

Universitätsklinik für Innere Medizin II
mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie, Pneumologie,
Internistische Notfall- und Intensivmedizin
sowie Sport- und Rehabilitationsmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. W. Rottbauer

Schrittmacherdaten nach TAVI-Prozedur

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

von Ina Neufeld
geb. in Waiblingen, Deutschland
2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: apl. Prof. Dr. med. Jochen Wöhrle

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Liebold

Tag der Promotion: 22.11.2019

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Entwicklung der Transkatheterklappe	1
1.2 Komplikationen bei TAVI	2
1.3 Schrittmacherimplantation nach TAVI.....	2
1.3.1 Bedeutung der Reizleitungsstörungen nach TAVI	4
1.3.2 Bedeutung der Schrittmacherimplantation nach TAVI.....	5
1.3.3 Reversibilität der Reizleitungsstörungen	5
1.4 Technik der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI)	6
1.4.1 Edwards Sapien 3	6
1.4.2 Boston Lotus (Boston Scientific)	7
1.4.3 Medtronic CoreValve.....	8
1.5 Anatomie und Physiologie des Herzreizleitungssystems.....	9
1.5.1 Anatomische Varianten des His-Bündels.....	9
1.5.2 Schädigung des Herzreizleitungssystems durch die TAVI-Prozedur	10
1.6 Schrittmacherimplantation	12
1.6.1 Komplikationen einer Schrittmacherimplantation	12
1.6.2 Technische Neuerungen	13
1.7 Ziele dieser Arbeit.....	13
2 Material und Methoden	14
2.1 TAVI-Technik.....	14
2.2 Patientenkollektiv.....	14
2.3 Statistische Analyse	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Basisdaten	17
3.2 Schrittmacherdaten.....	19
3.2.1 Stimulationsanteile im Verlauf	19
3.2.2 Schrittmacherindikationen	21
3.3 EKG-Veränderungen nach TAVI	23

3.3.1	Atrioventrikuläres Intervall (PQ-Zeit)	23
3.3.2	QRS-Komplex	25
3.3.3	QT-Zeit	26
3.3.4	Zusammenfassung der Entwicklung der Zeiten	28
3.3.5	Entwicklung des AV-Blocks	29
3.3.6	Rhythmusverlauf	29
3.3.7	Herzfrequenz	32
3.3.8	EKG-Dynamik	35
3.4	Stimulationsanteil nach 3 Monaten	39
4	Diskussion der Ergebnisse	41
4.1	Schrittmacherpflichtigkeit in Abhängigkeit von klinischen Parametern	41
4.2	Schrittmacherpflichtigkeit im Zeitverlauf	41
4.3	EKG-Veränderungen nach TAVI	42
4.4	Stimulationsanteil in Abhängigkeit von EKG-Parametern	42
4.5	Zeitpunkt der Schrittmacherimplantation	44
4.6	Limitationen der vorliegenden Studie	45
4.7	Schlussfolgerung	45
4.8	Ausblick	46
5	Zusammenfassung	48
6	Literaturverzeichnis	50
	Anhang	59
	Danksagung	60
	Lebenslauf	61

Abkürzungsverzeichnis

AV	Atrioventrikulär
AVB	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body mass index
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CRT-P/D	Cardiac Resynchronisation Therapy – Defibrillator-Dreikammerschrittmacher ohne/mit Defibrillatorfunktion
ESC	European Society of Cardiology
GARY	German Aortic Valve Registry
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LPHB	Linksposteriorer Hemiblock
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Left ventricular outflow tract, linksventrikulärer Ausflusstrakt
Miss.	Missing
NYHA	New York Health Association
OP	Operation
PARTNER	Placement of AoRTic TraNscathetER Trial (Sponsor Edwards Lifescience)
PM	Pacemaker, Schrittmacher
REPRISE	Repositionable Percutaneous Replacement of Stenotic Aortic Valve Through Implantation of Lotus™ Valve System (Sponsor Boston Scientific Corporation)
RSB	Rechtsschenkelblock
SR	Sinusrhythmus
SMK	Schrittmacherkontrolle
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation (Perkutaner Aortenklappenersatz)

VARC	Valve Academic Research Consortium
VHF	Vorhofflimmern
VP	Ventricular pacing -ventrikulärer Stimulationsanteil

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Edwards Sapien 3™ Transcatheter heart valve (mit freundlicher Genehmigung von © Edwards Lifesciences Corporation 2018).....	7
Abbildung 2: Boston Lotus Klappe (mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific)	8
Abbildung 3: Medtronic CoreValve (mit freundlicher Genehmigung von Medtronic GmbH).....	8
Abbildung 4: Anatomie des His-Bündels [38] (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).....	10
Abbildung 5: Ausmaß der Schrittmacherpflichtigkeit im Verlauf – durchschnittliche Anteile der atrialen und ventrikulären Stimulation	20
Abbildung 6: Anteil der Patienten ohne ventrikulären Stimulationsanteil im Verlauf....	20
Abbildung 7: Prozentualer Anteil der Patienten nach Schrittmacherindikation.....	21
Abbildung 8: Entwicklung der PQ-Zeit bei Patienten im Sinusrhythmus (n=30).....	24
Abbildung 9: PQ-Zeit prä-TAVI und am ersten Tag post-TAVI bei Patienten mit Sinusrhythmus (n=30)	24
Abbildung 10: Entwicklung der QRS-Breite bei Patienten mit Eigenrhythmus und vollständigen Datenreihen (n=62)	25
Abbildung 11: QRS-Breite prä-TAVI und am ersten Tag post-TAVI bei Patienten mit Eigenrhythmus (n=62).....	26
Abbildung 12: Entwicklung der QT-Zeit bei Patienten mit Eigenrhythmus und vollständigen Datenreihen (n=62)	27
Abbildung 13: QT-Zeit prä-TAVI und am ersten Tag post-TAVI bei Patienten mit Eigenrhythmus (n=62).....	28
Abbildung 14: Entwicklung der PQ-Zeit, QRS-Dauer und QT-Zeit bei Patienten im Sinusrhythmus(PQ-Zeit) bzw. Eigenrhythmus (QRS und QT-Zeit) (Durchschnittswerte)	28
Abbildung 15: Herzrhythmus im Untersuchungsverlauf – Patienten mit initial unzureichender Frequenz.....	32
Abbildung 16: Herzrhythmus im Untersuchungsverlauf – Patienten mit initial ausreichender Frequenz	33
Abbildung 17: Korrelation des Stimulationsanteils mit der Eigenfrequenz bei Entlassung.....	34

Abbildung 18: Korrelation des Stimulationsanteils mit der Eigenfrequenz nach drei
Monaten 35

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Inzidenz von Schrittmacherimplantationen und Risikofaktoren – Studienlage (Auswahl)	3
Tabelle 2: Demografische und klinische Basischarakteristika der Patienten – Vergleich der Patienten mit 0% und mit >0% Schrittmacherstimulationsanteil nach drei Monaten	18
Tabelle 3: Kardiale Parameter der Patienten – Vergleich der Patienten mit 0% und mit >0% Schrittmacherstimulationsanteil nach drei Monaten	19
Tabelle 4: Verwendete Klappentypen	19
Tabelle 5: Stimulationshäufigkeit nach 3 Monate in Abhängigkeit der initialen Schrittmacherindikation	22
Tabelle 6: EKG-Veränderungen nach TAVI-Prozedur	23
Tabelle 7: Häufigkeit eines atrioventrikulären Blocks (AVB) zum Kontrollzeitpunkt.	29
Tabelle 8: Rhythmusverlauf der Patienten mit einem Sinusrhythmus (SR) prä-TAVI ..	30
Tabelle 9: Rhythmusverlauf der Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) prä-TAVI. (n=48)	31
Tabelle 10: Test auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test) der EKG-Parameter –p-Werte der Veränderungen bei Patienten ohne (0%) und mit Stimulationsbedarf (6–100%).	36
Tabelle 11: Statistischer Test der EKG-Parameter-Veränderungen bei Patienten ohne (0%) und mit Stimulationsbedarf (6–100%)	37
Tabelle 12: Veränderung der Häufigkeit des Auftretens von LAHB, LSB, RSB und Vorhofflimmern vor und am Tag nach Intervention bei Patienten ohne (0%) und mit Stimulationsbedarf (6–100%).	38
Tabelle 13: Vergleich der Patienten mit 0% und mit 99-100% Stimulationsanteil nach drei Monaten	40
Tabelle 14: Vergleich der EKG-Daten mit Daten von Pereira et al. [64].....	59

1 Einleitung

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung des Erwachsenen und verläuft lange Jahre asymptomatisch und benigne. Nach Auftreten der Symptome (z. B. Dyspnoe, systolische und diastolische linksventrikulärer (LV)-Dysfunktion, Angina pectoris, Synkopen) steigt die Mortalität bis auf 50% innerhalb von 2 Jahren an [70]. In der Vor-Antibiotika-Ära war die Aortenstenose meist rheumatischen Ursprungs [10]. Heutzutage ist die Ätiopathogenese fast ausschließlich degenerativ. Der auslösende Prozess ähnelt stark den Vorgängen bei der Arteriosklerose [24]. Die Aortenklappenstenose betrifft daher häufig ältere und somit multimorbide Patientinnen und Patienten. Bis in die 2000er Jahre konnte inoperablen Patienten keine befriedigende Therapie angeboten werden. Auch die von Cribier eingeführte Ballonvalvuloplastie änderte nichts am natürlichen Verlauf der Erkrankung [5,13].

1.1 Entwicklung der Transkatheterklappe

2002 setzte Cribier erstmals eine auf einem Metallstent angebrachten Klappe, die über einen Katheter implantiert wurde, bei einem 57 Jahre alten, multimorbiden Mann im kardiogenen Schock wegen hochgradiger Aortenklappenstenose ein [12]. Inzwischen belegen verschiedene Studien die Überlegenheit dieser Methode (transcatheter aortic valve implantation; perkutaner Aortenklappenersatz, TAVI) bei inoperablen Patienten gegenüber der medikamentösen Standardtherapie. 2006 wurde die erste Patientenserie mit der CoreValve-Prothese behandelt [30], wenige Jahre später wurde eine erste Edwards-Klappe eingeführt. Bei der Placement of AoRTic TraNscathetER (PARTNER) Studie [46] erhielten je 179 inoperable Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose eine Edwards Sapien Klappe oder Standardtherapie (Ballonvalvuloplastie oder medikamentöse Therapie). Die mit TAVI behandelten Patienten zeigten eine deutlich reduzierte Mortalität (30,7 vs. 49,7%). Nachdem initial ausschließlich ältere, inoperable Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose mit TAVI behandelt wurden [31], kommt das Verfahren heute bei verbesserten Resultaten und Überlegenheit der TAVI gegenüber dem chirurgischen Vorgehen (insbesondere bezüglich Blutungen) auch bei Patienten mit mittlerem Risiko zum Einsatz [75].

2015 wurden in Deutschland 31 245 Eingriffe an der Aortenklappe durchgeführt, davon erfolgten 9502 als isolierter Aortenklappeneingriff; 13 108 Patientinnen und Patienten erhielten eine TAVI via der Arteria femoralis, 2462 eine TAVI via einem transapikalen Zugang. Der Zuwachs bei den transvaskulären TAVIs betrug 21% im Vergleich zum Vorjahr [25].

1.2 Komplikationen bei TAVI

Trotz dieser Entwicklung kann eine TAVI mit multiplen Komplikationen einhergehen. Das GARY (German Aortic Valve Registry) nannte 2013 unter anderem folgende mögliche Komplikationen (bei 3464 durchgeführten Prozeduren) [31]:

- Koronarverschluss (7%),
- Perikardtamponade (bei vaskulärem bzw. transapikalem Zugang: 1,4% bzw. 0,2%),
- Embolisierung der Klappe (0,6% bzw. 4%),
- LV-Dekompensation (0,9% bzw. 2,4%),
- vaskuläre Komplikationen (15,9% bzw. 4,1%),
- Konversion zum offenen Klappenersatz (1,4% bzw. 2,0%),
- neue Schrittmacherimplantation (23,7 bzw. 9,9%),
- periprozeduraler Tod (5,1 bzw. 7,7%),
- Gefäßverletzungen und -durchstoßungen mit nachfolgendem Blutverlust und retroperitonealem Hämatom (6,3%) [75],
- Schlaganfall durch Embolisierung von kalzifiziertem Material auf der Klappe, thrombotischem Material aus dem Katheter oder Luft (5%) [75],
- Verletzung des Mitralklappenapparates, paravalvuläres Leck (3%) [75]
- Aortenringoder Aortenwurzelruptur,
- Perforation des linken Ventrikels durch den Draht oder des rechten Ventrikels durch die liegenden Schrittmachersonden,
- kardiogener Schock durch Blutdruckabfall und verminderte Koronarperfusion
- atrioventrikulärer Block (AVB) mit Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation(transvaskulär 23,7%, transapikal 9,9%) [31].

Somit sind neu aufgetretene Reizleitungsstörungen mit und ohne Notwendigkeit einer Schrittmacherversorgung nach TAVI-Prozedur die häufigsten Komplikationen [50,79].

