,2$ mg/l), dann erhält man 35 Personen, auf die das Merkmal zutrifft. Berechnet diese nun neu, dann erhält man zwei Personen (5,7%), die die ersten 30 Tage nach der OP nicht überlebten. Darüber hinaus lässt sich ein durchschnittlicher CRP-Wert für den ersten Tag nach OP von 70,9 mg/l errechnen, der am darauf folgenden Tag auf 111,7 mg/l ansteigt. Für acht der 35 Personen liegt kein Laborwert für den zweiten Tag post-OP vor. Eine tabellarische Auflistung ist im Anhang in Tabelle 18 einzusehen. Abbildung 5 zeigt eine grafische Darstellung dieser Daten.

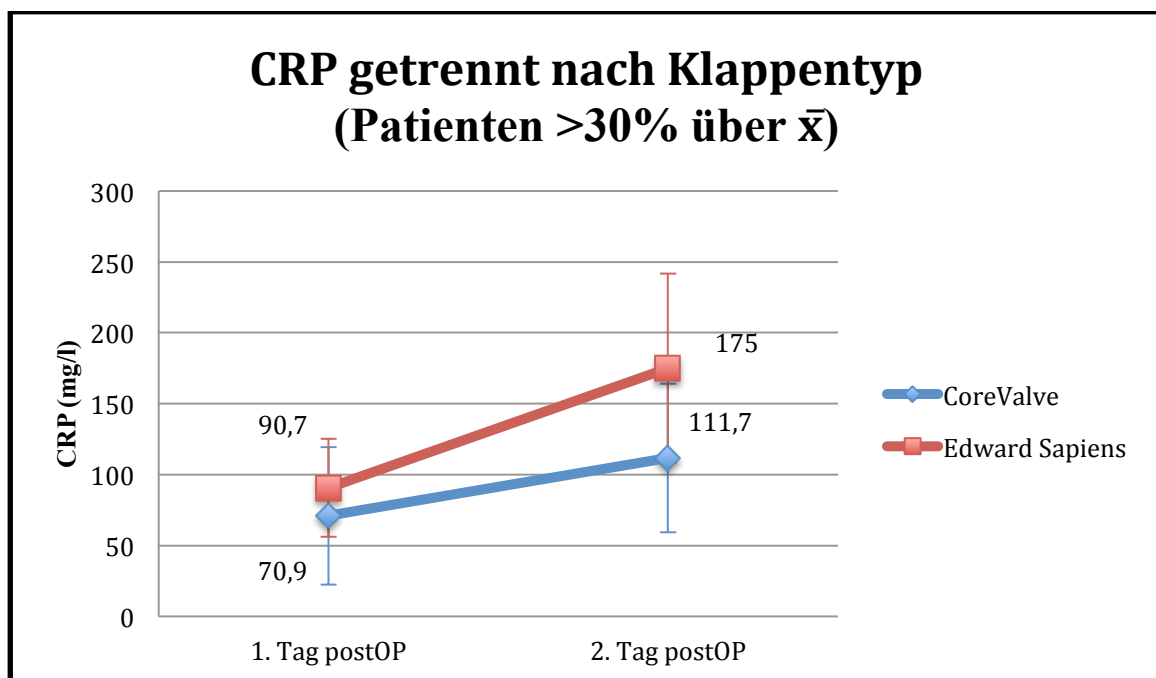


Abbildung 5: Vergleich CRP-Wert bei Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe nach Klappenart (Universitätsklinikum Ulm, 2008 – 2013), [Mittelwert \pm Standardabweichung] - isolierte Darstellung von Patienten, welche CRP-Werte $>30\%$ über Mittelwert des Gesamtkollektivs hatten; mg/l – Milligramm/Liter

Nach dem gleichen oben beschriebenen Prinzip wurde auch für alle Personen, die keinen hohen CRP-Wert aufwiesen, eine separate Berechnung gemacht.

Von den 57 Patienten, die eine Edwards Sapien Klappe implantiert bekamen und keinen CRP-Wert am ersten Tag nach OP von $\geq 47,5$ mg/l aufweisen, verstarben drei (5,3%) innerhalb von 30 Tagen. Des Weiteren lässt sich ein mittlerer CRP-Wert für den ersten Tag von 19,4 mg/l errechnen, der am zweiten Tag auf 65,7 mg/l steigt. Für 10 Patienten liegt kein Wert für den zweiten Tag vor.

In der Gruppe von Personen (n=125), die eine CoreValve bekamen und keinen CRP-Wert am ersten Tag nach dem Eingriff von $\geq 33,2$ mg/l aufweisen, überlebten sechs den Zeitraum von 30 Tagen post-OP nicht (4,8%). Darüber hinaus ergibt sich für diese Subgruppe ein durchschnittlicher CRP Laborwert für den ersten Tag nach der Operation von 12,8

mg/l, der dann auf 49,6 mg/l steigt. Bei 16 der 125 Patienten lässt sich kein Wert für das CRP für den zweiten Tag recherchieren.

Eine tabellarische Auflistung ist im Anhang in Tabelle 19 einsehbar. Abbildung 6 zeigt eine grafische Darstellung dieser Daten.

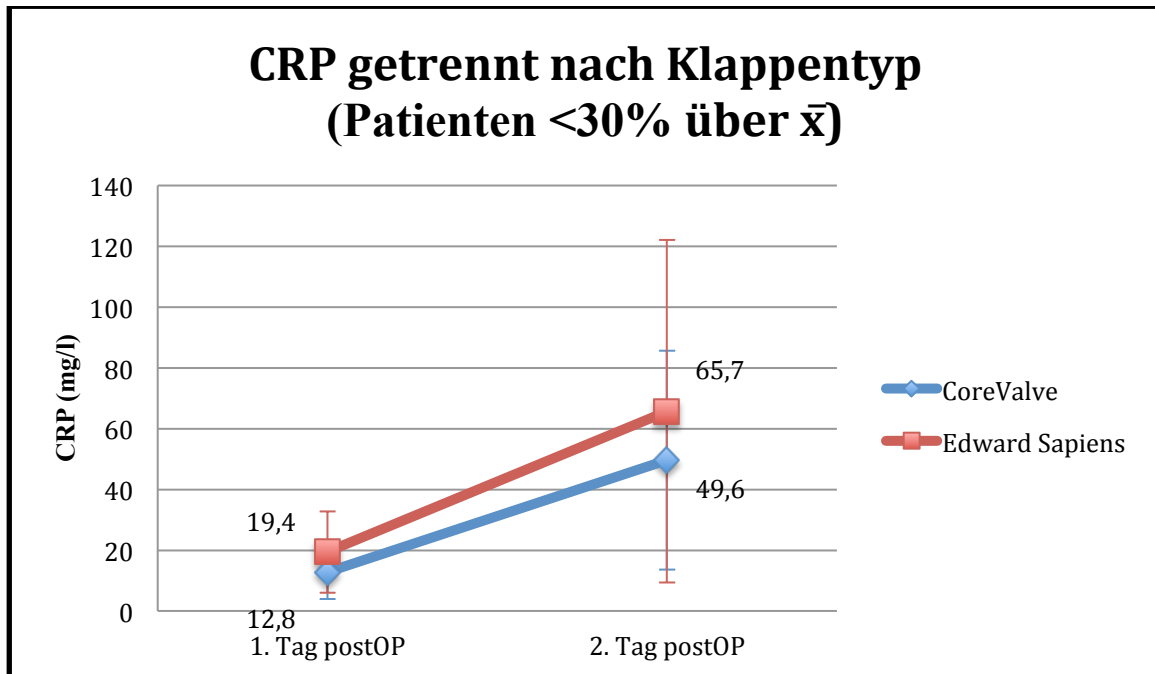


Abbildung 6: Vergleich CRP-Wert bei Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe nach Klappenart (Universitätsklinikum Ulm, 2008 – 2013), [Mittelwert \pm Standardabweichung] - isolierte Darstellung von Patienten, welche CRP-Werte <30% über Mittelwert des Gesamtkollektivs hatten; mg/l – Milligramm/Liter

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Bei unserer Studie handelt es sich um die Analyse eines 255 Personen starken Patientenkollektivs, die in den Jahren 2008 – 2013 einen Aortenklappenersatz erhalten haben. Dementsprechend handelt es sich um eine Auswertung von bereits vorhandenen Daten und somit um eine retrospektive Arbeit.

Allein aus dieser Tatsache lassen sich sowohl einige Stärken als auch Schwächen ableiten. Zu Beginn fällt auf, dass es sich mit 255 behandelten Patienten um eine sehr große Gruppe handelt, auf deren Daten zurückgegriffen werden konnte. Die umfangreiche Vollständigkeit der elementaren Parameter, sowie die hohe Patientenzahl lassen eine Analyse zu, deren Ergebnisse repräsentativ für die Operationsmethode sind. Aus einer in den Ergebnissen auftauchenden Signifikanz lassen sich somit mit größter Wahrscheinlichkeit allgemeingültige Aussagen treffen.