1.3 Schrittmacherimplantation nach TAVI

Neue Schrittmacherimplantationen sind bei zwischen 5,7 und 50% der Fälle erforderlich [16,72] (siehe Tabelle 1). Die Notwendigkeit zur Schrittmacherversorgung nach TAVI liegt somit in den meisten Studien höher als nach chirurgischem Aortenklappenersatz (zwischen 3% [57] und 8,5% [15]). In einer israelischen Studie sank in der chirurgischen Abteilung die Schrittmacherinzidenz nach Einführung der TAVI von 3,79% auf 1,47%, am ehesten

dadurch verursacht, dass Patienten mit schwer verkalkten Aortenklappen eher einer TAVI zugeführt wurden [43].

Tabelle 1: Inzidenz von Schrittmacherimplantationen und Risikofaktoren – Studienlage (Auswahl). Legende: AVB: atrioventrikulärer Block, LSB: Linksschenkelblock, LVOT: Left ventricular outflow tract (linksventrikulärer Ausflußtrakt), RSB: Rechtsschenkelblock.

Autor	Schrittmacher in %	N	Risikofaktoren	Verw. Klappe
Sinhal et al. 2008 [72]	5,7	123	RSB	Edwards-Sapien
Jilaihawi et al. 2009 [33]	33,3	31	Linksschenkelblock, Verdickung der akoronaren Klappen-tasche, Septumhypertrophie	Medtronic CoreValve
Baan et al. 2010 [2]	20,5	34	LVOT-Durchmesser, Lagetyp Verkalkung des Mitralannulus	Medtronic CoreValve
Bleiziffer et al. 2010.[7]	22	159	Annulusweite Insertionstiefe (s.u.) Klappentyp (s.u.)	CoreValve Edwards-Sapien
Fraccaro et al. 2010 [23]	39	64	Insertionstiefe, RSB	
Thomas et al. 2010 [74]	7	1038 (Register)		Sapien
Zahn et al. 2011 [87]	39,3	697 (Register)		CoreValve 84,4%, Edwards-Sapien
Czerwinska et al. 2012 [14]	50	16	Kathetergröße Eingriffszeit Insertionstiefe im LVOT Neuer LSB	
Bagur 2012 et al. [3]	7,3	411	Vorbest. RSB	Cribier-Edwards, Edwards-Sapien Sapien-XT
Maan et al. 2015 [49]	28,2	110	Vorbest. RSB Valve-Index >128	Edwards-Sapien
Gonska et al. 2017 [26]	18,4	335	Vorbest. RSB, AVB 1. Grades.	Edwards Sapien 3
Kessler et al. 2017[39]	39,8	216	Vorbest. RSB, AVB 1. Grades, Insertionstiefe	Boston Lotus

Eine Metaanalyse über 41 Studien (insgesamt 11210 Patientinnen und Patienten) erbrachte folgende Risikofaktoren für eine Schrittmacherimplantation post-TAVI [73]:

- Alter > 80 Jahre,
- männliches Geschlecht,
- vorbestehendes Vorhofflimmern,
- vorbestehender AVB Grad I,
- vorbestehende Reizleitungsstörungen (linksanteriorer Hemiblock (LAHB), linksposteriorer Hemiblock (LPHB), Rechtsschenkelblock (RSB))
- intraprozeduraler AVB,
- Implantation einer Medtronic CoreValve Prothese.

Die Implantation einer Medtronic CoreValve Prothese fällt in allen Studien und Metanalysen durch eine besonders hohe Schrittmacherimplantationsrate auf [20].

1.3.1 Bedeutung der Reizleitungsstörungen nach TAVI

Eine Schrittmacherimplantation nach TAVI oder auch nur ein Linksschenkelblock (LSB) führte in den bisherigen Studien nicht zu einer höheren Mortalität, allerdings verschlechterte sich die LV-Funktion bei diesen Patienten im Zeitraum von einem Jahr [77,78].

Die Kriterien zur Schrittmacherimplantation sind bei degenerativer Reizleitungserkrankung klar formuliert [21]. Bei Reizleitungsstörungen, die im Rahmen einer TAVI-Prozedur auftreten, ist die Indikationslage weniger eindeutig, Daher variiert die Inzidenz von Schrittmacherimplantationen von Zentrum zu Zentrum stark.

Aktuell sind folgende Indikationen für eine Schrittmacherimplantation nach TAVI etabliert [54]:

- hochgradiger über mehr als fünf Tage persistierender AVB
- periprozeduraler kompletter AVB
- AVB Grad II
- LSB + AVB Grad I (drohender trifaszikulärer Block)

Chirurgische Leitlinien zum Vorgehen nach chirurgischem Aortenklappenersatz empfehlen die Implantation eines permanenten Schrittmachers lediglich im Falle einer Persistenz der Reizleitungsstörungen über mehr als 7 Tage nach der Operation [19].

Vor und nach TAVI empfiehlt das VARC (Valve Academic Research Consortium) -2 bei jedem Patienten folgende Vorgehensweise [35]:

- Dokumentation vorbestehender Reizleitungsstörungen
- Dokumentation eines paroxysmalen oder permanenten Vorhofflimmerns
- Erfassung des Vorhandenseins eines Schrittmachers vor dem Eingriff.
- kontinuierliche Rhythmusüberwachung in den ersten 72 Stunden nach TAVI

Periprozedural neu auftretende Reizleitungsstörungen sollten wie folgt dokumentiert werden:

- Neuer oder verschlechterter 1.-2. oder 3.gradiger AV-Block,
- inkompletter und kompletter Rechtsschenkelblock,
- intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen,
- Linksschenkelblock,
- linksanteriorer oder linksposteriorer Hemiblock
- Ein höhergradiger AV-Block sollte regelmäßig durch Schrittmacher-Reprogrammierung auf 30/min geprüft werden [35].

1.3.2 Bedeutung der Schrittmacherimplantation nach TAVI

Die rechtsventrikuläre Schrittmacherstimulation verursacht eine Dyssynchronie, die mit der Zeit die LV-Funktion verschlechtert [32]. In ca. 22% der Fälle kommt es zu einer schrittmacherinduzierten Kardiomyopathie mit Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) innerhalb von 2,5 Jahren von 62% auf 35% [41].

Eine Studie [77] mit 239 Patienten, die innerhalb 30 Tagen nach TAVI einen Schrittmacher erhielten, fand keinen Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalitätsrate. Der Schrittmacher hatte jedoch einen negativen Einfluss auf die LV-Funktion. In der gleichen Studie erwies sich eine Schrittmacherimplantation als protektiver Faktor für einen plötzlichen unerklärlichen Tod. Schrittmacherassoziierte Komplikationen wie Blutungen, Infektionen oder vasculäre Komplikationen hatten auf die Gesamtmortalität keinen wesentlichen Einfluss [77].

In der PARTNER Studie bestand keine klare Assoziation zwischen Schrittmacherimplantation nach TAVI und der 1-Jahres-Mortalität, jedoch verlängerte sich der Krankenhausaufenthalt und eine Rehospitalisierung war häufiger notwendig [58].

1.3.3 Reversibilität der Reizleitungsstörungen

Entgegen der initialen Annahme [62] verbessert sich bei vielen mit Schrittmacher versorgten Patienten die Reizleitungsstörung wieder [26,80]. In einer Studie zeigten die 36 TAVI-Patienten (CoreValve) eine Erholung der Reizleitung innerhalb eines Jahres [81]. Serielle elektrokardiographische (EKG) Untersuchungen belegten, dass sich periprozedural

aufgetretene Reizleitungsstörungen innerhalb von sieben bis neun Tagen nach TAVI verbesserten [6]. Bei einer Nachuntersuchung (17–24 Monate) von 36 Patienten mit Schrittmacherimplantation nach CoreValve-Prothese zeigten 60% der Patienten einen Eigenrhythmus von durchschnittlich 64/min [67].

In einer portugiesischen Studie [61] mit einem Patientenkollektiv, das ausschließlich CoreValve-Klappen erhielt, wurde der Stimulationsanteil (engl. ventricular pacing, VP) nach drei, sechs und zwölf Monaten überprüft. In dieser Zeit ging der VP- Anteil zwar leicht zurück (von 59,3% auf 49,5%) verharrte beim individuellen Patienten jedoch entweder auf einem hohen (50-90%) oder niederen (<10%) Niveau.

1.4 Technik der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI)

Bei der TAVI wird zunächst entweder über die Arteria femoralis, die Arteria axillaris oder über eine Minithorakotomie über den Apex des linken Ventrikels unter fluoroskopischer Kontrolle ein Draht über die stenosierte Aortenklappe vorgeführt. Anschließend wird die Klappe mittels eines Ballonkatheters gesprengt, um Platz für den klappentragenden Katheter zu schaffen. Hierbei wird der linke Ventrikel über einen liegenden passageren Schrittmacher so schnell stimuliert, dass der Auswurf über die Aortenklappe kurzfristig unterbrochen wird. Danach erfolgt – je nach verwendeter Klappe mit unterschiedlicher Technik - die Implantation des klappentragenden Stents [52]. Die Schrittmachersonde bleibt nach der Intervention liegen, um bei eventuell auftretenden Reizleitungsstörungen eingreifen zu können.

1.4.1 Edwards Sapien 3

Seit ihrer Erstbeschreibung durch Cribier in 2002 [12] wurde die Technik und das Material der TAVI zunehmend verbessert.

Die mit einem Ballon zu expandierende Edwards Klappe wurde zunächst als Edwards Science XT auf den Markt gebracht. Die nächste Generation (Edwards Sapien 3 Klappe; Edwards Lifescience) besteht aus einem Rahmen aus einer Kobalt-Legierung, einer Manschette aus Polyethylen am unteren Ende, um paravalvulären Lecks vorzubeugen, und Klappentaschen aus bovinem Perikard (Siehe Abbildung 1). Die Klappe wird in verschiedenen Größen geliefert und über ein Kathetersystem meist transfemoral nach Ballonsprengung der kranken Aortenklappe unter schneller ventrikulärer Stimulation implantiert.



Abbildung 1: Edwards Sapien 3™ Transcatheter heart valve (mit freundlicher Genehmigung von © Edwards Lifesciences Corporation 2018)

1.4.2 Boston Lotus (Boston Scientific)

Die Lotus-Klappe (Boston Scientific Corporation, Zulassungsstudie: Repositionable Percutaneous Replacement of Stenotic Aortic Valve Through Implantation of Lotus™ Valve System (REPRISE I und REPRISE II)) besteht aus einer trikuspiden Klappe aus bovinem Perikard, die auf einen Nitinol-Rahmen gespannt ist. Der Rahmen ist mit einem anpassungsfähigen Dichtring versehen um paravalvuläre Lecks zu minimieren. Sie wird typischerweise transfemorale nach Sprengung der Aortenklappe durch einen kontrollierbaren Mechanismus implantiert, bei dem keine schnelle Herzstimulation notwendig ist. Im Gegensatz zur Edwards Sapien und zur CoreValve Klappe ist die Lotusklappe repositionierbar [53]. Ein Ballon ist bei der Implantation nicht notwendig, und die Klappe kann vor der endgültigen Freisetzung angiographisch evaluiert werden.



Abbildung 2: Boston Lotus Klappe (mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific)

1.4.3 Medtronic CoreValve

Die Medtronic CoreValve besitzt einen selbstexpandierenden Rahmen aus Nitinol, der eine trikuspidale Klappe aus porcinem Perikard trägt. Die Basis des Rahmens ist 12 mm hoch und mit einem Überzug aus porcinem Perikard versehen, der paravalvulären Lecks vorbeugen soll. Die Klappe wird typischerweise transfemorale nach Ballonsprengung der Aortenklappe implantiert und verankert sich selbstexpandierend. Die Basis hat eine größere Radialkraft, die die Klappe in der Aortenwurzel verankert, das mittlere Segment ist etwas schmaler auf Höhe der Koaptation der Klappentaschen, um den koronaren Blutfluss zu gewährleisten. Ausserdem ragt diese Klappe in die Aorta ascendens hinein, um die Klappe in Richtung des Blutflusses zu orientieren [33].

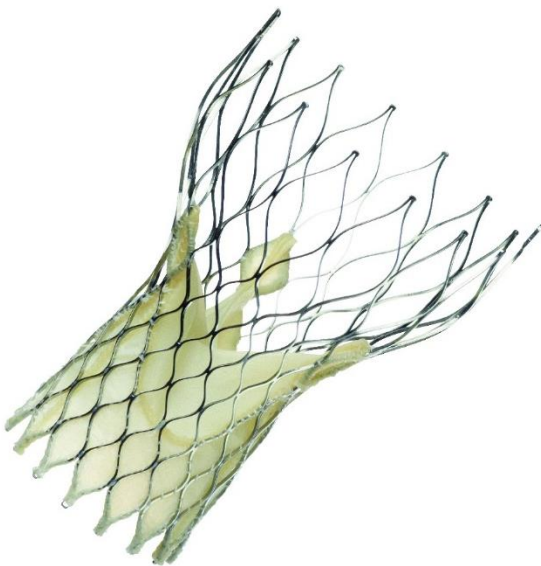


Abbildung 3: Medtronic CoreValve (mit freundlicher Genehmigung von Medtronic GmbH)

1.5 Anatomie und Physiologie des Herzreizleitungssystems

Das Herzreizleitungssystem besteht aus spezialisierten Myokardiozyten, die elektrische Impulse generieren und weiterleiten, um eine adäquate gleichzeitige Depolarisation des arbeitenden Myokards zu erzielen. Der im oberen Teil des rechten Atriums am Übergang zur Vena cava superior liegende, sich halbmondförmig in die Crista terminalis ausbreitende [4] Sinusknoten ist der primäre Impulsgeber des Herzens. Im Sinusknoten können verschiedene Areale mit unterschiedlicher Verteilung von Ionenkanälen und Gap Junctions¹ identifiziert werden, spezielle Areale leiten den Impuls aus dem Sinusknoten in die Vorhöfe über [42].

Der AV-Knoten liegt im atrialen Septum im sogenannten Koch-Dreieck, das durch den Sinus coronarius, den Trikuspidalklappenannulus und die Tendard-Sehne begrenzt wird. Er gehört sowohl anatomisch als auch physiologisch zu den komplexesten kardialen Strukturen. Bei der Weiterleitung des aus dem rechten Vorhof kommenden Stimulus kann oberhalb des kompakten zentralen AV-Knotens eine schnell leitende Übergangszone und entlang der Crista terminalis eine langsam leitende Bahn identifiziert werden [59]. Im AV-Knoten wird der Stimulus langsamer weitergeleitet, um die Kontraktion des Vorhofs abzuwarten [64]. Diese Verzögerung wird durch die bevorzugte Expression einer langsameren Gap Junction Variante (mit Connexin (Cx) 45) statt der beispielsweise im nodalen Anteil des Hisbündels häufiger exprimierten schneller leitenden Varianten Cx43 und Cx40 erreicht [28]. Die Leitungsbahnen ziehen dann durch die pars membranosa des Ventrikelseptums und tauchen als His-Bündel knapp unterhalb der Aortenklappe im membranösen Septum nahe des linken Ventrikels auf. [48]. Das His-Purkinje-System leitet den Impuls sehr schnell bis zur Herzspitze, um zu verhindern, dass die Herzbasis als Erstes depolarisiert wird. Erst am Apex verliert dann das Purkinje-Netz sein umgebendes isolierendes Bindegewebe und gibt den Impuls an das ventrikuläre Myokard ab [76].

1.5.1 Anatomische Varianten des His-Bündels

Laut Kawashima und Sasaki [37] gibt es mehrere Varianten des Hisbündels: Der Typ I (in 47%) verläuft am unteren Rand des Septum membranosum und ist in Allgemeinen durch eine dünne Schicht Myokard bedeckt. Der Typ II (32%) liegt etwas weiter entfernt vom Septum membranosum und ist von einer dicken Schicht Myokard umgeben. Der Typ III (21%) verläuft ohne schützende Hülle direkt unterhalb des Endokards.

¹ Ansammlung von Zell-Zell-Kanälen, die das Zytoplasma zweier gegenüberliegenden Zellen verbinden

Das His-Bündel teilt sich in der Nähe des Dreiecks zwischen der rechtskoronaren und der akoronaren Klappentasche der Aortenklappe in den linken und rechten Tawara-Schenkel (siehe Abbildung 4). Die Position bei der der linke Tawaraschenkel aus dem tiefen interventrikulären Septum nach subendokardial auftaucht, ist interindividuell sehr unterschiedlich. Das distale His-Bündel liegt meist bis 5 mm unterhalb des Aortenrings [38].

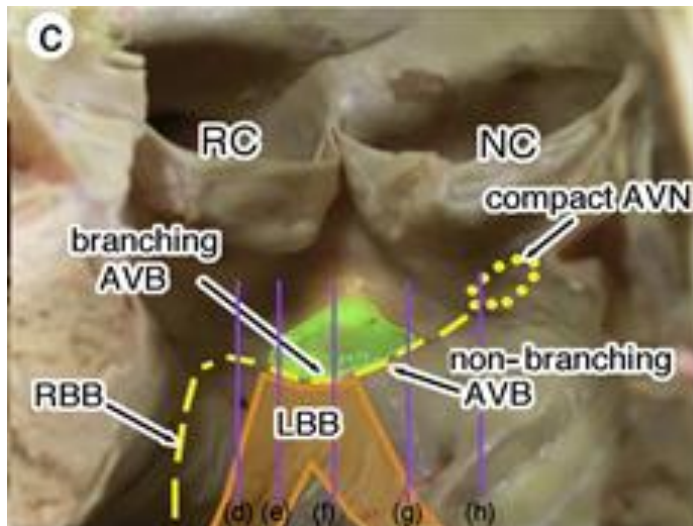


Abbildung 4: Anatomie des His-Bündels [38] (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)
 Entnommen aus: International Journal of Cardiology, Jun 1; 174(1):1-6., Tomokazu Kawashima, Fumi Sato: Visualizing anatomical evidences on atrioventricular conduction system for TAVI. ©201Elsevier.
 RC: Rechtskoronare Tasche, NC: akoronare Tasche: AVN: AV-Knoten: AVB: Hisbündel, RBB: Rechter Tawaraschenkel, LBB: Linker Tawaraschenkel

1.5.2 Schädigung des Herzreizeitungssystems durch die TAVI-Prozedur

Durch die anatomische Nachbarschaft sind der AV- Knoten und das His-Bündel bei Manipulationen an der Aortenklappe vulnerabel. Eine Nekropsie an einer nach TAVI verstorbenen Patientin zeigte das His-Bündel komprimierende Nekrosen und Hämatome [56]. Neben der direkten mechanischen Schädigung kann auch eine Ischämie des His-Bündels auftreten. Eine Schädigung des Reizeitungssystems ist bei jedem Schritt der TAVI-Prozedur möglich. Bei Nuis et al. [60] traten bei CoreValve Implantationen die Reizeitungsstörungen in 4% der Fälle bei der Drahtpassage der Aortenklappe, in 12% der Fälle nach Positionierung des Ballonkatheters, in 40% der Fälle nach der Ballonvalvuloplastie, in 12% der Fälle nach Positionierung der CoreValve Prothese im linksventrikulären Ausflusstrakt (engl. left ventricular outflow tract, LVOT), in 33% der Fälle nach Entfaltung der CoreValve-Prothese und in 6% der Fälle bei Entfernung des Katheters auf.

Zahlreiche Veröffentlichungen untersuchten die Risikofaktoren für Schrittmacherimplantation nach TAVI. Eine Analyse des PARTNER 1-Kollektivs identifizierte übereinstimmend mit anderen Studien einen vorbestehenden RSB und den Quotienten aus dem Durchmesser des Aortenrings und der Klappe als unabhängige Risikofaktoren [34].

Auch bei einem chirurgischen Aortenklappenersatz kann es im perivalvulären Gewebe zu Quetschungen und Einblutungen kommen und eine Schrittmacherversorgung notwendig werden (zwischen 3% [57] und 8,5% [15]). Bei der TAVI-Prozedur ist eine genaue Platzierung und exakte Größenanpassung essentiell. Bei einer zu starken Klappendehnung besteht die Gefahr, das Reizleitungssystem zu beschädigen. Eine zu geringe Öffnung verursacht dagegen potentiell ein paravalvuläres Leck [49], das in Abhängigkeit vom Schweregrad mit einer signifikanten Verschlechterung der Prognose einhergeht [75]. Zudem ist die Insertionstiefe in den LVOT kritisch. Eine zu hohe Insertion verlegt möglicherweise die Koronarien und verursacht einen Prolaps der nativen Klappe unterhalb der Prothese [83]. Eine zu tiefe Insertion behindert dagegen potenziell die Mitralklappenöffnung [83] und beschädigt das Reizleitungssystem [7,23,39]. Laut Autopsiestudien können nach TAVI sowohl ischämische Schäden als auch intramurale Hämatome und Infiltration von Entzündungszellen auftreten [83,56].

Neben den oben genannten Faktoren beeinflusst auch das Stentmaterial die Schrittmacherhäufigkeit. Der Nitinol-Stent des CoreValve Systems übt beispielsweise einen höheren Druck aus als der Cobalt-Chrom-Rahmen der Edwards Sapien Klappe. Ferner ist die Menge an Stentmaterial zu berücksichtigen [38]. Bei den Edwards Klappen kam es nach Einführung der Edwards Sapien 3 Klappe zu einer Reduktion von paravalvulären Regurgitationen, aber auch zu einem deutlichen Anstieg von Reizleitungsstörungen (28,9% vs. 39%) und Schrittmacherimplantationen (12,2% vs. 19,1%) [16].

Da das CoreValve-System tiefer in den LVOT hineinragt und damit dem Reizleitungssystem näherkommt, ist es nicht verwunderlich, dass die Implantation eines CoreValve-Systems ein unabhängiger Prädiktor für Reizleitungsstörungen ist [63].

Aber auch die Lotus Klappe ist mit einer häufigeren Schrittmacherimplantation von 24–39% assoziiert, insbesondere wenn die Implantationstiefe gemessen vom Aortenring bis zum intraventrikulären Ende des klappentragenden Stents > 4 mm beträgt [39]. Bei Patienten mit präexistentem Rechtsschenkelblock scheint die Lotus-Klappe besonders problematisch zu sein. In einer multizentrischen europäischen Studie lagen die Schrittmacherimplantationen bei dieser Patientenklientel nach CoreValve bei 46%, nach Edwards-Sapien XT bei 32%, nach Edwards Sapien 3 bei 34% und nach Lotus bei 75% [82].

Vavuranakis et al.[84] bemerkten bereits 2013, dass EKG-Veränderungen nach TAVI mit Erhöhung der Troponinwerte einhergehen. Als Ursache wird eine zumindest zum Teil reversible Schädigung des Reizleitungssystems auch nach der Intervention durch Entzündungen und lokale Ödeme vermutet.

Eine Schrittmacherimplantation nach TAVI führt zu einem längeren Krankenhausaufenthalt, höheren Kosten und einer eingeschränkten Verbesserung der Lebensqualität nach TAVI [58]. In einer brasilianischen Studie zeigten Patienten mit Schrittmacher auch eine schlechtere LV-Funktion nach einem Jahr [55]. Die Schrittmacherimplantation hat aber wohl bei der aktuellen multimorbiden und hochbetagten Patientenklientel keine Auswirkung auf die Mortalität [9].

Im Oberflächen-EKG präsentiert sich die Reizleitungsstörung nach TAVI in Form eines LSB, einer Zunahme des QRS-Komplexes, eines neu aufgetretenen Hemiblocks, eines AVB und einer Reduktion der Herzfrequenz [63].

1.6 Schrittmacherimplantation

Die Indikation für eine Schrittmacherimplantation ist das Unvermögen des körpereigenen Schrittmachergewebes im Sinusknoten oder im Herzreizleitungssystem, eine adäquate Herzfrequenz aufrechtzuerhalten. Zur Indikationsstellung dienen die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) in ihrer jüngsten Version aus dem Jahr 2013 [8].

Die heute üblichen Schrittmachersysteme bestehen aus einem Impulsgeber mit Batterie, der über einen rechts- oder links- subclavikulären Hautschnitt subfaszial eingebracht wird, und einer bis drei Sonden, die transvenös in den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und an die posterolaterale Herzwand via der Vena cardiaca magna platziert werden.

1.6.1 Komplikationen einer Schrittmacherimplantation

Die Operation (OP) ist zwar ein Routineeingriff, jedoch können zahlreiche akute, subakute und späte Komplikationen auftreten; Kurz- und Langzeitkomplikationen wurden in einer Metaanalyse mit respektive 12,4 und 9,2% angegeben [8].

Bei den Akutkomplikationen handelt es sich um Sondenkomplikationen wie Sondenperforation mit daraus folgenden Perikardergüssen, Perikarditiden, bis hin zu Perikardtamponaden [47] sowie in seltenen Fällen um einen Hämothorax [11] oder einer Sondendislokation mit der Notwendigkeit einer Sondenrevision. Ferner können im OP-Gebiet Taschenhäma-

tome, Serome und Infektionen auftreten [1]. Infektionen eines Schrittmachers sind mit einer hohen Morbidität, Mortalität und hohen Kosten verbunden [45,65].

Periinterventionell kommen Subclaviathrombosen sowie das Vena-Cava-Superior-Syndrom vor [44].

In einer älteren Studie aus dem Jahr 2003 wurden innerhalb von 33 Monaten nach Schrittmacherimplantation 7,5 % der Patientinnen und Patienten mit Schrittmacherkomplikationen vorstellig, am häufigsten traten Vorhofsondendislokationen auf [18].

An der Narbe treten gelegentlich Hauterosionen und im Extremfall Exteriorisierung des Aggregats auf [29], und auch nach jahrelanger Liegedauer können sich auf den Sonden Vegetationen bilden, die übergehen können in eine Trikuspidalklappenendokarditis [36].

Ab einem ventrikulären Stimulationsanteil von 20% können schrittmacherinduzierte Kardiomyopathien auftreten. Diese werden durch eine unphysiologische Ventrikelregung mit Beginn der Erregung in der Spitze des rechten Ventrikels hervorgerufen, was einen LSB-artig deformierten und verbreiterten Kammerkomplex zur Folge hat [40]. Zur Vorbeugung und Behandlung dieser Komplikation werden Dreikammerschrittmacher mit einer zusätzlichen Sonde an der posterolateralen Wand verwendet [22], die allerdings technisch schwieriger zu realisieren sind, und bedingt durch die dritte Sonde noch etwas anfälliger für technische Defekte sind.

1.6.2 Technische Neuerungen

Neu auf dem Markt sind His-Bündel-Schrittmacher, deren Realisierung ein Elektrophysiologisches Untersuchungs-(EPU)-labor [86] erfordert, sowie Leadless-Schrittmacher, die miniaturisiert als Einkammerschrittmacher komplett im rechten Ventrikel implantiert werden und ohne Sonden als Hauptverursacher von technischen Defekten auskommen [68].