Allerdings bietet die Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Analyse handelt auch Nachteile. Zum einen hat man im Nachhinein keinen Einfluss mehr auf die von den Patienten erfassten Daten und Laborwerte und zum Anderen ist eine Vollständigkeit der benötigten Werte nicht immer in vollem Umfang gegeben.

So kommt es auch zustande, dass die in dieser Arbeit hauptsächlich untersuchte SIRS „nur“ durch den Leukozytenwert identifiziert und analysiert werden kann. Die weiteren, eine SIRS ausmachenden Kriterien, wie

- Körpertemperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$
- Tachykardie $>90/\text{min}$
- Tachypnoe $>20/\text{min}$ ($\text{paO}_2 <32 \text{ mm Hg}$)

konnten nachträglich nicht mehr erfasst und berücksichtigt werden. Allerdings zeigte sich in einer von Sinning et al [27] durchgeführten Studie, dass die SIRS in einem Kollektiv von TAVI Patienten am einfachsten an einem hohen Wert der Leukozyten detektiert werden kann. Aus diesem Grund scheint das Fehlen der anderen Kriterien keine, oder nur eine verminderte, Relevanz zu haben.

Darüber hinaus zeichnet sich dieses Patientenkollektiv durch die Tatsache aus, dass sowohl transfemorale als auch transapikale Interventionen Beachtung finden. So lässt sich eine wesentlich differenziertere Untersuchung der Fragestellung durchführen und man kann auf

eventuelle Unterschiede und Geltungsbereiche bestimmter Prognoseparameter mit ihren Limitationen hinweisen.

Lediglich die, im Verhältnis zur transfemorale operierten Gruppe, geringe Zahl der transapikalen Interventionen lässt sich kritisch hervorheben.

Die in unserer Studie festgelegten und ausgewerteten Zeitpunkte der Laborparameter Leukozyten und CRP nach 24 und 48h postoperativ erwiesen sich in einer Studie von Stähle et al [28] als gute und praktikable Zeitpunkte. Da sich in dieser vorgenannten Studie ein Höchstwert dieser Parameter nach 48h zeigte, erscheint es folgerichtig, die gleichen Landmarken zu setzen.

Im Endeffekt überwiegen jedoch die hier genannten positiven Punkte und es kann von einer Studie mit einer hohen Wertigkeit ausgegangen werden. Die Tatsache, dass retrospektive Untersuchungen, bedingt durch die bereits vorhandene Basis an Daten, ethisch keinerlei Bedenklichkeiten aufweisen, ist ein weiterer Pluspunkt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Bei der TAVI handelt es sich um eine, wie im Kapitel „Einleitung“ bereits kurz angesprochen, relativ junge Option des Aortenklappenersatzes. Alle existierenden Prognoseparameter der herzklappenersetzenden Chirurgie müssen aus diesem Grund auf ihre Aussagekraft in Bezug auf die neue Operationsmethode geprüft werden. Für den klassischen, offenen Aortenklappenersatz existiert mit dem STS Score ein verlässlicher Algorithmus und Wert zur Abschätzung der Patientenmortalität. Dewey et al [14] zeigte diesen Zusammenhang in einer 2008 veröffentlichten Studie.

Die offene Operation unterscheidet sich jedoch grundlegend von der TAVI. Aus diesem Grund sind altbewährte Algorithmen nicht ohne weiteres übertragbar. So erwies sich der STS Score in unserer Arbeit als nicht signifikant. Ein Heranziehen zur Mortalitätsabschätzung funktioniert dementsprechend für die TAVI nicht. Aus diesem Grund ist die Suche nach neuen Parametern, oder die Bestätigung bereits bekannter, von großem Interesse. Unsere Studie hat genau dies getan. Im Folgenden werden die bereits im Kapitel „Ergebnisse“ vorgestellten Resultate diskutiert.

Grundsätzlich teilt sich das Gesamtkollektiv in eine Gruppe, die ihre Intervention durch einen transfemorale Zugang bekommen hat und in eine, die transapikal operiert wurde. Das Gesamtkollektiv ist besonders stark von der sehr personenstarken transfemorale Gruppe geprägt. Die Daten der transapikale Gruppe wirken sich dementsprechend, be-

dingt durch die kleinere Patientenzahl, kaum auf die Ergebnisse des Gesamtkollektivs aus. In dieser Diskussion wird hauptsächlich auf die signifikanten Parameter der Statistik eingegangen und versucht, diesen Ergebnissen eine Bedeutung im Kontext von OP-Methode und SIRS zu geben. Um dies umfassend erreichen zu können, wird ein Bezug und Vergleich zu schon existierenden Arbeiten gezogen.

Vergleicht man die deskriptive Analyse der transapikalen und transfemorale Gruppe, dann stellt man fest, dass sich die Leukozytenwerte am ersten Tag postoperativ kaum voneinander unterscheiden. Transfemoral ließ sich ein Mittelwert von 11,5 G/l errechnen, während es in der transapikalen Gruppe 11,6 G/l waren. Bereits am zweiten Tag nach der Intervention gingen die Parameter der Gruppen jedoch auseinander. Im transfemorale Patientenanteil ging die mittlere Zahl der Leukozyten auf 10,8 G/l zurück. In der transapikalen Patientengruppe kam es jedoch zu einem Anstieg des Leukozytemittelwertes auf 12,3 G/l. Hier decken sich unsere Ergebnisse mit den bereits vorhanden Daten von Stähli et al [28] aus dem Jahr 2012, bei dem ebenfalls ein Peak der Leukozyten nach 48h postoperativ auftraten. Auch in dieser Studie wurden die deutlich höheren Laborwerte bei den transapikal operierten Patienten gefunden.

Erklärt werden kann diese Divergenz mit der höheren Invasivität der transapikalen Prozedur. Unterstützt wird dieser Erklärungsversuch durch die Tatsache, dass auch bei der klassischen, offenen Klappen-OP die Laborparameter deutlich stärker erhöht sind als bei der transfemorale Herangehensweise. Beide Prozeduren, die offene OP und die transapikale TAVI, verursachen also eine stärkere Inflammation als die transfemorale TAVI.

Unterstützt wird diese Erklärung durch das Akut-Phase-Protein CRP, welches mit seinen Mittelwerten in den beiden Patientengruppen den gleichen Trend zeigt. Während das CRP in der transfemorale Gruppe einen gemäßigten postoperativen Anstieg von 24,2 mg/l auf 57,3 mg/l präsentiert, ist es im transapikalen Patientenkollektiv ein wesentlich drastischer Anstieg von 66,8 mg/l auf 161,4 mg/l.

Die Daten von Stähli et al [28] zeigen ebenfalls deutlich stärker erhöhte CRP-Werte in der transapikalen Gruppe im Vergleich zur transfemorale.

Mit der univariaten und multivariaten Analyse von Gesamtkollektiv, transfemorale und transapikale Patientengruppe lässt sich ermitteln, welche Parameter eine Aussage über das definierte Endergebnis, die 30-Tages-Mortalität, zulassen.

Betrachtet man die univariate Untersuchung des Gesamtkollektivs, dann findet man drei Parameter, für die sich eine Signifikanz ergibt. Bei diesen handelt es sich zum Einen um die Leukozytenwerte am ersten und zweiten Tag postoperativ und zum Anderen um die präoperativ ermittelte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels. Die multivariate Analyse, welche eine Bereinigung von möglichen Störfaktoren und Scheinkorrelationen erreichen kann, bestätigt dieses Ergebnis allerdings nur teilweise. Während die Leukozyten am zweiten postoperativen Tag auch in jeder gewählten Parameterkonstellation ihre Signifikanz beibehalten, fällt eine Konstellation für den Laborwert der Leukozyten am ersten Tag nach der Intervention aus dem Muster. Wird dieser Wert in einem Modell zusammen mit der Kontrastmittelmenge und der Operationsdauer auf seine Bedeutsamkeit getestet, so erhält man keine Signifikanz. Zwar liegt der errechnete p-Wert mit 0,0502 nah an der Grenze zur Signifikanz, erreicht diese jedoch nicht. Für die Ejektionsfraktion ergibt sich ein exakt umgekehrtes Bild. Diese wird nur in einem einzigen Modell der multivariaten Analyse, nämlich in Kombination mit den Leukozyten am ersten Tag post-OP, signifikant.