1.7 Ziele dieser Arbeit

Frühere Studien belegen, dass Störungen des Reizleitungssystems nach TAVI in einigen Fällen reversibel sind. Aktuell fehlen aber Informationen darüber, ob sich solche Patienten, frühzeitig identifizieren lassen und bei welchen Patienten man auf eine Schrittmacherimplantation verzichten könnte.

Zur Beantwortung dieser Forschungsfragen sollen in der vorliegenden Arbeit Messungen des ventrikulären Stimulationsanteils bei Patienten, die periprozedural im Rahmen einer TAVI einen Schrittmacher erhielten, durchgeführt werden. Weiter sollen Prädiktoren für die Rückbildung der Störungen des Reizleitungssystems evaluiert werden.

2 Material und Methoden

Zwischen Januar 2014 und Februar 2017 wurden in der Universitätsklinik Ulm 764 TAVI-Prozeduren durchgeführt. Alle Patientinnen und Patienten litten an einer echokardiographisch dokumentierten schweren symptomatischer Aortenklappenstenose. Die Entscheidung zur TAVI-Implantation wurde von einem interdisziplinären Heart-Team bei einem hohen chirurgischen Risiko, allgemeiner Gebrechlichkeit oder relevanten Komorbiditäten getroffen.

Im Rahmen der Aufklärung vor der TAVI-Prozedur hatten alle Patienten der wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten zugestimmt. Die Studie wurde von der universitätseigenen Ethikkommission zugelassen (Ethikantrag 178/14).

2.1 TAVI-Technik

Alle Patientinnen und Patienten erhielten vor dem Eingriff neben einer Echokardiographie und einem EKG, eine Koronarangiographie sowie ein CT zur Größenbestimmung von Aortenring, LVOT und Distanz zwischen Ring und Koronarostien. Ferner wurde die Kalzifizierung der Klappe gemessen.

Der Eingriff wurde in einem Hybrid-Katheterlabor unter fluoroskopischer Kontrolle und im Allgemeinen ohne Vollnarkose durchgeführt.

2.2 Patientenkollektiv

Von 764 Patienten erhielten 192 (25,1%) kurz nach der Prozedur einen Schrittmacher, davon 143 einen Zweikammerschrittmacher, 38 einen Einkammerschrittmacher und 11 ein CRT-D oder CRT-P-System. Patienten, die bereits vor der TAVI einen Schrittmacher erhalten hatten, wurde in die Auswertung nicht eingeschlossen. Von den 192 Patienten, die Schrittmacher erhielten, wurden für die Analyse diejenigen ausgenommen, die ein CRT-System (Cardiale Resynchronisationstherapie) erhielten, da im Rahmen dieser Behandlung durch medikamentösen Eingriff eine möglichst hohe Stimulationsrate erzielt werden soll. Es verblieben 181 Patienten.

Bedingt durch das retrospektive Design der Studie differierten die Messzeitpunkte von Patient zu Patient erheblich, was zur Folge hat, dass nach 3 Monaten von 124 Patientinnen und Patienten Schrittmacherabfragen erhoben wurden, hiervon waren zwei Abfragen, da extern durchgeführt, nur teilweise verwertbar und wurden bei den weiteren Analysen

ausgeschlossen. Nach 8-12 Monaten erschienen nur noch 70 Patienten zur Schrittmacherabfrage in unserer Abteilung, die anderen ließen die Schrittmacherkontrolle heimatnah durchführen. Daher liegt der Schwerpunkt der Analyse auf den Daten, die bis zu drei Monate nach TAVI erhoben wurden.

Ausgewertet wurden die in der Universitätsklinik Ulm vorliegenden elektronischen Patientenakten. Erhoben wurden vor dem Eingriff:

- Alter,
- Geschlecht,
- Body mass index (BMI),
- New York Health Association (NYHA) Klasse,
- Vorhandensein eines Diabetes mellitus, einer Niereninsuffizienz oder einer Koronaren Herzkrankheit (KHK),
- Zustand nach Myokardinfarkt, Herz-OP, Apoplex, Chronische obstructive Lungenerkrankung (COPD), Vorhofflimmern in der Eigenanamnese,
- Auswurffraktion,
- LogEuroscore²,
- EuroScore II³,
- STS PROM (Society of Thoracic Surgeons Score Predicted Risk of Mortality)⁴,
- implantierter Klappentyp
- Indikation zur Schrittmacherimplantation
- Aortenöffnungsfläche (AÖF) in der Echokardiographie
- Maximaler und mittlerer Gradient in mmHg in der Echokardiographie
- Invasiv gemessene AÖF nach Gorlin sowie indexierte AÖF

Nach der TAVI-Prozedur wurde ein EKG am 1. Tag nach der Intervention und vor Entlassung angefertigt, ferner erfolgte bei jeder Schrittmacherkontrolle ein EKG.

Die vorhandenen EKGs wurden nach folgenden Kriterien analysiert:

- Rhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern, Schrittmacherrhythmus)
- Vorhandensein von Linksanteriorem Hemiblock (LAHB), Rechtsschenkelblock (RSB) und komplettem Linksschenkelblock (LSB). LAHB wurde befundet, wenn der Lagetyp einen überdrehten Linkstyp aufwies, RSB wurde befundet, wenn der QRS-Komplex

² Scoresystem zur Erfassung des chirurgischen Mortalitätsrisikos

³ Scoresystem zur Erfassung des chirurgischen Mortalitätsrisikos

⁴ Scoresystem zur Erfassung des chirurgischen Mortalitätsrisikos

mindestens 120 ms betrug und eine zweite R-Zacke in V1 vorhanden war. LSB wurde befundet, wenn der QRS-Komplex über 120 ms verbreitert war und einen Q/S-Komplex in V1 sowie ein fehlendes Q in V5 und V6 aufwies.

- Soweit messbar, PQ-Zeit [ms],
- soweit messbar QRS [ms] und QT-Zeit [ms].

Die Parameter wurden jeweils zum Zeitpunkt 1 (vor der OP), 2 (am Tag nach der OP), 3 (bei Entlassung), 4 (nach einem Monat), 5 (nach drei Monaten) und 6 (nach acht bis zwölf Monaten) erhoben.

Nach der Schrittmacherimplantation erfolgten die Nachkontrollen zum Zeitpunkt 1 (bei Entlassung), 2 (nach einem Monat), 3 (nach drei Monaten) und 4 (nach acht bis zwölf Monaten). Im Rahmen der Schrittmacherkontrollen wurde jeweils der Eigenrhythmus – soweit vorhanden – aufgezeichnet und der atriale und ventrikuläre Stimulationsanteil erfasst.

2.3 Statistische Analyse

Die beschreibende Analyse der Daten und graphische Darstellung erfolgte mittels Excel-Tabellenkalkulation. Die Analyse der Basisdaten wurde mittels Statistica Software analysiert. Je nach Anwendbarkeit kamen folgende statistische Tests zum Einsatz:

Chi²-Anpassungstest, Chi²-Unabhängigkeitstest, t-Test, Mann-Whitney-U-Test, Shapiro-Wilk-Tests. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Metrische Variablen wurden als Durchschnitt \pm eine Standardabweichung dargestellt.

Von den 192 Patienten, die Schrittmacher erhielten, wurden für die Analyse diejenigen ausgeschlossen, die ein CRT-System (Cardiale Resynchronisationstherapie) erhielten, da im Rahmen dieser Behandlung durch medikamentösen Eingriff eine möglichst hohe Stimulationsrate erzielt werden soll. Es verblieben 181 Patienten.

Aufgrund eines relativ hohen Drop-outs bei den nach 8-12 Monaten erhobenen Daten wurden einige Analysen auf die nach 3 Monaten erhobenen Daten beschränkt. Hierbei erfolgte bei den Basisdaten ein zwei-Gruppen-Vergleich: Patienten, die 0% stimuliert waren und solche, die mehr als 0% stimuliert wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Es wurden die klinischen Parameter (Alter, Geschlecht, BMI, NYHA-Klasse, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, KHK, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Herz-OP, Z.n. Apoplex, COPD, Vorhofflimmern in der Eigenanamnese, Auswurfraction) der Patienten im Hinblick auf die Stimulationsanteile nach 3 Monaten verglichen. Hierzu wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, in eine Gruppe mit 0% Stimulation nach 3 Monaten und eine Gruppe mit > 0% Stimulation.

Tabelle 2 zeigt die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten im Vergleich zwischen der Gruppe mit 0% Stimulation (im Folgenden nicht stimuliert genannt) nach 3 Monaten und mit >0% Stimulation (im Folgenden stimuliert genannt). Stimulierte Patienten hatten signifikant häufiger Vorhofflimmern in der Vorgeschichte und signifikant seltener eine Herz-OP hinter sich. Der LogEuroScore war bei nicht stimulierten Patienten signifikant höher als bei stimulierten. Tendenziell waren nicht stimulierte Patienten jünger, waren präoperativ in einer höheren NYHA-Klasse und hatten tendenziell weniger häufig eine LVEF unter 45%.

Für die übrigen Merkmale ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 2: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Demografische und klinische Basischarakteristika der Patienten – Vergleich der Patienten mit 0% und mit >0% Schrittmacherstimulationsanteil nach drei Monaten. Legende: BMI= body mass index; NYHA: New York Heart Association; STS PROM: Society of Thoracic Surgeons Score Predicted Risk of Mortality; KHK: Koronare Herzkrankheit; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	Alle Patienten	Patienten mit 0% Stimulation nach 3 Monaten	Patienten mit >0% Stimulation nach 3 Monaten	p-Wert
Zahl der Patienten (alle/mit Daten nach 3 Monaten)	181/124	22	102	
Alter [Jahre]*	81,4±5,4	79,4±5,2	81,4±5,7	0,13
Weiblich	85 (47,0%)	10 (45,5%)	47 (46,1%)	0,96
BMI [kg/m ²]*	27,6±4,8	27,5±4,7	27,6±5,0	0,95
NYHA-Klasse III/IV	133 (73,5%)	20 (90,9%)	74 (72,6%)	0,07
Diabetes mellitus	47 (36,0%)	6 (27,3%)	27 (26,5%)	0,94
Schwere Nieren-insuffizi- enz/Dialyse	6 (3,3%)	0 (0%)	5 (4,9%)	0,29
KHK	114 (63%)	13 (59,1%)	64 (62,8%)	0,75
Myokardinfarkt	26 (14,4%)	2 (9,1%)	19 (18,6%)	0,28
Herz-OP	14 (7,7%)	5 (22,7%)	5 (4,9%)	0,005
Schlaganfall oder interzerer- brale Blutung	18 (9,9%)	4 (18,2%)	10 (9,8%)	0,26
Moderate und schwere Lungenerkrankung	56 (30,9%)	8 (36,4%)	28 (27,7%)	0,42
Vorhofflimmern	70 (38,7%)	4 (18,2)	42 (41,2%)	0,043
LVEF [%]*	57,8±14,9	58,5±10,4	56,8±15,8	0,65
LVEF [< 45%]*	34 (18,8%)	2 (9,1%)	23 (22,6%)	0,15
LogEuroscore*	13,52±13,0	19,35±19,49	12,79±11,53	0,037
EuroScore II [%]*	6,18±5,11	6,94±7,63	5,86±4,50	0,38
STS PROM*	6,58±5,18	7,22±8,42	6,32±4,46	0,48

* Durchschnitt ± Standardabweichung,

Tabelle 3: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Kardiale Parameter der Patienten – Vergleich der Patienten mit 0% und mit >0% Schrittmacherstimulationsanteil nach drei Monaten. Legende: AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche

Echokardiografie	Alle Pat.	0% stimuliert im Monat 3	>0% stimuliert im Monat 3	p-Wert
Aortenklappenöffnungsfläche [cm ²]	0,77±0,23	0,86±0,31	0,78±0,22	0,18
Indexierte AÖF [cm ²]	0,28±0,08	0,31±0,11	0,29±0,08	0,25
Max. Gradient [mmHg]	67,3±23,3	64,0±21,5	65,7±21,9	0,75
Mittlerer Gradient [mmHg]	39,1±15,1	37,2±14,3	38,0±14,5	0,81
Herzkatheteruntersuchung				
Indexierte AÖF [cm ² /m ²]	0,23±0,88	0,27±0,14	0,23±0,07	0,22
AÖF (Gorlin) [cm ² /m ²]	0,66±0,23	0,77±0,38	0,66±0,20	0,25

Tabelle 3 zeigt den Vergleich der kardialen Parameter der beiden Gruppen. Diese unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Es ergab sich aber eine leichte Tendenz dahingehend, dass die Aortenklappenöffnungsfläche bei den stimulierten Patienten geringer war als bei den nicht stimulierten.

Tabelle 4: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Verwendete Klappentypen. ES3: Edwards Sapien 3

Implantierte Klappe	Alle Pat.	0% stimuliert	>0% stimuliert	p-Wert
Edwards Sapien XT/ ES3	65 (35,9%)	7 (31,8%)	35 (34,3%)	0,82
Medtronic CoreValve /Evolut R	13 (7,2%)	1 (4,6%)	8 (7,8%)	
Boston Lotus/Lotus Edge	103 (56,9%)	14 (63,6%)	59 (58,7%)	

Die verwendeten Klappen sind in Tabelle 4 dargestellt. Der Anteil der Patienten, die nach drei Monaten eine Schrittmacherunterstützung benötigten, war bei den unterschiedlichen Klappen-Typen nicht signifikant verschieden (p=0,82).

3.2 Schrittmacherdaten

3.2.1 Stimulationsanteile im Verlauf

Abbildung 5 zeigt die durchschnittlichen Anteile der atrialen und ventrikulären Stimulation aller Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten im Beobachtungszeitraum.

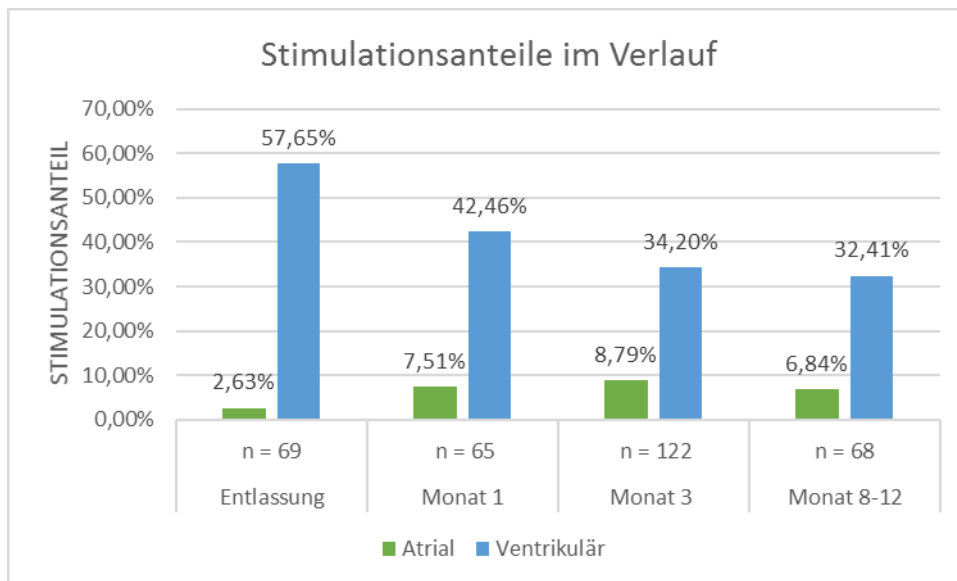


Abbildung 5: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Ausmaß der Schrittmacherpflichtigkeit im Verlauf – durchschnittliche Anteile der atrialen und ventrikulären Stimulation

Insgesamt war bei dem untersuchten Patientenkollektiv der Anteil der atrialen Stimulation niedrig (< 10% zu allen Messzeitpunkten). Dagegen betrug der durchschnittliche ventrikuläre Stimulationsanteil direkt nach der Schrittmacherimplantation 57,65%. Im weiteren Verlauf sank der ventrikuläre Stimulationsanteil im Durchschnitt auf 42,46% (nach einem Monat) und weiter auf 34,20% (nach 3 Monaten) bzw. 32,41% (Monat 8–12). Auffällig war, dass sich die Stimulationsanteile zwischen Monat 3 und Monat 8–12 kaum noch veränderten (siehe Abbildung 5).

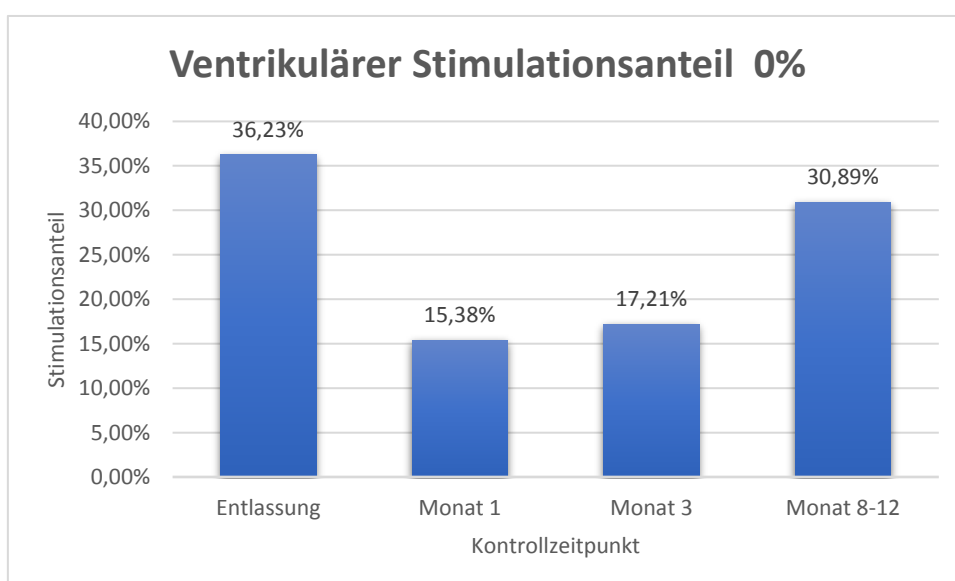


Abbildung 6: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Anteil der Patienten mit ventrikulärem Stimulationsanteil von 0% im Verlauf

Etwa 36 % der Patienten wurden in den ersten Tagen nach der Schrittmacherimplantation nicht stimuliert, dieser Anteil sank in den nächsten Wochen auf 15%, stieg wieder auf 17 % und lag schließlich nach einem Jahr bei 31% (siehe Abbildung 6).

3.2.2 Schrittmacherindikationen

Der überwiegende Anteil der Schrittmacherimplantationen erfolgte wegen eines eines intermittierenden oder eine permanenten AV-Blocks (siehe Abbildung 7). Beim Gruppenvergleich (ventrikulärer Stimulationsanteil 0% vs. > 0%) wurden jedoch lediglich die Patienten, die den Schrittmacher aufgrund eines kompletten Linksschenkelblock und AVB 1. Grades erhielten, signifikant häufiger nach 3 Monaten nicht mehr stimuliert. Tendenziell zeigten auch Patienten, die wegen eines permanenten AVB einen Schrittmacher erhielten, eine abnehmende Schrittmacherpflichtigkeit (siehe Tabelle 5).

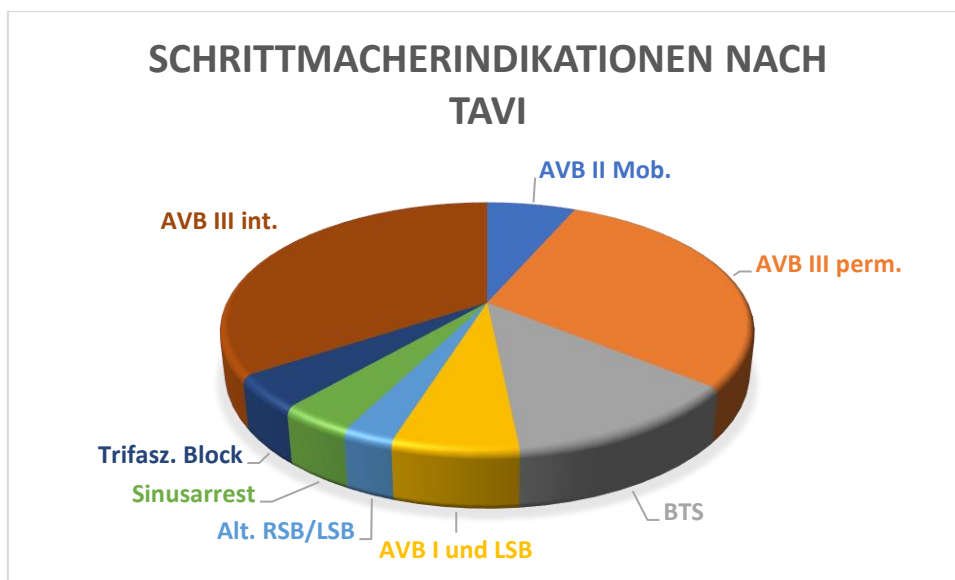


Abbildung 7: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Indikation zur Schrittmacherimplantation in Prozent
 Legende: Alt. RSB/LSB: Alternierender Rechts- und Linksschenkelblock, AVB I und LSB: AV-Block I und Linksschenkelblock, BTS (Brady-Tachysyndrom), AVB III perm.: permanenter AVB III, AVB II Mob: AVB II Typ Mobitz, AVB III interm.: intermittierender AVB III, Trifasz. Block: Trifaszikulärer Block.

Tabelle 5: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Stimulationshäufigkeit nach 3 Monate in Abhängigkeit der initialen Schrittmacherindikation Häufigkeiten werden in absoluten Zahlen und Prozentanteilen angegeben, alle anderen Angaben als Durchschnittswerte. Legende: AVB: Atrioventrikulärer Block, Mob.: Mobitz, BTS: Brady-Tachy-Syndrom, LSB: Linksschenkelblock, Alt. RSB/LSB: Alternierender Rechts- und Linksschenkelblock, Trifasz. Block: Trifaszikulärer Block, AVB III int.: Intermittierender atrioventrikulärer Block III.

Indikation	Alle Pat. N= 181	mit SMK Mo- nat 3 N= 122	VP > 0% N=101	VP =0% N= 21	p-Wert*
AVB II Mob.	12 (6,6%)	9 (7,4%)	7 (6,9%)	2 (9,5%)	0.879
AVB III perm.	54 (29,8%)	40 (32,8%)	36 (35,6%)	4 (19%)	0.145
BTS	23 (12,7%)	15 (12,3%)	12 (11,9%)	1 (4,8%)	0.253
AVB I und LSB	12 (6,6%)	9 (7,4%)	2 (2%)	7 (33,3 %)	<0.001
Alt. RSB/LSB	5 (2,7%)	2 (1,6%)	2 (2%)	0	0.476
Sinusalarrst	7 (3,9%)	2 (1,6%)	2 (2%)	0	0.250
Trifasz. Block	8 (4,4%)	7 (5,7%)	5 (5%)	2 (9,5%)	0.463
AVB III int.	63 (34,8%)	39 (32%)	34 (33,7%)	5 (23,8%)	0.494

* χ^2 -Anpassungstest

Patientinnen und Patienten mit der Indikation LSB+AVB Grad I nahmen alle mindestens einen Follow-up -Termin nach drei oder zwölf Monaten wahr; ein Patient verstarb nach der ersten Schrittmacherkontrolle.

Bei genauerer Betrachtung der Daten ergibt sich für die Indikation LSB +AVB Grad I (n=12) folgendes Bild: Am Tag nach der Schrittmacherimplantation hatten die acht kontrollierten Patienten einen Eigenrhythmus zwischen 50 und 85/min, der Anteil der atrialen und ventrikulären Stimulation betrug 0%. Nach einem Monat lag der Eigenrhythmus zwischen 63 und 81/min. Der atriale Stimulationsanteil betrug zwischen 0% und 2% und der ventrikuläre Stimulationsanteil zwischen 0% und 9% (n=5). Nach drei Monaten lag der Eigenrhythmus zwischen 52 und 95 /min, der atriale Stimulationsanteil zwischen 0% und 16% und der ventrikuläre Stimulationsanteil zwischen 0% und 7% (n=10). Nach 8–12 Monaten betrug der atriale Stimulationsanteil zwischen 0 und 4%, der ventrikuläre Stimulationsanteil zwischen 0% und 2% (n=7).

3.3 EKG-Veränderungen nach TAVI

Mit den erfassten Daten können die bei der TAVI aufgetretenen EKG-Veränderungen analysiert werden. Eine Analyse wurde dadurch erschwert, dass ein Blockbild in ein anderes übergehen kann und zudem von vielen Patienten nur ein Schrittmacher-EKG existierte, mit dem über das Reizleitungssystem nur limitierte Aussagen gemacht werden können. Die zur Verfügung stehenden Daten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: EKG-Veränderungen nach TAVI-Prozedur.
Häufigkeiten werden in absoluten Zahlen und Prozentanteilen angegeben, alle anderen Angaben als Durchschnittswerte. PM-abh.: Schrittmacherabhängig, SR: Sinusrhythmus, AV-Zeit: atrioventrikuläre Überleitungszeit, LAHB: Linksanteriorer Hemiblock; RSB: Rechtsschenkelblock, LSB: Linksschenkelblock, ms: Millisekunden, VHF: Vorhofflimmern, HF: Herzfrequenz

	Vorher n = 181	Tag 1 n = 181	Entlassung n = 170	Monat 1 n = 70	Monat 3 n = 127	Monat 12 n = 61
PM-abh.		33(18,2%)	88 (51,8%)	20 (28,6%)	27 (21,2%)	12 (19,6%)
SR %	133 (73,5%)	110 (60,8%)	65 (38,2%)	38 (50,3%)	78 (61,4%)	39 (63,9%)
AV-Zeit ms	192,6	222,2	235,4	201,8	202,1	199,2
LAHB	13 (7,2%)	31 (17,1%)	16 (9,4%)	11 (15,7%)	16 (14,2%)	10 (16,4%)
RSB	44 (24,3%)	39 (21,5%)	21 (12,4%)	7 (10%)	27 (23,9%)	6 (9,8%)
LSB	11 (6,1%)	82 (45,3%)	56 (32,9%)	24 (34,3%)	44 (38,9%)	17 (27,9%)
QRS ms	111,5	143,2	145,9	131,8	127,3	119,3
QT ms	407,1	442,9	431,3	411,2	414,2	411,7
VHF	45 (24,9%)	38 (21%)	17 (10%)	12 (17,1%)	22 (17,3%)	9 (14,8%)
HF	72,6	69	72,13	71,63	66,56	68,77

3.3.1 Atrioventrikuläres Intervall (PQ-Zeit)

In dem Zeitraum nach der TAVI-Prozedur stieg die PQ-Zeit von durchschnittlich 192,6 ms auf 222,2 ms direkt nach TAVI und auf 235,4 ms bei Entlassung. Drei Monate nach TAVI sank die PQ-Zeit wieder ab, zumeist jedoch nicht bis auf das Niveau vor der Implantation (202,1 ms). Nach zwölf Monaten lag der Durchschnittswert bei 199,2 ms. Abbildung 8 zeigt die Entwicklung der PQ-Zeit für die Patienten im Sinusrhythmus, für die die Datenreihe komplett war.