Die Tatsache, dass die Leukozytenwerte univariat und auch in einem Großteil der multivariaten Modelle eine Bedeutsamkeit zeigten, lässt den Schluss zu, dass dieser Parameter eine Aussage über die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention zulässt. Dieses Ergebnis findet Bestätigung in der von Sinning et al [27] durchgeführten Studie. Auch hier zeigte sich, dass die SIRS, im übertragenden Sinne also die Leukozyten als aussagekräftigster Parameter der SIRS, ein Prognosefaktor für die Mortalität nach TAVI ist. Eine 100%ige Vergleichbarkeit dieser Studie mit der unseren ist allerdings nicht gegeben, da sich das untersuchte Patientenkollektiv und die Art der Studie unterscheiden. Sinning et al [27] führte seine Studie prospektiv durch, was es erlaubte, alle gewünschten Daten im Vorfeld festzulegen und zu erfassen. Das Ergebnis dieser Studie aus dem Jahr 2012, das die SIRS am einfachsten an den Leukozytenwerten zu erkennen ist, ist einer der Standpfeiler unserer retrospektiv durchgeführten Arbeit. Untersucht wurden allerdings hauptsächlich transfemorale operierte Patienten und einige mit einem transsubclavialen Zugang. Transapikal durchgeführte TAVIs gab es hier nicht. Es liegt also eine andere Zusammensetzung und ein anderes Verhältnis vom Zugangsweg vor. Darüber hinaus untersuchten wir ein um ca. 100 Patienten höheres Kollektiv, was die Genauigkeit unserer Daten im Vergleich stärkt.

Die Ejektionsfraktion kann in unserer Studie, aufgrund der fehlenden Signifikanz im multivariaten Modell, nicht zur Prognoseabschätzung herangezogen werden.

Die Auswertung des Gesamtkollektivs hat allerdings nur eine begrenzte Aussagekraft, da es sich aus zwei unterschiedlichen Patientengruppen mit unterschiedlichen Operationswegen zusammensetzt. Ein Rückschluss auf den einzelnen Patienten ist mit diesen Zahlen also nicht ohne weitere Aufschlüsselung möglich.

Wirft man einen Blick auf die uni- und multivariate Analyse des transfemorale Patientenkollektivs, dann stellt man fest, dass sich das Ergebnis des Gesamtkollektivs hier widerspiegelt. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass diese Gruppe 226 von 255 Patienten des Gesamtkollektivs beinhaltet. In der univariaten Berechnung ergab sich eine Bedeutsamkeit für die Leukozytenwerte am ersten und zweiten Tag nach der Operation. Die Ejektionsfraktion zeigte, anders als im Gesamtkollektiv, keine Signifikanz. In der multivariaten Analyse konnte, genau wie in der kompletten Patientengruppe, die Signifikanz der Leukozytenwerte am zweiten postoperativen Tag in allen untersuchten Modellen bestätigt werden. In der multivariaten Berechnung der Leukozytenwerte vom ersten Tag nach der OP gab es den gleichen nicht signifikanten Ausreißer im Modell zusammen mit dem Kontrastmittel und der OP-Dauer.

Die Tatsache, dass die Leukozytenwerte univariat und auch in einem Großteil der multivariaten Modelle eine Bedeutsamkeit zeigten, lässt den Schluss zu, dass dieser Parameter eine Aussage über die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention zeigt. Hier lässt sich die Arbeit von Sinning et al [27] ein zweites Mal bestätigend heranziehen. Das Gesamtkollektiv dieser Studie setzt sich, ähnlich wie bei uns, zu ca. 90% aus Patienten zusammen, die einen transfemorale TAVI-Zugang bekamen. Aus diesem Grund spiegeln die Ergebnisse dieser Arbeit ebenfalls hauptsächlich die Resultate dieser dominanten Patientengruppe wieder, weshalb man die Studie mit begrenzter Aussagekraft hier heranziehen kann. Die Ergebnisse, nämlich die Signifikanz der SIRS / Leukozyten als Prognosefaktor nach TAVI auf die Mortalität im Zeitraum von 30 Tagen postoperativ, decken sich mit unseren Resultaten in der transfemorale Patientengruppe.

Im Unterschied zu den oben erörterten Ergebnissen des Gesamtkollektivs lassen diese Zahlen aber eine für den Patienten relevante Aussage zu. Wird vom Operateur ein transfemorale Zugang für die TAVI gewählt, dann haben die Leukozytenwerte am ersten und zweiten Tag nach dem Eingriff eine Bedeutsamkeit für die Prognose des Patienten, da sie einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit im Zeitraum von 30 Tagen nach der Intervention zu versterben, haben.

Die univariate und multivariate Analyse der transapikal operierten Patientensubgruppe ergab für keinen Parameter eine Signifikanz im Hinblick auf die Mortalität. Auch die in der transfemorale Subgruppe bedeutsamen Leukozytenwerte am ersten und zweiten Tag nach dem Eingriff, erlaubten hier keine Aussage über die Prognose. Im Gegensatz zu unseren Zahlen steht in diesem Fall die Studie von Rettig et al [24], bei der eine rein transapikal operierte Patientengruppe mit 121 Personen untersucht wurde. Hier wurde das Auftreten einer SIRS 48h postoperativ mit dem kurzfristigen Mortalitätsrisiko abgeglichen und ein signifikanter Zusammenhang ermittelt. Mögliche Erklärungsversuche unserer abweichenden Daten sind zum Einen eine wesentlich kleinere Anzahl transapikal operierter Patienten in unserer Studie. Zum Anderen erfasst die oben genannte Studie die SIRS mit all ihren Diagnosekriterien wesentlich genauer, als die in unserer Studie stattfindende reine Fokussierung auf die Leukozyten. Möglicherweise benötigt man bei transapikal operierten Patienten mehr Daten für eine sichere Diagnose der SIRS und die Leukozyten sind hier nicht als vorrangig repräsentativer Wert anzusehen, wie es Sinning et al [27], bei einem hauptsächlich durch transfemorale operierte Patienten dominierten Kollektiv, beschrieb.

Die erheblich größere Invasivität des transapikalen Operationszuganges, der eine Minithorakotomie beinhaltet, liefert die Erklärung für die fehlende Signifikanz der Leukozyten im Hinblick auf die Mortalität nach 30 Tagen postoperativ. Durch das wesentlich größere Trauma wird eine verstärkte Inflammationsreaktion initiiert, so dass es automatisch zu höheren Leukozyten- und CRP-Werten kommt. Der Zusammenhang von höheren Inflammationswerten bei der invasiveren transapikalen Herangehensweise, genauso wie bei der klassischen offenen Operation, wird, wie oben beschrieben, ebenfalls in einer anderen Studie bestätigt [28].

Infolgedessen können die von uns untersuchten Parameter nicht als Prognosefaktoren für das Outcome der Patienten dienen, da eine Elevation der Entzündungswerte interventionsbedingt gehäuft vorkommt.

Somit lässt sich sagen, dass mit den Leukozytenwerten am ersten und zweiten Tag nach dem Eingriff ein guter Parameter gefunden wurde, der eine Abschätzung der 30 Tages-Mortalität zulässt. Allerdings ist diese Aussagekraft auf Patienten, die ihren Klappenersatz über die Femoralgefäße implantiert bekommen, limitiert. Wird ein anderer Operationszugang, wie der transapikale, gewählt, so lässt sich die Mortalität im Zeitraum von 30 Tagen nach der Intervention mit keinem in dieser Arbeit untersuchten Parameter vorhersagen. Diese Aussage, die transapikale Prozedur betreffend, steht, wie bereits erwähnt, im Kon-

trast zu bereits bestehender Literatur. Eine weitere Analyse mag bei dieser Fragestellung Klarheit bringen.

Die im folgenden stattfindende Analyse der verwendeten Klappenarten findet, unter anderem, aufgrund der in ihrem Implantationsmechanismus bedingten starken Unterschiede im Entfaltungsmechanismus sowie der Rapid Pacing Dauer statt und nicht zum Vergleich der unterschiedlichen Hersteller.

Wirft man einen Blick auf die bei der Intervention verwendeten Klappen, so stellt man fest, dass die Klappe CoreValve der Firma Medtronic mit $n=171$ Exemplaren in etwa doppelt so häufig verwendet worden ist wie das Modell Edwards Sapien von Edwards mit $n=81$. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die CoreValve bei einem Großteil der transfemorale operierten Patienten verwendet worden ist, die vom Gruppenumfang das Kollektiv dominieren.

Von zwei Patienten, die eine CoreValve-Klappe implantiert bekommen haben, ließ sich der Interventionszugang nicht mehr aus den vorliegenden Daten rekonstruieren.

Darüber hinaus wurden bei zwei transapikal operierten Patienten Klappen vom Typ Jena-Valve und bei einem Patienten eine Klappe des Types Symetis verwendet. Wegen der kleinen Anzahl finden diese Klappen in der Auswertung dieser Arbeit keine Berücksichtigung.

Betrachtet man die Leukozytenwerte aller Patienten, denen eine CoreValve implantiert wurde, so stellt man fest, dass sich am ersten Tag nach der OP ein Mittelwert von 11,7 G/l errechnen lässt, der am zweiten Tag nach der Intervention auf 11,1 G/l abfällt. Es handelt sich also um einen Rückgang um 0,6 G/l im Durchschnitt. Bei den Patienten, bei denen eine Edwards Sapien verwendet wurde, ergab sich im Mittel ein Rückgang um 0,4 G/l von 11,1 auf 10,7 G/l. Da die CoreValve fast ausschließlich bei der transfemorale Implantation verwendet worden ist, lässt sich mit diesen Daten die Relevanz der Leukozyten auf die Prognose der Patienten untermauern, die wir bereits weiter oben diskutierten. Da es am zweiten Tag nach dem Eingriff bereits eine deutliche Verringerung des Wertes gibt, sind Patienten mit steigenden Werten eher die Ausnahme und bedürfen deshalb besonderer Aufmerksamkeit.