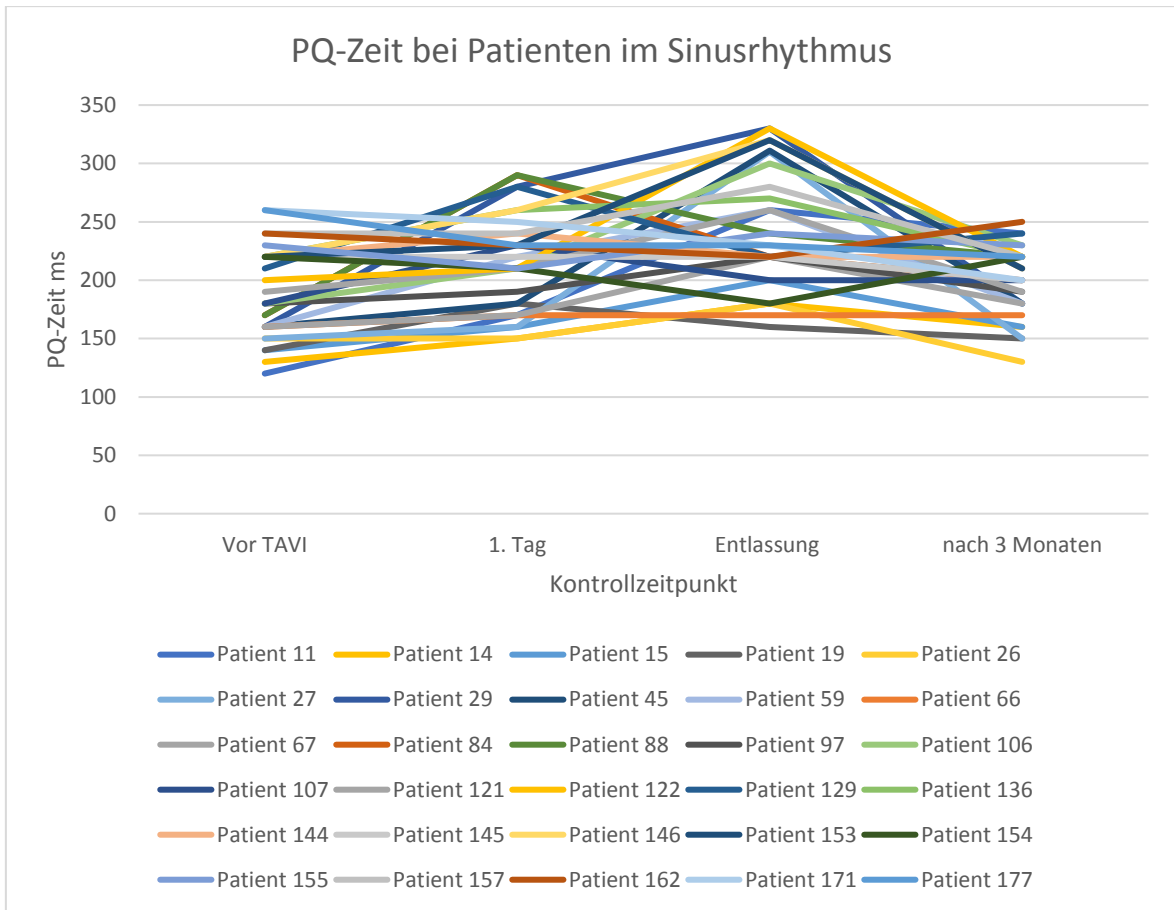


Abbildung 8: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Entwicklung der PQ-Zeit bei Patienten im Sinusrhythmus (n=30)

Abbildung 9 veranschaulicht, dass sich bei Patientinnen und Patienten mit einem AVB Grad I prä-TAVI die PQ-Zeit oft weniger deutlich verlängerte als bei Patienten mit zuvor normaler PQ-Zeit.

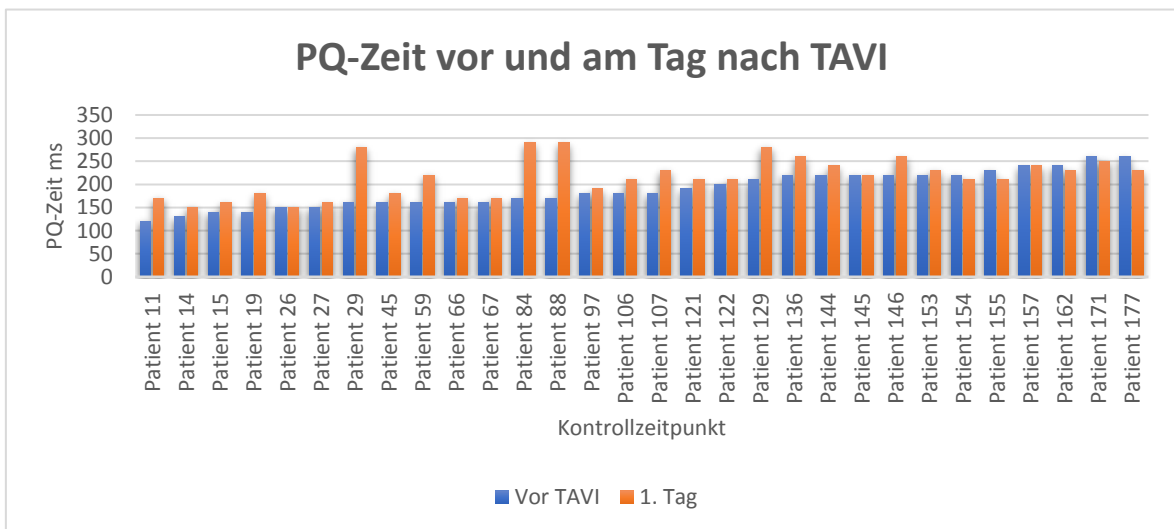


Abbildung 9: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: PQ-Zeit prä-TAVI und am ersten Tag post-TAVI bei Patienten mit Sinusrhythmus (n=30)

3.3.2 QRS-Komplex

Die Breite des QRS-Komplexes stieg im Durchschnitt von 111,48 ms vor TAVI auf 143,2 ms am Tag danach, blieb bis zur Entlassung mit 145,9 ms in etwa gleich und fiel dann ab auf 127,2 ms 3 Monate nach TAVI. Nach 12 Monate war die QRS-Breite noch etwas weiter abgesunken auf 119,8 ms.

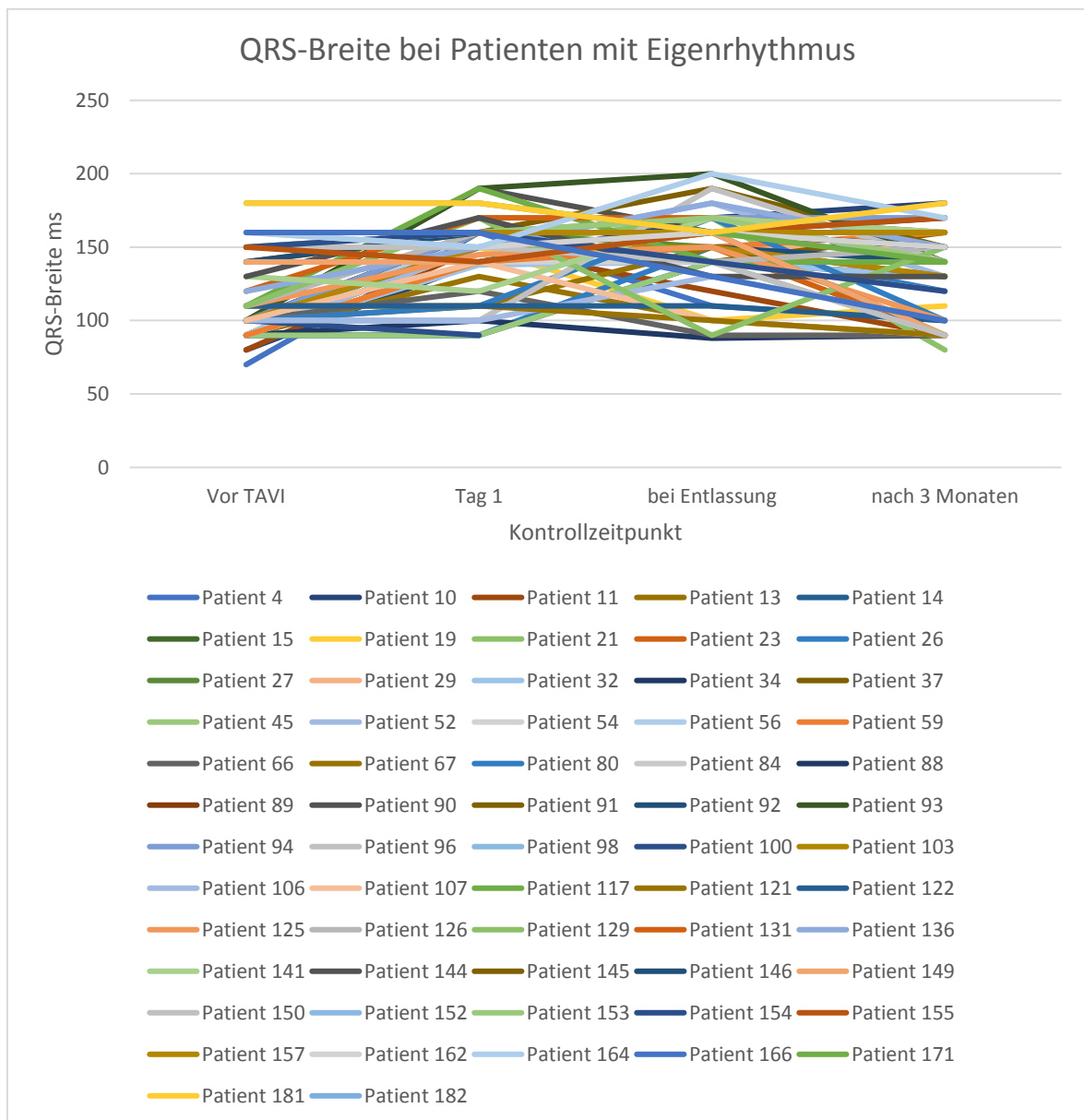


Abbildung 10: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Entwicklung der QRS-Breite bei Patienten mit Eigenrhythmus

Der direkte Vergleich der QRS-Breite vor und am Tag nach TAVI (Abbildung 11) zeigte, ähnlich wie bei der PQ-Zeit, dass der bereits zuvor breite QRS-Komplex meist nicht wesentlich zunahm, während diejenigen, die zuvor einen normalen QRS-Komplex hatten, häufig eine deutliche Zunahme zu verzeichnen hatten:

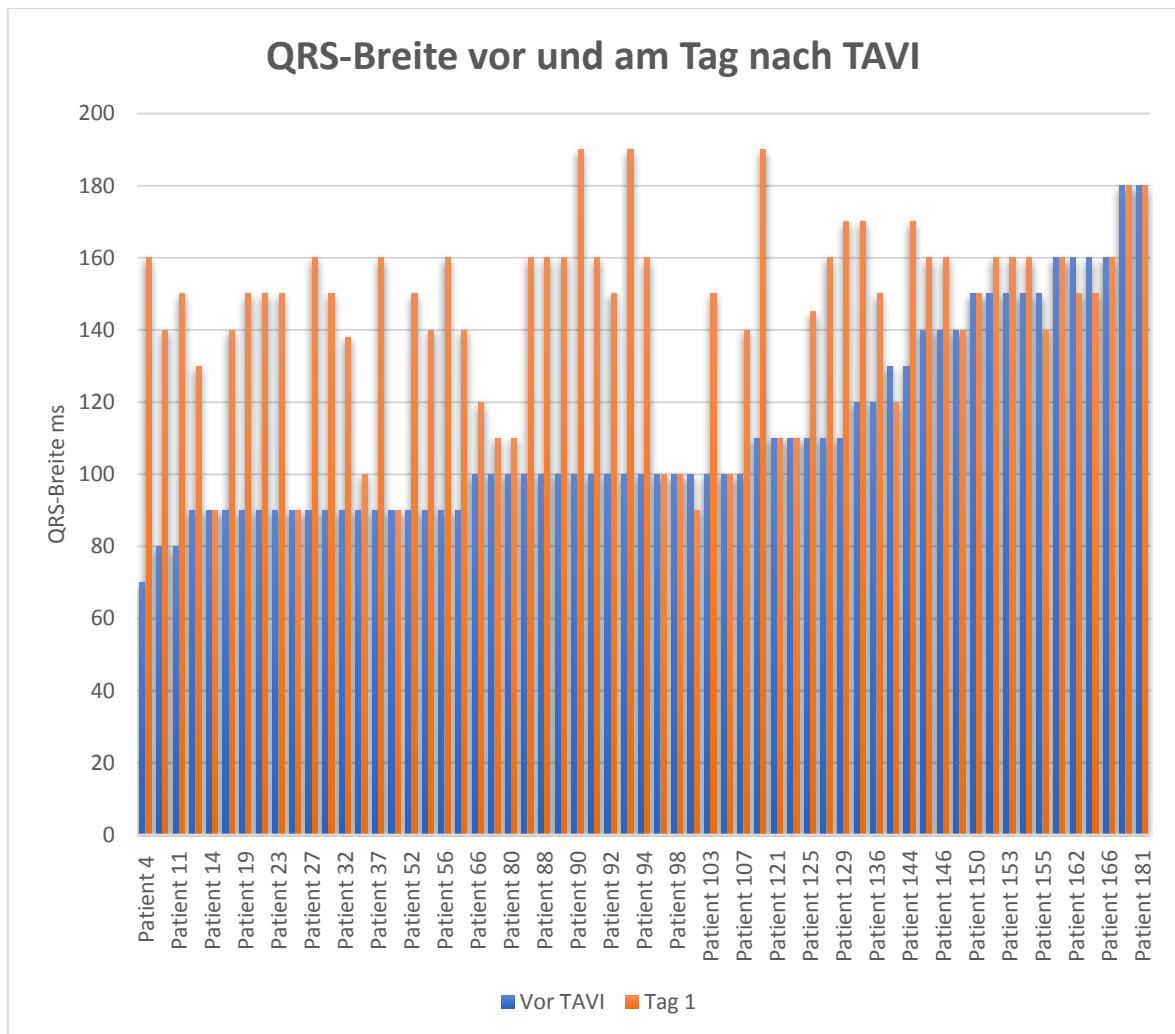


Abbildung 11: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: QRS-Breite prä-TAVI und am ersten Tag post-TAVI bei Patienten mit Eigenrhythmus (n=62)

3.3.3 QT-Zeit

Die QT-Zeit stieg im Durchschnitt am stärksten direkt nach der TAVI-Prozedur (von 407,1 ms auf 442,9 ms). Im Vergleich zum Wert bei der Entlassung (431,3 ms) lagen alle weiteren deutlich niedriger (3 Monate: 414,2 ms, 12 Monate 411,7 ms; siehe Abbildung 12).

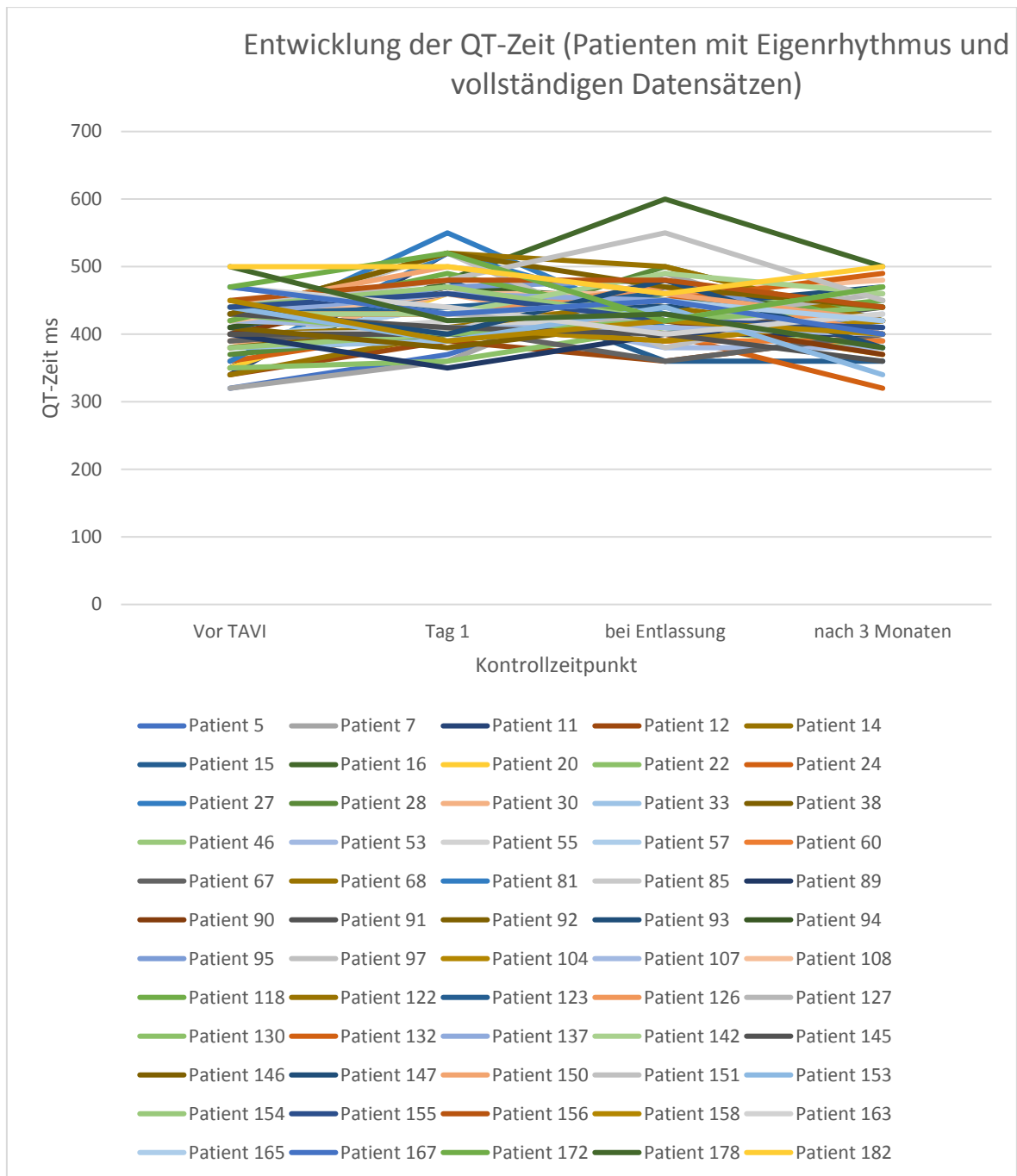


Abbildung 12: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Entwicklung der QT-Zeit bei Patienten mit Eigenrhythmus und vollständigen Datenreihen (n=60) ms: Millisekunden

Auch die QT-Zeit nahm bei den Patienten deutlicher zu, die vor dem Eingriff eine normwertige QT-Zeit zeigten. Dieser Effekt war jedoch im Vergleich zu den anderen Werten (PQ-Zeit, QRS-Breite) geringer (siehe Abbildung 13).

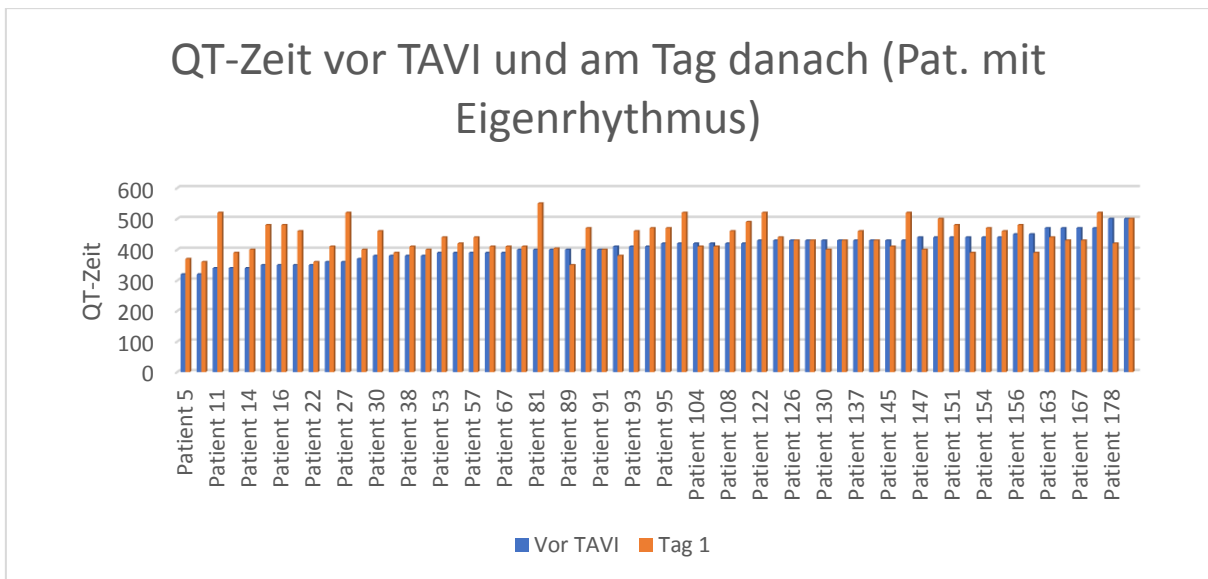


Abbildung 13: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: QT-Zeit prä-TAVI und am ersten Tag post-TAVI bei Patienten mit Eigenrhythmus (n=62) ms: Millisekunden

3.3.4 Zusammenfassung der Entwicklung der Zeiten

Abbildung 14 fasst noch einmal die Entwicklung der Zeiten im EKG zusammen.

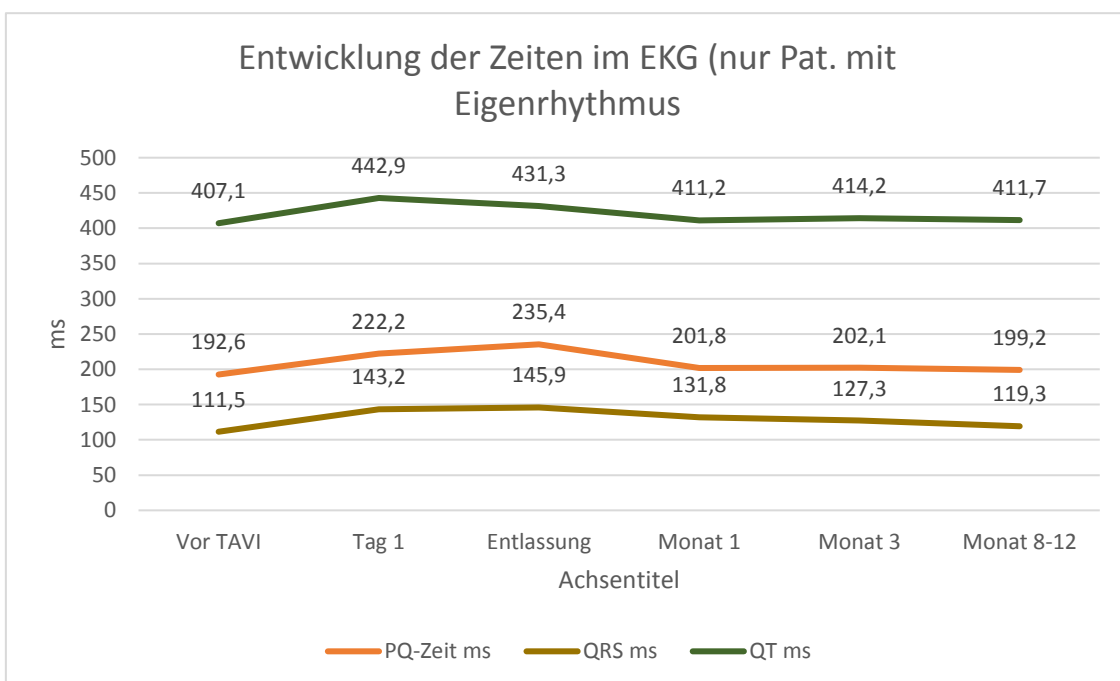


Abbildung 14: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Entwicklung der PQ-Zeit, QRS-Dauer und QT-Zeit bei Patienten im Sinusrhythmus(PQ-Zeit) bzw. Eigenrhythmus (QRS und QT-Zeit) (Durchschnittswerte)

3.3.5 Entwicklung des AV-Blocks

Ein AVB konnte nur bei Patienten mit Eigenrhythmus eindeutig identifiziert werden. Daher werden Patienten ohne Eigenrhythmus als schrittmacherstimuliert getrennt aufgeführt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Häufigkeit eines atrioventrikulären Blocks (AVB) zum Kontrollzeitpunkt. Legende: PM: Schrittmacherrhythmus.

	Vorher n = 181	Tag 1 n = 181	Entlassung n = 170	Monat 1 n = 70	Monat 3 n = 127	Monat 12 n = 61
AVB I	49 (27,1%)	52 (28,7%)	39 (22,9%)	36 (51,4%)	36 (28,3%)	16 (26,2%)
AVB II	1 (0,5%)	6 (3,3%)	1 (0,5%)	0	2 (1,6%)	1 (1,56%)
AVB III	0	48 (26,5%)	32 (18,8%)	4 (5,7%)	8 (6,3%)	2 (3,3%)
PM	0	33 (18,2%)	88 (51,8%)	20 (28,6%)	27 (21,3%)	15 (24,6%)

Vor dem Eingriff bestand bei knapp einem Drittel der Patientinnen und Patienten ein AVB I, was am Tag eins und bei Entlassung nicht wesentlich variierte. Nach einem Monat lag der Anteil mit etwas über der Hälfte am höchsten um nach drei und sechs Monaten wieder zu fallen. Ein AVB Grad II war selten, der AVB Grad III nahm kontinuierlich in Häufigkeit ab. Komplettschrittmacherabhängig, d.h. ohne Eigenrhythmus, waren am Tag eins 18,2%, bei Entlassung etwas über die Hälfte, danach nahm der Anteil kontinuierlich ab auf ca. ein Viertel der PatientInnen.