Die separate Auswertung der Patienten, die einen Leukozytenwert von mindestens 30% über dem Mittelwert aufwiesen, bestätigt diese These ebenfalls. Hier zeigt sich für die CoreValve-Gruppe, also für die im Großteil transfemorale operierten Patienten, vom ersten zum zweiten Tag ein Abfall des Laborwertes um 1,1 G/l im Durchschnitt.

Aus den Labordaten der Patientengruppe mit der Klappe Edwards Sapien lässt sich allerdings kein solcher Rückschluss ziehen. Die Klappe ist zwar bei allen transapikal operierten Patienten (n=27) zum Einsatz gekommen, allerdings wurde sie auch bei einigen transfemorale TAVIs (n=57) verwendet. Somit liegt ein Verhältnis von ca. $\frac{2}{3}$ zu $\frac{1}{3}$ vor. Dieser Durchmischung ist es geschuldet, dass sich in diesen Daten nicht der in der CoreValve Gruppe sichtbare Leukozytenabfall vom ersten zum zweiten Tag widerspiegelt. Darüber hinaus lassen aus diesen Daten keine Rückschlüsse für die fehlende Relevanz der Leukozyten auf die Mortalität nach 30 Tagen postoperativ in der transapikalen Gruppe ziehen. Diese Daten stehen im Kontrast zu den Resultaten einer Studie von Schwietz et al [26], die zu dem Ergebnis kommt, dass die SIRS unabhängig vom Klappentyp oder dem operativen Zugangsweg auftritt. Auch in dieser Studie fand man eine signifikante Assoziation der SIRS mit der Mortalität der Patienten. Untersucht wurde hier, im Gegensatz zu unserer Arbeit, die Sterblichkeit nach einem Jahr, welche bei Patienten mit einer SIRS im Zeitraum von 48h postoperativ um mehr als das zweifache anstieg. Auch wenn die Mortalität nach einem anderen Zeitraum untersucht worden ist, so stimmt diese Studie zumindest dahingehend mit der unseren überein, dass die SIRS ein relevanter Parameter für die Mortalität ist. Die Tatsache, dass die SIRS unabhängig von Klappentyp und OP-Zugang als Vorhersageparameter genutzt werden kann, widerspricht unseren Daten. Eine mögliche Erklärung ist der Unterschied im untersuchten Zeitraum im Hinblick auf die Sterblichkeit der Patienten. Darüber hinaus kommt es bei den bestehenden Datenlagen immer darauf an, wie oft welche Klappe für welchen Zugang benutzt worden ist. Da die CoreValve in unserer Studie nur transfemoral verwendet worden ist, macht eine Beurteilung dieser im transapikalen Modell unmöglich. Somit lässt sich eine Unabhängigkeit von der Klappe in unserer Studie weder zeigen noch dementieren.

Betrachtet man die Ergebnisse der Untersuchung von Mortalität und CRP nach Klappentyp, so stellt man fest, dass der CRP-Wert, ähnlich wie in den bereits diskutierten univariaten und multivariaten Analysen, keine Tendenz und Aussage zur Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen postoperativ zulässt. Grund hierfür ist die Tatsache, dass der CRP-Wert in jeder untersuchten Patientengruppenkonstellation vom ersten zum zweiten Tag post-OP ansteigt. Eine Differenzierung, wie sie bei der Analyse von Leukozyten nach Klappentyp möglich war, ist nicht möglich. Sowohl die Patientengesamtgruppen, als auch die Subgruppen mit Patienten, die einen CRP-Wert von mindestens 30% über dem Durchschnitt hatten, wiesen einen Anstieg des Laborwertes auf. Für die Subgruppe, die keine hohen

CRP-Werte aufwiesen, ist der gleiche Laborwertanstieg vom ersten auf den zweiten Tag zu beobachten.

Somit lässt sich sagen, dass der CRP-Wert auch bei diesen speziell nach Klappentyp sortierten Patientengruppen, keinen Wert im Hinblick auf die Vorhersagekraft der Mortalität im Zeitraum von 30 Tagen postoperativ aufweist.

In der von Sinning et al [27] durchgeführten Studie fand unter anderem die Anzahl der rapid pacing Durchführungen Beachtung. In der 2012 veröffentlichten Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an rapid pacing Durchführungen, also indirekt der Hypoperfusionszeit im Körper, und dem Auftreten einer SIRS und im Endeffekt der Mortalität aufgezeigt werden. Untersucht man die von uns durchgeführte Studie auf diese Fragestellung hin, so stellt man fest, dass sich dieses Ergebnis bei uns nicht bestätigt. Wir konnten den Zusammenhang zwischen erhöhten Leukozytenwerten, also indirekt der SIRS, und der Mortalität im Zeitraum von 30 Tagen nach der TAVI ausschließlich für die transfemorale durchgeführte Prozedur bestätigen. Der transfemorale Gruppe wurde zu circa 75% eine CoreValve implantiert, während der kleinere Anteil aus Edwards Sapien Klappen bestand. Bedenkt man, dass für die Implantation einer CoreValve, im Vergleich zur Edwards Sapien, eine wesentlich kürzere Zeit rapid pacing notwendig ist, so müsste diese Gruppe von diesem Gesichtspunkt aus die niedrigere SIRS Inzidenz aufweisen. Die transapikale Gruppe, in der, durch die Edwards Sapien Klappe bedingt, die höheren rapid pacing Zeiten sind, müsste dementsprechend mehr SIRS Fälle haben und für sich genommen ein Indikator für ein schlechtes Outcome sein. Dies zeigen unsere Daten jedoch nicht. Der Zugangsweg stellte sich bei unseren Daten nicht als signifikanter, unabhängiger Faktor für eine erhöhte Mortalität heraus. Zwar erfassten wir in der von uns durchgeführten Studie keine definitiven rapid pacing Zeiten, dies ist jedoch vernachlässigbar, da die beiden Klappentypen schon konstruktionsbedingt unterschiedliche Zeiträume des funktionellen Kreislaufstillstandes benötigen. Es ist also davon auszugehen, dass in der transapikalen Gruppe allein durch die Verwendung der Edwards Sapien wesentlich längere rapid pacing Zeiten existieren. Auf der anderen Seite verwendete die Arbeitsgruppe Sinning et al [27] ausschließlich die CoreValve Klappe über einen transfemorale Implantationsweg, sodass ein exakter Vergleich der Daten mit den unseren gar nicht möglich ist, da die Anzahl der rapid pacing Durchführungen bei uns nicht ausgewertet worden ist. Ein genereller Zusammenhang zwischen der Anzahl der rapid pacing Durchführungen und somit indirekt der rapid

pacing Zeit, unabhängig von Klappentyp und Implantationsweg, ließ sich in unserer Studie schlussendlich nicht aufzeigen.

4.3 Ausblick

Das Ziel unserer Studie war es, die Auswirkungen der SIRS auf Morbidität und Mortalität nach TAVI zu untersuchen. Auf diesem Weg wollten wir verlässliche und nach Möglichkeit einfach zu handhabende Parameter finden, die eine postoperative Prognoseabschätzung der Patienten nach dieser relativ neuen Operationsmethode ermöglichen.

Wie bereits im Kapitel „Ergebnisse“ beschrieben und ausführlich im Kapitel „Diskussion“ erörtert, ist dies nur teilweise gelungen. Es konnte gezeigt werden, dass nicht jeder Parameter für jeden beliebigen Operationszugang verwendbar ist. Des Weiteren wurden die Leukozyten nach 24 und 48h postoperativ als guter Prognoseparameter im mit Abstand größten Kollektiv, dem transfemorale, identifiziert. Für die transapikal operierten Patienten fanden wir allerdings keinen signifikanten Parameter zur Abschätzung der Mortalität 30 Tage nach der Prozedur.

Ziel weiterführender Forschung könnte es also sein, hier anzusetzen und in weiteren Studien abzuklären, ob sich nicht andere, bei uns nicht untersuchte Parameter für diese Aufgabe eignen. Beispielsweise wurde der Entzündungswert Interleukin 6 in unserer Studie nicht untersucht. Zwar fand dieser in der Studie von Sinning et al [27] Beachtung, jedoch fanden sich in besagtem Kollektiv keine transapikal operierten Patienten und es fand darüber hinaus keine Aufschlüsselung nach OP-Zugang statt.

Noch wesentlich effektiver und von größerem Wert wäre jedoch die Kenntnis über gewisse Patienteneigenschaften, Laborwerte oder eigens angefertigte Scores, die eine Prognose für den Patienten bereits vor dem Eingriff spezifisch für die TAVI erfassen könnten. Das präoperative Wissen über ein hohes Risiko könnte besondere präoperative Voruntersuchungen, spezifische intensivmedizinische Nachsorge und somit bessere Überwachung zur Folge haben und somit für den Patienten sehr wertvoll sein. Die Suche nach solchen, schon präoperativ erfassbaren Prognoseparametern sollte ebenfalls von größtem Interesse sein.

5. Zusammenfassung

Die Transcatheter Aortic Valve Implantation, kurz TAVI, ist eine seit ungefähr einem Jahrzehnt bekannte und häufig durchgeführte Operation zur minimalinvasiven Herzklappenimplantation. Anfangs stellte die TAVI nur eine Option zur Therapie der schweren Aorteninsuffizienz bei Patienten mit einem sehr hohen Operationsrisiko dar. Mit einer konstant besser werdenden Technik und einem der offenen Operation gleichwertigen Ergebnis, wird nun immer mehr an der alleinigen Indikation für Hochrisikopatienten gerüttelt und die OP Methode TAVI wird mehr und mehr zur Option für ein größeres Patientenspektrum.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, welche Parameter sich zur Vorhersage für das Outcome der Patienten nach oben genannter Operation eignen. Hierbei wurde besonderes Augenmerk auf den Einfluss der systemischen Entzündungsreaktion mit ihren Laborparametern, aber auch auf personenbezogene, unveränderliche, präoperativ bekannte Informationen gelegt. Dementsprechend wurde nach validen Parametern gesucht, die einen Hinweis auf eine erhöhte Mortalität nach TAVI noch vor der Operation oder kurz danach abschätzen können. Der Tod im Zeitraum von 30 Tagen nach der Intervention wurde als Marker für ein schlechtes Outcome definiert.

Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 255 Patienten, die im Zeitraum von 5 Jahren eine TAVI am Universitätsklinikum Ulm bekommen haben, im Hinblick auf diverse, vorher definierte Parameter untersucht. Anschließend erfolgte eine in drei Schritten durchgeführte statistische Auswertung mit einer deskriptiven, einer univariaten sowie einer multivariaten Analyse.

Es stellte sich heraus, dass bei der Suche nach Vorhersageparametern vor allem die Leukozytenwerte am ersten sowie zweiten postoperativen Tag einen prädiktiven Wert auf das Patientenoutcome aufweisen. In der zahlenmäßig dominierenden Patientengruppe mit einem transfemoralem Operationszugang ließ sich für die Mortalität nach der Prozedur innerhalb von 30 Tagen für diese zwei Werte ein Zusammenhang darstellen.

Allerdings scheint der Klappenimplantationsweg eine entscheidende Rolle auf die Aussagekraft der Leukozyten als prädiktiven Wert zu haben. Eine Vorhersagekraft der Leukozytenwerte für transapikal operierte Patienten auf die 30-Tagesmortalität nach TAVI konnte nicht nachgewiesen werden. Für diese Patientengruppe ließ sich kein signifikanter Parameter ermitteln, der das Outcome abschätzen kann.

Darüber hinaus wurde in den präoperativ ermittelten Patientendaten kein Wert gefunden,

der als signifikanter Vorhersagewert für TAVI-Patienten eingesetzt werden kann.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Andersen H: Transluminal catheter implanted prosthetic heart valves. *International Journal of Angiology* 2: 102-106 (1998)
- [2] Asimakopoulos G: Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion* 4: 269-277 (1999)
- [3] Böttcher W, Alexi-Meskishvili V: Die Herznaht im neunzehnten Jahrhundert. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 1: 36-44 (2006)
- [4] Blatchford JW, 3rd: Ludwig Rehn: the first successful cardiorrhaphy. *The Annals of Thoracic Surgery* 5: 492-495 (1985)
- [5] Bloos F, Kortgen A, Meier-Hellmann A, Reinhart K: Sepsis. In: Burchardi H, Larsen R, Kuhlen R, Jauch K, Schölmerich J (Hrsg) *Die Intensivmedizin*, Springer, Berlin Heidelberg, 791-809 (2008)
- [6] Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Kachaner J: Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation* 7: 813-816 (2000)
- [7] Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, P. Acar, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J: Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *The Lancet* 9239: 1403-1405 (2000)
- [8] Boudjemline Y, Bonhoeffer P: Steps toward percutaneous aortic valve replacement. *Circulation* 6: 775-778 (2002)
- [9] Cohn LH: The first successful surgical treatment of mitral stenosis: the 70th anniversary of Elliot Cutler's mitral commissurotomy. *The Annals of Thoracic Surgery* 5: 1187-1190 (1993)
- [10] Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB: Percutaneous transcatheter implantation of an aor

- tic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 24: 3006-3008 (2002)
- [11] Cribier A, Eltchaninoff H: Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) with the Edwards SAPIEN XT[®] Device. In: Lanzer P (Hrsg) *Catheter-Based Cardiovascular Interventions*, Springer, Berlin Heidelberg, 721-744 (2013)
- [12] Davies H: CATHETER-MOUNTED VALVE FOR TEMPORARY RELIEF OF AORTIC INSUFFICIENCY. *The Lancet* 7379: 250 (1965)
- [13] DeWall RA, Qasim N, Carr L: Evolution of mechanical heart valves. *The Annals of Thoracic Surgery* 5: 1612-1621 (2000)
- [14] Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ: Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1: 180-187 (2008)
- [15] Effler DB, Favaloro R, Groves LK: Heart valve replacement: Clinical experience. *The Annals of Thoracic Surgery* 1: 4-24 (1965)
- [16] Eggebrecht H, Mehta RH: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? *EuroIntervention* 9: 1029-1033 (2016)
- [17] Gibbon JH, Hill JD: Part I. The development of the first successful heart-lung machine. *The Annals of Thoracic Surgery* 3: 337-341 (1982)
- [18] Goldman A. CURRENT THERAPY: The Problem of Surgery of the Aortic Valve. *CHEST Journal* 2: 199-200 (1959)
- [19] Groeneveld ABJ: Entzündung und angeborene Immunantwort. In: Burchardi H, Larsen R, Kühlen R, Jauch K, Schölmerich J (Hrsg) *Die Intensivmedizin*, Springer, Berlin Heidelberg, 773-782 (2008)
- [20] Hall RI, Smith MS, Ricker G: The Systemic Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiological, Therapeutic, and Pharmacological Considerations. *Anesthesia & Analgesia* 4: 766-782 (1997)

- [21] Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schachinger V, De Bruyne B, Eltchaninoff H, Thielmann M, Himbert D, Romano M, Serruys P, Wimmer-Greinecker G, PARTNER EU Investigator Group: One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *European Heart Journal* 2: 148-157 (2001)
- [22] Lichtlen RP: History of coronary heart disease. *Zeitschrift für Kardiologie* 4: iv56-iv59 (2002)
- [23] Meyer JA: Werner Forssmann and catheterization of the heart, 1929. *The Annals of Thoracic Surgery* 3: 497-499 (1990)
- [24] Rettig TC, Rigter S, Nijenhuis VJ, van Kuijk JP, ten Berg JM, Heijmen RH, van de Garde EM, Noordzij PG: The systemic inflammatory response syndrome predicts short-term outcome after transapical transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2: 283-287 (2015)
- [25] Schmid C: *Herzklappenchirurgie*. Springer, Berlin Heidelberg, 37-81 (2014)
- [26] Schwietz T, Behjati S, Gafoor S, Seeger F, Doss M, Sievert H, Zeiher AM, Fichtlscherer S, Lehmann R: Occurrence and prognostic impact of systemic inflammatory response syndrome in transfemoral and transapical aortic valve implantation with balloon- and self-expandable valves. *EuroIntervention* 12: 1468-1473 (2015)
- [27] Sinning JM, Scheer AC, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Schueler R, Müller C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N: Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal* 12: 1459-1468 (2012)
- [28] Stahli BE, Grunenfelder J, Jacobs S, Falk V, Landmesser U, Wischnowsky MB, Lüscher TF, Corti R, Maier W, Altwegg LA: Assessment of inflammatory response to transfemoral transcatheter aortic valve implantation compared to transapical and surgical procedures: a pilot study. *The Journal of invasive cardiology* 8: 407-411 (2012)
- [29] Stathogiannis K, Synetos A, Toutouzas K, Latsios G, Mastrokostopoulos A, Trantalidis G, Stefanadis C, Tousoulis D: Medtronic CoreValve: Achieving Optimal Outcomes. *The Hellenic Journal of Cardiology* 56: Suppl A 4-8 (2015)

- [30] Svensson LG, Tuzcu M, Kapadia S, Blackstone EH, Roselli EE, Gillinov AM, Sabik III JF; Lytle BW: A comprehensive review of the PARTNER trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 3: S11-S16 (2013)
- [31] Treasure T, Hollman A: The surgery of mitral stenosis 1898-1948: why did it take 50 years to establish mitral valvotomy? *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2: 145-151 (1995)
- [32] Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, Cribier A, De Jaegere P, Fournial G, Kappetein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr F, Nataf P, Pierard L, Pomar JL, Schofer J, Tornos P, Tuzcu M, van Hout B, Von Segesser LK, Walther T, European Association of Cardio-Thoracic Surgery, European Society of Cardiology, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions: Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal* 11: 1463-1470 (2008)
- [33] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Ž, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T: Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal* 19: 2451-2496 (2012)
- [34] Webb J, Cribier A: Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know? *European Heart Journal* 2: 140-147 (2011)

- [35] Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla H, Senges J: Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *European Heart Journal* 2: 198-204 (2011)

Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse der PARTNER Study.....	5
Tabelle 2: Ausschnitt aus Tabelle Ergebnisse Gesamtkollektiv univariat.....	18
Tabelle 3: Ausschnitt aus der Tabelle Ergebnisse femoraler Zugang univariat.....	21
Tabelle 4: Deskriptive Analyse Gesamtkollektiv	i
Tabelle 5: Deskriptive Analyse apikale Gruppe.....	ii
Tabelle 6: Deskriptive Analyse femorale Gruppe	iii
Tabelle 7: Deskriptive Analyse der Klappen nach Implantationszugang	iii
Tabelle 8: Ergebnisse Gesamtkollektiv univariat	iv
Tabelle 9: Ergebnisse Gesamtkollektiv multivariat	v
Tabelle 10: Ergebnisse femoral univariat	vi
Tabelle 11: Ergebnisse femoral multivariat	vii
Tabelle 12: Ergebnisse apikal univariat	viii
Tabelle 13: Ergebnisse apikal multivariat	ix
Tabelle 14: Leukozyten nach Klappenart - alle Patienten.....	x
Tabelle 15: Leukozyten nach Klappenart – Patienten Leukozyten >30% über dem Durchschnitt	x
Tabelle 16: Leukozyten nach Klappenart - Patienten <30% über dem Mittelwert.....	x
Tabelle 17: CRP nach Klappenart - alle Patienten	xi
Tabelle 18: CRP nach Klappenart – Patienten CRP >30% über dem Durchschnitt.....	xi
Tabelle 19: CRP nach Klappenart - Patienten <30% über dem Mittelwert	xi

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich Leukozyten nach Klappenart [\pm Standardabweichung] – Gesamtkollektiv.....	25
Abbildung 2: Vergleich Leukozyten nach Klappenart [\pm Standardabweichung] - Patienten >30% über Mittelwert.....	26
Abbildung 3: Vergleich Leukozyten nach Klappenart [\pm Standardabweichung] - Patienten <30% über dem Mittelwert.....	27
Abbildung 4: Vergleich CRP nach Klappenart [\pm Standardabweichung] – Gesamtkollektiv	28
Abbildung 5: Vergleich CRP nach Klappenart [\pm Standardabweichung] - Patienten >30% über Mittelwert	29
Abbildung 6: Vergleich CRP nach Klappenart [\pm Standardabweichung] - Patienten <30% über dem Mittelwert.....	30

Tabellen

Deskriptive Analyse des Gesamtkollektiv

Tabelle 4: Deskriptive Analyse Gesamtkollektiv, Darstellung absoluter und relativer Häufigkeitsverteilungen, Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013); G/l – Giga/Liter, mg/l – Milligramm/Liter, ml – Milliliter, KHE - Koronare Herzerkrankung, PTCA - Perkutane transluminale Koronarangioplastie, ACVB - Aorto-Coronarer-Venen-Bypass, min – Minuten, EF - Ejektionsfraktion

	Alle Patienten (n=255)	Tod ≤30d (n=11)	Tod >30d o- der am Leben (n=244)
Alter (Jahre)	81,63		
<85 Jahre [n %]	160	8 [5]	152 [95]
≥85 Jahre [n %]	95	3 [3,16]	92 [96,84]
Geschlecht männlich [n %]	106	4 [3,77]	102 [96,23]
Geschlecht weiblich [n %]	149	7 [4,7]	142 [95,3]
Leukozyten 1. Tag postOP im Durchschnitt (G/l)	11,5		
<15 [n %]	214	6 [2,8]	208 [97,2]
≥15 [n %]	41	5 [12,2]	36 [87,8]
Leukozyten 2. Tag postOP im Durchschnitt (G/l)	11		
<14,3	210	4 [1,9]	206 [98,1]
≥14,3	36	6 [16,67]	30 [83,33]
Keine Daten	9	1 [11,12]	8 [88,88]
CRP 1.Tag postOP im Durchschnitt (mg/l)	29,2		
<38 [n %]	186	9 [4,84]	177 [95,16]
≥38 [n %]	52	2 [3,85]	50 [96,15]
Keine Daten [n %]	17	0 [0]	17 [100]
CRP 2. Tag postOP im Durchschnitt (mg/l)	70,6		
<91,8	159	7 [4,4]	152 [95,6]
≥91,8	55	3 [5,45]	52 [94,55]
Keine Daten	41	1 [2,44]	40 [97,56]
Kontrastmittel (ml)	208		
<270 [n %]	154	6 [3,9]	148 [96,1]
≥270 [n %]	39	2 [5,13]	37 [94,87]
Keine Daten	62	3 [4,84]	59 [95,16]
Ejektionsfraktion ≤ / >40%			
Niedrige EF [n %]	52	5 [9,62]	47 [90,38]
Höhere EF [n %]	185	5 [2,7]	180 [97,3]
Keine Daten [n %]	18	1 [5,56]	17 [94,44]
Fremdblut erhalten [n %]	32	2 [6,25]	30 [93,75]
Kein Fremdblut [n %]	223	9 [4,04]	214 [95,96]
Komorbidität			
Ohne [n %]	88	4 [4,55]	84 [95,45]
KHE ohne Intervention [n %]	53	1 [1,89]	52 [98,11]

Z.n. PTCA/Stent [n %]	100	6 [6]	94 [94]
Z.n. ACVB [n %]	14	0 [0]	14 [100]
OP Dauer (min)	93,5		
<121,6	204	8 [3,92]	196 [96,08]
≥121,6	36	3 [8,34]	33 [91,66]
Keine Daten	15	0 [0]	15 [100]
Euroscore I	18,3		
<23,8 [n %]	191	5 [2,62]	186 [97,38]
≥23,8 [n %]	64	6 [9,38]	58 [90,22]
Zugangsart			
Transfemorale [n %]	226	9 [3,98]	217 [96,02]
Transapikal [n %]	27	1 [3,7]	26 [96,3]
Anderer Zugang/ keine Information [n %]	2	1 [50]	1 [50]

Deskriptive Analyse der apikalen Gruppe

Tabelle 5: Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs mit apikalem Operationszugang, Darstellung absoluter und relativer Häufigkeitsverteilungen, Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013); G/l – Giga/Liter, mg/l – Milligramm/Liter, ml – Milliliter

	Alle Patienten (n=27)	Tod ≤30d (n=1)	Tod >30d oder am Leben (n=26)
Leukozyten 1. Tag postOP im Durchschnitt (G/l)	11,6		
<15,1 [n %]	22	0 [0]	22 [100]
≥15,1 [n %]	5	1 [20]	4 [80]
Leukozyten 2. Tag postOP im Durchschnitt (G/l)	12,3		
<16	24	0 [0]	24 [100]
≥16	3	1 [33,34]	2 [66,66]
CRP 1. Tag postOP im Durch- schnitt (mg/l)	66,8		
<86,8 [n %]	21	1 [4,76]	20 [95,24]
≥86,8 [n %]	6	0 [0]	6 [100]
CRP 2. Tag postOP im Durch- schnitt (mg/l)	161,4		
<209,8	18	1 [5,56]	17 [94,44]
≥209,8	8	0 [0]	8 [100]
Keine Daten	1	0 [0]	1 [100]
Euroscore I	20,7		
<26,9	20	0 [0]	20 [100]
≥26,9	7	1 [14,29]	6 [85,71]

Deskriptive Analyse der femoralen Gruppe

Tabelle 6: Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs mit femoralem Operationszugang, Darstellung absoluter und relativer Häufigkeitsverteilungen, Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013); G/l – Giga/Liter, mg/l – Milligramm/Liter, ml – Milliliter

	Alle Patienten (n=226)	Tod ≤30d (n=9)	Tod >30d oder am Leben (n=217)
Leukozyten 1. Tag postOP im Durchschnitt (G/l)	11,5		
<15 [n %]	190	5 [2,63]	185 [97,37]
≥15 [n %]	36	4 [11,12]	32 [88,88]
Leukozyten 2. Tag postOP im Durchschnitt (G/l)	10,8		
<14	184	3 [1,63]	181 [98,37]
≥14	34	6 [17,65]	28 [82,35]
Keine Daten	8	0 [0]	8 [100]
CRP 1.Tag postOP im Durch- schnitt (mg/l)	24,2		
<31,5 [n %]	161	7 [4,35]	154 [95,65]
≥31,5 [n %]	48	2 [4,17]	46 [95,83]
Keine Daten [n %]	17	0 [0]	17 [100]
CRP 2. Tag postOP im Durch- schnitt (mg/l)	57,3		
<74,5	136	7 [5,15]	129 [94,85]
≥74,5	51	2 [3,92]	49 [96,08]
Keine Daten	39	0 [0]	39 [100]
Euroscore I	18		
<23,4	170	5 [2,94]	165 [97,06]
≥23,4	56	4 [7,14]	52 [92,86]

Deskriptive Analyse der implantierten Klappen nach Implantationszugang

Tabelle 7: Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs nach verwendeter Klappenart und Implantationszugang, Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013)

	Transfemoral (n=226)	Transapikal (n=27)	Keine Daten (n=2)
CoreValve	169		2
Edwards Sapien	57	24	
JenaValve		2	
Symetis		1	

Ergebnisse Gesamtkollektiv univariat

Tabelle 8: Ergebnisse Gesamtkollektiv univariat, univariate Untersuchung der Variablen von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe im Hinblick auf die 30-Tagesmortalität (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013), Errechnung durch das Programm SAS; rote Schriftfarbe – Hervorhebung signifikanter Parameter, class 0 - keine Risikofaktoren, class 1 – Koronare Herzerkrankung, class 2 - Perkutane transluminale Koronarangioplastie/Stent, class 3 - Aorto-Coronarer-Venen-Bypass

Variable	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Leukozyten 1. Tag postOP	1,152	1,053 – 1,262	0,0022
Leukozyten 2. Tag postOP	1,131	1,047 – 1,223	0,0018
Ejektionsfraktion ≤40% vs. >40%	0,261	0,073 – 0,940	0,0398
Geschlecht male vs. female	0,796	0,227 – 2,789	0,7208
Alter	1,067	0,957 – 1,191	0,2435
CRP 1. Tag postOP	0,992	0,969 – 1,016	0,5122
CRP 2. Tag postOP	0,998	0,986 – 1,010	0,7222
Kontrastmittel	1,002	0,994 – 1,010	0,6777
Euro Score I	1,029	0,989 – 1,070	0,1632
OP Dauer	1,011	0,998 – 1,024	0,0949
Komorbidität class 0 vs. class 3 class 1 vs. class 3 class 2 vs. class 3	>999,999 >999,999 >999,999	<0,001 - >999,999 <0,001 - >999,999 <0,001 - >999,999	0,9807 0,9862 0,9789
Fremdblut ja vs. nein	0,631	0,130 – 3,060	0,5674
Zugangsart apikal vs. femoral	1,078	0,131 – 8,856	0,9440

Ergebnisse Gesamtkollektiv multivariat

Tabelle 9: Ergebnisse Gesamtkollektiv multivariat, multivariate Untersuchung der Variablengruppen von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe im Hinblick auf die 30-Tagesmortalität (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013), Errechnung durch das Programm SAS ; rote Schriftfarbe – Hervorhebung signifikanter Parameter

Variablengruppe	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Leukozyten 1. Tag postOP	1,167	1,063 – 1,281	0,0012
Zugangsart	0,951	0,112 – 8,065	0,9630
Leukozyten 2. Tag postOP	1,132	1,047 – 1,223	0,0017
Zugangsart	1,211	0,140 – 10,477	0,8618
Leukozyten 1. Tag postOP	1,138	1,031 – 1,256	0,0106
Ejektionsfraktion	0,250	0,067 – 0,936	0,0396
Leukozyten 2. Tag postOP	1,123	1,040 – 1,213	0,0032
Ejektionsfraktion	0,242	0,056 – 1,042	0,0568
Leukozyten 1. Tag postOP	1,147	1,047 – 1,257	0,0033
Euro Score I	1,023	0,981 – 1,066	0,2936
Leukozyten 2. Tag postOP	1,126	1,043 – 1,216	0,0025
Euro Score I	1,017	0,969 – 1,067	0,4933
Leukozyten 1. Tag postOP	1,152	1,053 – 1,261	0,0021
Fremdblut	0,587	0,113 – 3,057	0,5271
Leukozyten 2. Tag postOP	1,131	1,047 – 1,223	0,0018
Fremdblut	1,185	0,139 – 10,130	0,8767
Leukozyten 1. Tag postOP	1,151	1,042 – 1,273	0,0058
Ejektionsfraktion	0,315	0,078 – 1,277	0,1057
Zugangsart	0,846	0,096 – 7,444	0,8804
Leukozyten 2. Tag postOP	1,124	1,040 – 1,215	0,0033
Ejektionsfraktion	0,240	0,055 – 1,045	0,0573
Zugangsart	1,244	0,128 – 12,118	0,8508
Leukozyten 1. Tag postOP	1,134	1,000 – 1,286	0,0502
Kontrastmittel	1,000	0,992 – 1,009	0,9363
OP Dauer	1,011	0,996 – 1,027	0,1482
Leukozyten 2. Tag postOP	1,178	1,065 – 1,303	0,0014
Kontrastmittel	1,001	0,991 – 1,010	0,8940
OP Dauer	1,007	0,990 – 1,025	0,4214

Ejektionsfraktion	0,299	0,078 – 1,138	0,0767
Euro Score I	1,016	0,969 – 1,065	0,5015

Ergebnisse femoraler Zugang univariat

Tabelle 10: Ergebnisse femoral univariat, univariate Untersuchung der Variablen von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe, welche einen femoralen Operationszugang erhielten, im Hinblick auf die 30-Tagesmortalität (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013), Errechnung durch das Programm SAS; rote Schriftfarbe – Hervorhebung signifikanter Parameter, class 0 - keine Risikofaktoren, class 1 – Koronare Herzkrankung, class 2 - Perkutane transluminale Koronarangioplastie/Stent, class 3 - Aorto-Coronarer-Venen-Bypass

Variable	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Leukozyten 1. Tag postOP	1,153	1,048 – 1,267	0,0034
Leukozyten 2. Tag postOP	1,110	1,031 – 1,196	0,0056
Geschlecht male vs. female	0,807	0,197 – 3,315	0,7664
Alter	1,067	0,945 – 1,206	0,2953
CRP 1. Tag postOP	0,994	0,967 – 1,023	0,6906
CRP 2. Tag postOP	0,998	0,982 – 1,015	0,8120
Kontrastmittel	1,000	0,990 – 1,010	0,9325
Euro Score I	1,015	0,964 – 1,070	0,5694
Ejektionsfraktion ≤40% vs. >40%	0,419	0,096 – 1,826	0,2469
OP Dauer	1,008	0,993 – 1,023	0,2820
Komorbidität class 0 vs. class 3	>999,999	<0,001 - >999,999	0,9852
class 1 vs. class 3	>999,999	<0,001 - >999,999	0,9895
class 2 vs. class 3	>999,999	<0,001 - >999,999	0,9858
Fremdblut ja vs. nein	0,948	0,113 – 7,928	0,9610

Ergebnisse femoraler Zugang multivariat

Tabelle 11: Ergebnisse femoral multivariat, multivariate Untersuchung der Variablengruppen von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe, welche einen femoralen Operationszugang erhielten, im Hinblick auf die 30-Tagesmortalität (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013), Errechnung durch das Programm SAS; rote Schriftfarbe – Hervorhebung signifikanter Parameter

Variablengruppe	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Leukozyten 1. Tag postOP	1,132	1,021 – 1,254	0,0182
Ejektionsfraktion	0,428	0,095 – 1,919	0,2675
Leukozyten 2. Tag postOP	1,102	1,024 – 1,187	0,0098
Ejektionsfraktion	0,323	0,068 – 1,525	0,1535
Leukozyten 1. Tag postOP	1,151	1,046 – 1,267	0,0040
Euro Score I	1,007	0,952 – 1,065	0,8099
Leukozyten 2. Tag postOP	1,109	1,030 – 1,195	0,0063
Euro Score I	1,006	0,946 – 1,069	0,8600
Leukozyten 1. Tag postOP	1,152	1,048 – 1,267	0,0034
Fremdblut	0,902	0,097 – 8,339	0,9273
Leukozyten 2. Tag postOP	1,111	1,031 – 1,196	0,0055
Fremdblut	0,854	0,098 – 7,456	0,8866
Leukozyten 1. Tag postOP	1,137	0,995 – 1,300	0,0591
Kontrastmittel	0,998	0,988 – 1,009	0,7636
OP Dauer	1,008	0,990 – 1,026	0,4045
Leukozyten 2. Tag postOP	1,158	1,043 – 1,284	0,0057
Kontrastmittel	0,998	0,987 – 1,009	0,7491
OP Dauer	1,005	0,987 – 1,023	0,5871
Ejektionsfraktion	0,420	0,090 – 1,971	0,2716
Euro Score I	1,000	0,940 – 1,065	0,9897

Ergebnisse apikaler Zugang univariat

Tabelle 12: Ergebnisse apikal univariat, univariate Untersuchung der Variablen von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe, welche einen apikalen Operationszugang erhielten, im Hinblick auf die 30-Tagesmortalität (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013), Errechnung durch das Programm SAS; class 0 - keine Risikofaktoren, class 1 – Koronare Herzerkrankung, class 2 - Perkutane transluminale Koronarangioplastie/Stent, class 3 - Aorto-Coronarer-Venen-Bypass

Variable	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht male vs. female	<0,001	<0,001 - >999,999	0,9493
Alter	1,165	0,787 – 1,724	0,4456
Leukozyten 1. Tag postOP	3,079	0,198 – 47,952	0,4220
Leukozyten 2. Tag postOP	5,193	0,007 - >999,999	0,6269
CRP 1. Tag postOP	0,758	0,408 – 1,408	0,3808
CRP 2. Tag postOP	0,999	0,969 – 1,029	0,9433
Kontrastmittel	1,013	0,993 – 1,034	0,1875
Euro Score I	1,069	0,963 – 1,187	0,2127
Ejektionsfraktion ≤40% vs. >40%	<0,001	<0,001 - >999,999	0,9497
OP Dauer	1,034	0,986 – 1,085	0,1667
Komorbidität class 0 vs. class 3	1,000	<0,001 - >999,999	0,9780
class 1 vs. class 3	1,000	<0,001 - >999,999	0,9856
class 2 vs. class 3	>999,999	<0,001 - >999,999	0,8993
Fremdblut ja vs. nein	>999,999	<0,001 - >999,999	0,9582

Ergebnisse apikaler Zugang multivariat

Tabelle 13: Ergebnisse apikal multivariat, multivariate Untersuchung der Variablengruppen von Patienten mit minimal-invasiv implantierter Aortenklappe, welche einen apikalen Operationszugang erhielten, im Hinblick auf die 30-Tagesmortalität (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013), Errechnung durch das Programm SAS

Variablengruppe	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Leukozyten 1. Tag postOP	7,424	<0,001 - >999,999	0,6845
Ejektionsfraktion	<0,001	<0,001 - >999,999	0,7005
Leukozyten 2. Tag postOP	2,445	0,003 - >999,999	0,7950
Ejektionsfraktion	<0,001	<0,001 - >999,999	0,8514
Leukozyten 1. Tag postOP	>999,999	<0,001 - >999,999	0,3271
Euro Score I	1,410	0,699 – 2,842	0,3369
Leukozyten 2. Tag postOP	4,425	0,009 - >999,999	0,6370
Euro Score I	1,052	0,351 – 3,157	0,9280
Leukozyten 1. Tag postOP	>999,999	<0,001 - >999,999	0,4466
Fremdblut	>999,999	<0,001 - >999,999	0,7339
Leukozyten 2. Tag postOP	4,057	0,006 - >999,999	0,6746
Fremdblut	80,662	<0,001 - >999,999	0,9280
Leukozyten 1. Tag postOP	3,861	<0,001 - >999,999	0,9543
Kontrastmittel	0,935	0,393 – 2,224	0,8789
OP Dauer	1,719	0,011 – 275,711	0,8344
Leukozyten 2. Tag postOP	2,643	0,062 – 112,981	0,6120
Kontrastmittel	0,966	0,769 – 1,213	0,7641
OP Dauer	1,106	0,563 – 2,172	0,7704
Ejektionsfraktion	<0,001	<0,001 - >999,999	0,9404
Euro Score I	1,172	0,852 – 1,613	0,3298

Ergebnisse Vergleich Mortalität und Leukozytenwerte nach Klappentyp

Tabelle 14: Vergleich des Leukozytenmittelwerts [\pm Standardabweichung] sowie der 30-Tagesmortalitätsrate nach Klappenart von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013), Darstellung absoluter und relativer Häufigkeitsverteilungen; G/l – Giga/Liter

	Tod $\leq 30d$ [n %]	Leukozyten 1.Tag postOP im Durchschnitt [Standardabweichung] (G/l)	Leukozyten 2.Tag postOP im Durchschnitt [Standardabweichung] (G/l)	Patientenzahl keine Daten für Tag 2
Edwards Sapien (n=81)	3 [3,7]	11,1 [$\pm 3,71$]	10,7 [$\pm 5,24$]	2
CoreValve (n=171)	8 [4,7]	11,7 [$\pm 4,93$]	11,1 [$\pm 6,31$]	7

Tabelle 15: Vergleich des Leukozytenmittelwerts [\pm Standardabweichung] sowie der 30-Tagesmortalitätsrate nach Klappenart von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013) – isolierte Darstellung von Patienten, welche Leukozytenwerte $>30\%$ über Mittelwert des Gesamtkollektivs hatten, Darstellung absoluter und relativer Häufigkeitsverteilungen; G/l – Giga/Liter

	Tod $\leq 30d$ [n %]	Leukozyten 1.Tag postOP im Durchschnitt [Standardabweichung] (G/l)	Leukozyten 2.Tag postOP im Durchschnitt [Standardabweichung] (G/l)	Patientenzahl keine Daten für Tag 2
Edwards Sapien (n=14)	2 [14,3]	17,2 [$\pm 1,97$]	17,4 [$\pm 7,19$]	-
CoreValve (n=29)	3 [10,3]	19,7 [$\pm 5,51$]	18,6 [10,39]	1

Tabelle 16: Vergleich des Leukozytenmittelwerts [\pm Standardabweichung] sowie der 30-Tagesmortalitätsrate nach Klappenart von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013) - isolierte Darstellung von Patienten, welche Leukozytenwerte $<30\%$ über Mittelwert des Gesamtkollektivs hatten, Darstellung absoluter und relativer Häufigkeitsverteilungen; G/l – Giga/Liter

	Tod $\leq 30d$ [n %]	Leukozyten 1.Tag postOP im Durchschnitt [Standardabweichung] (G/l)	Leukozyten 2.Tag postOP im Durchschnitt [Standardabweichung] (G/l)	Patientenzahl keine Daten für Tag 2
Edwards Sapien (n=67)	1 [1,5]	9,8 [$\pm 2,49$]	9,3 [$\pm 3,27$]	2
CoreValve (n=142)	5 [3,5]	10,1 [$\pm 2,73$]	9,5 [$\pm 3,43$]	6

Ergebnisse Vergleich Mortalität und CRP nach Klappentyp

Tabelle 17: Vergleich des CRP-Mittelwerts [\pm Standardabweichung] sowie der 30-Tagesmortalitätsrate nach Klappenart von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013), Darstellung absoluter und relativer Häufigkeitsverteilungen; mg/l – Milligramm/Liter

	Tod ≤ 30 d [n %]	CRP 1.Tag postOP im Durchschnitt [Stan- dardabweichung] (mg/l)	CRP 2.Tag postOP im Durchschnitt [Stan- dardabweichung] (mg/l)	Patientenzahl keine Daten für Tag 1 / Tag 2
Edwards Sapien (n=81)	3 [3,7]	36,5 [\pm 36,78]	90,0 [\pm 74,67]	6 / 13
CoreValve (n=171)	8 [4,7]	25,5 [\pm 33,95]	60,9 [\pm 46,14]	11 / 28

Tabelle 18: Vergleich des CRP-Mittelwerts [\pm Standardabweichung] sowie der 30-Tagesmortalitätsrate nach Klappenart von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013) – isolierte Darstellung von Patienten, welche CRP-Werte $>30\%$ über Mittelwert des Gesamtkollektivs hatten, Darstellung absoluter und relativer Häufigkeitsverteilungen; mg/l – Milligramm/Liter

	Tod ≤ 30 d [n %]	CRP 1.Tag postOP im Durchschnitt [Stan- dardabweichung] (mg/l)	CRP 2.Tag postOP im Durchschnitt [Stan- dardabweichung] (mg/l)	Patientenzahl keine Daten für Tag 2
Edwards Sapien (n=18)	0 [0]	90,7 [\pm 34,70]	175,0 [\pm 66,80]	2
CoreValve (n=35)	2 [5,7]	70,9 [\pm 48,46]	111,7 [\pm 52,44]	8

Tabelle 19: Vergleich des CRP-Mittelwerts [\pm Standardabweichung] sowie der 30-Tagesmortalitätsrate nach Klappenart von Patienten mit minimalinvasiv implantierter Aortenklappe (Universitätsklinikum, Ulm 2008-2013) - isolierte Darstellung von Patienten, welche CRP-Werte $<30\%$ über Mittelwert des Gesamtkollektivs hatten, Darstellung absoluter und relativer Häufigkeitsverteilungen; mg/l – Milligramm/Liter

	Tod ≤ 30 d [n %]	CRP 1.Tag postOP im Durchschnitt [Stan- dardabweichung] (mg/l)	Leukozyten 2.Tag postOP im Durch- schnitt [Standardab- weichung] (mg/l)	Patientenzahl keine Daten für Tag 2
Edwards Sapien (n=57)	3 [5,3]	19,4 [\pm 13,45]	65,7 [\pm 56,36]	10
CoreValve (n=125)	6 [4,8]	12,8 [\pm 8,87]	49,6 [\pm 35,99]	16

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.