3.3.6 Rhythmusverlauf

Auch der Rhythmus änderte sich häufig nach dem Eingriff. In Tabelle 8 und 9 wird der Verlauf des Herzrhythmus der einzelnen Patienten dargestellt.

Tabelle 8: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Rhythmusverlauf der Patienten mit einem Sinusrhythmus (SR) prä-TAVI. Legende: Miss.: fehlende Daten; PM: Schrittmacherpflichtig; SR: Sinusrhythmus; VHF: Vorhofflimmern

Vor TAVI	1. Tag	Entlassung	3 Monate	Gesamt
133 SR	103 SR	8 Miss	2 Miss.	SR: 71/98 (72,4%) VHF: 7/98 (7,1%)
			5 SR	
			0 VHF	
			1 PM	
		56 SR	11 Miss (3†)	PM: 16/98 (16,3%) Miss: 35
			40 SR	
			0 VHF	
			5 PM	
		3 VHF	1 Miss	
			2 SR	
			0 VHF	
		36 PM	12 Miss	
			17 SR	
			1 VHF	
			6 PM	
	1 Sonst.			
	9 VHF	1 Miss		
		2 SR	1 SM 1 Miss.	
		1 VHF	1 VHF	
		5 SM	2 Miss.	
			1 SR	
			2 VHF	
	20 PM	1 Miss		
		5 SR	1 Miss (†)	
			3 SR	
			1 VHF	

Tabelle 9: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Rhythmusverlauf der Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) prä-TAVI. (n=48)
Miss.: fehlende Daten; PM: Schrittmacherpflichtig; SR: Sinusrhythmus; VHF: Vorhofflimmern

Vor TAVI	1. Tag	Entlassung	3 Monate	Gesamt
48 VHF	7 SR	1 SR	1 SR	SR: 3/32 9,4%) VHF: 14/32 (43,7%) PM: 10/32 (31,3%) Miss: 16
		5 PM	2 SR	
			1 VHF	
			2 PM	
		1 Sonst.	1 SR	
	29 VHF	1 SR	1 Miss.	
		11 VHF	3 Miss (1 †)	
			2 SR	
			5 VHF	
			1 PM	
		14 PM	8 Miss.	
			4 VHF	
			2 PM	
		1 Sonst.	1 VHF	
	11 PM	2 VHF	1 Miss.	
			1 VHF	
		9 PM	2 Miss.	
			2 VHF	
			5 PM	
	1 Sonst.	1 PM	1 Miss.	

Die Betrachtung des Rhythmusverlaufs ergab, dass 72,4% der Patienten mit einem Sinusrhythmus prä-TAVI diesen drei Monate post-TAVI beibehalten bzw. wieder erreicht hatten. Lediglich 7,1% dieser Patienten litten drei Monate post-TAVI unter Vorhofflimmern; 16,3% waren zum nach drei Monaten noch schrittmacherabhängig. 35 Patienten konnten nicht nachverfolgt werden.

9,4% der Patienten mit Vorhofflimmern prä-TAVI konvertierten zu einem Sinusrhythmus nach dem Eingriff, bei 43,7% blieb das Vorhofflimmern bestehen und 31,3% waren nach drei Monaten schrittmacherabhängig. Hier betrug das Drop-out 16 Patienten.

3.3.7 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz variierte stark von Patient zu Patient und wird daher lediglich grafisch dargestellt. Abbildung 15 und 16 zeigen den jeweiligen, im Rahmen der Schrittmacherkontrolle erhobenen Eigenrhythmus aller 181 Patienten. Fehlen Daten zum jeweiligen Messzeitpunkt, sind die Linien unterbrochen. Für eine bessere Übersicht wurden die Patienten mit und ohne ausreichenden Eigenrhythmus getrennt dargestellt. Abbildung 15 belegt, dass einige, jedoch nicht alle Patienten ohne initialen Eigenrhythmus im Untersuchungsverlauf eine adäquate Herzfrequenz erreichten.

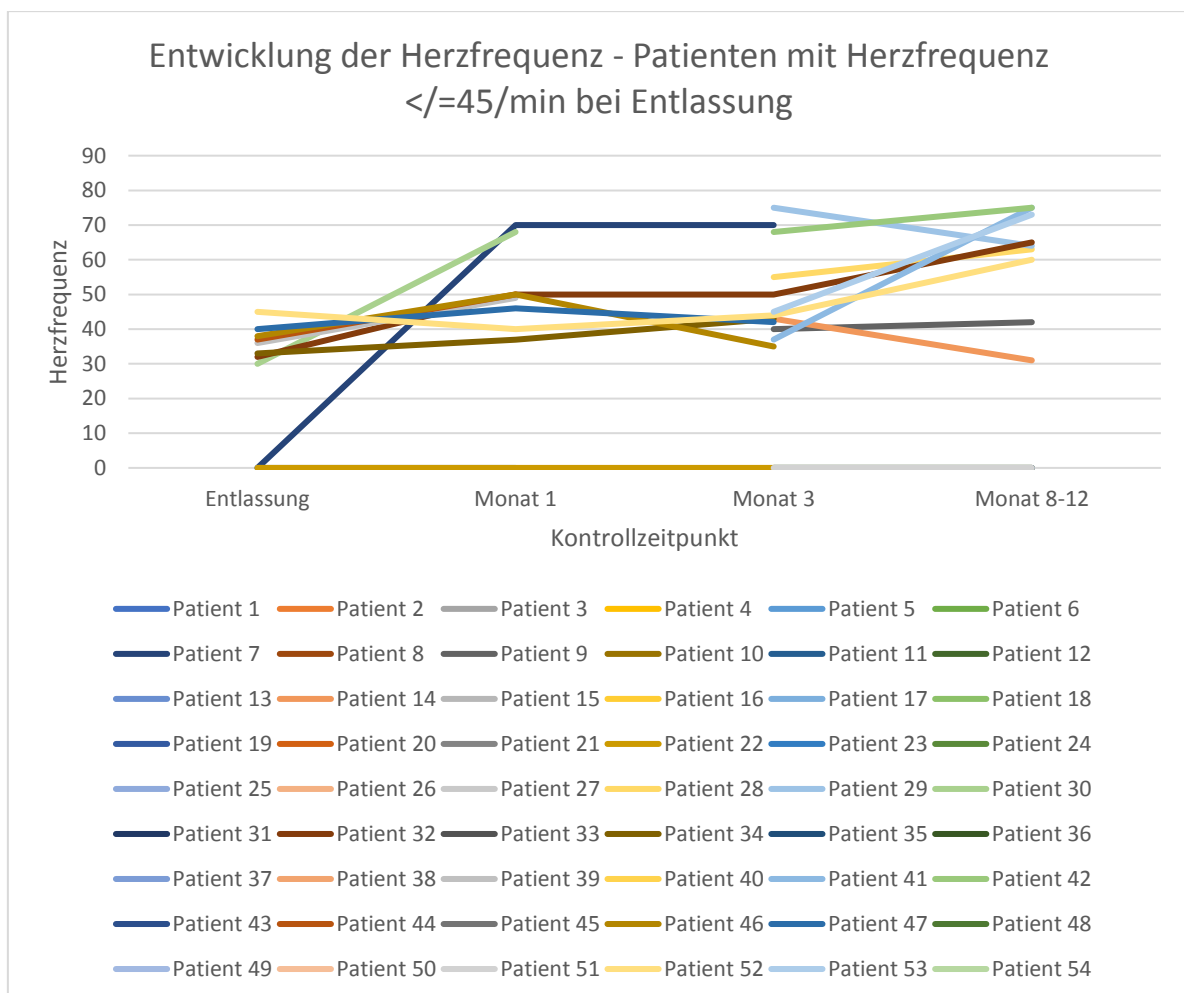


Abbildung 15: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Herzrhythmus im Verlauf – Patienten mit initial unzureichender Frequenz
Unterbrochene Linien zeigen fehlende Daten an

Bei den Patienten mit ausreichendem Eigenrhythmus zum Entlasszeitpunkt trat in einigen Fällen eine gegenläufige Entwicklung auf: vier Patienten verloren den Eigenrhythmus in den Wochen nach dem Eingriff (siehe Abbildung 16).

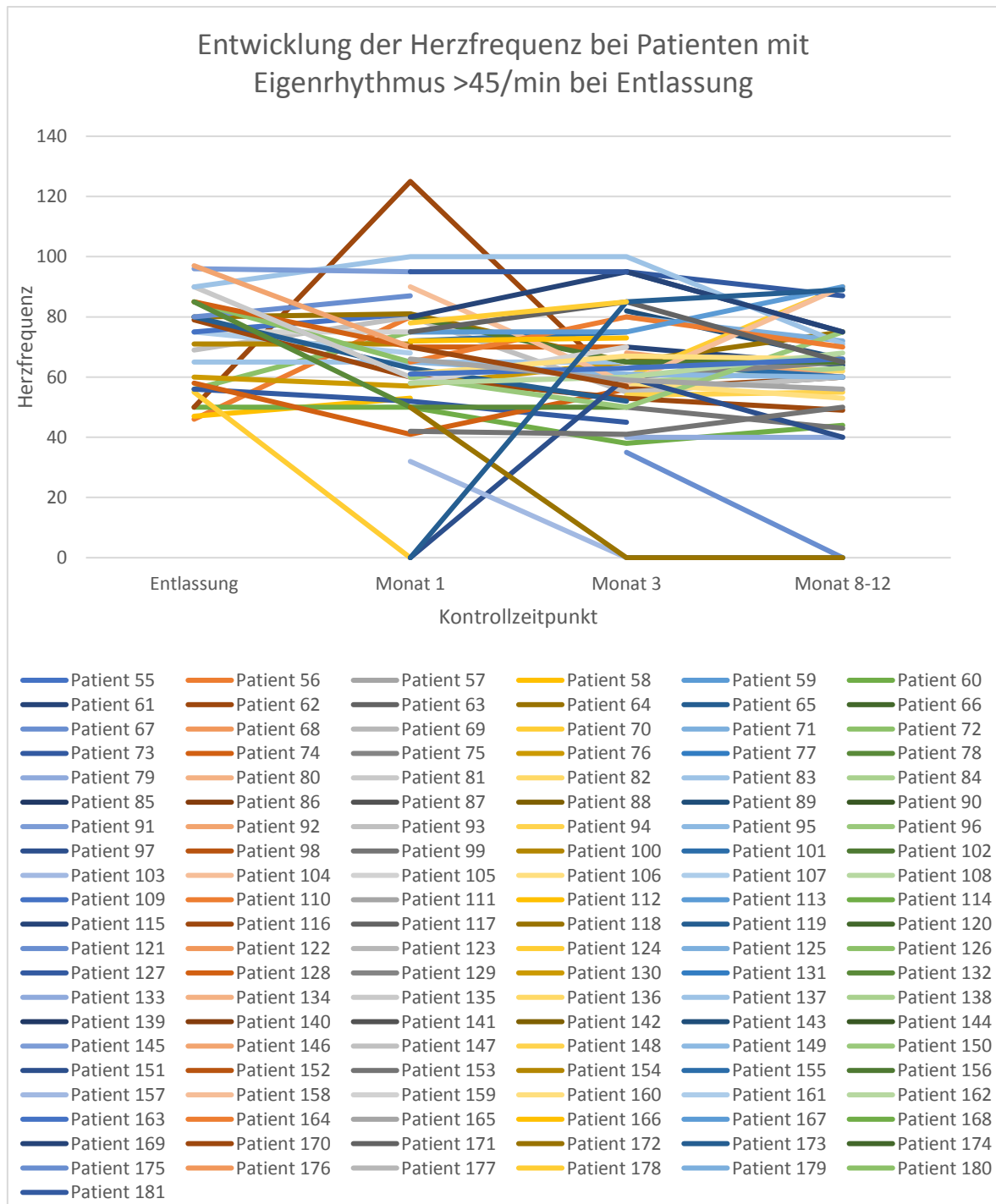


Abbildung 16: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Herzeigenrhythmus im Untersuchungsverlauf– Patienten mit initial ausreichender Frequenz. Unterbrochene Linien zeigen fehlende Daten an

Prinzipiell korrelierte die bei der Schrittmacherkontrolle erhobene Eigenfrequenz mit dem Stimulationsanteil des einzelnen Patienten, aber einerseits ist die Schrittmacherkontrolle nur eine Momentaufnahme, andererseits muss ein Schrittmacher so eingestellt sein, dass die Interventionsfrequenz unterhalb der Eigenfrequenz liegt, damit eine Stimulation vermieden werden kann.

Bei einem ausbleibenden Eigenrhythmus im Rahmen der Schrittmacherkontrolle war der Patient eindeutig auf seinen Schrittmacher angewiesen, um eine adäquate Herzfrequenz aufrechtzuerhalten. Umgekehrt bedeutete das Auftreten einer Eigenaktion aber nicht zwingend, dass der Patient den Schrittmacher nicht benötigte. In Abbildung 17 und 18 ist der Eigenrhythmus im Rahmen der Schrittmacherkontrolle (in blau) und der Stimulationsanteil (in rot) beim vorliegenden Patientenkollektiv dargestellt.

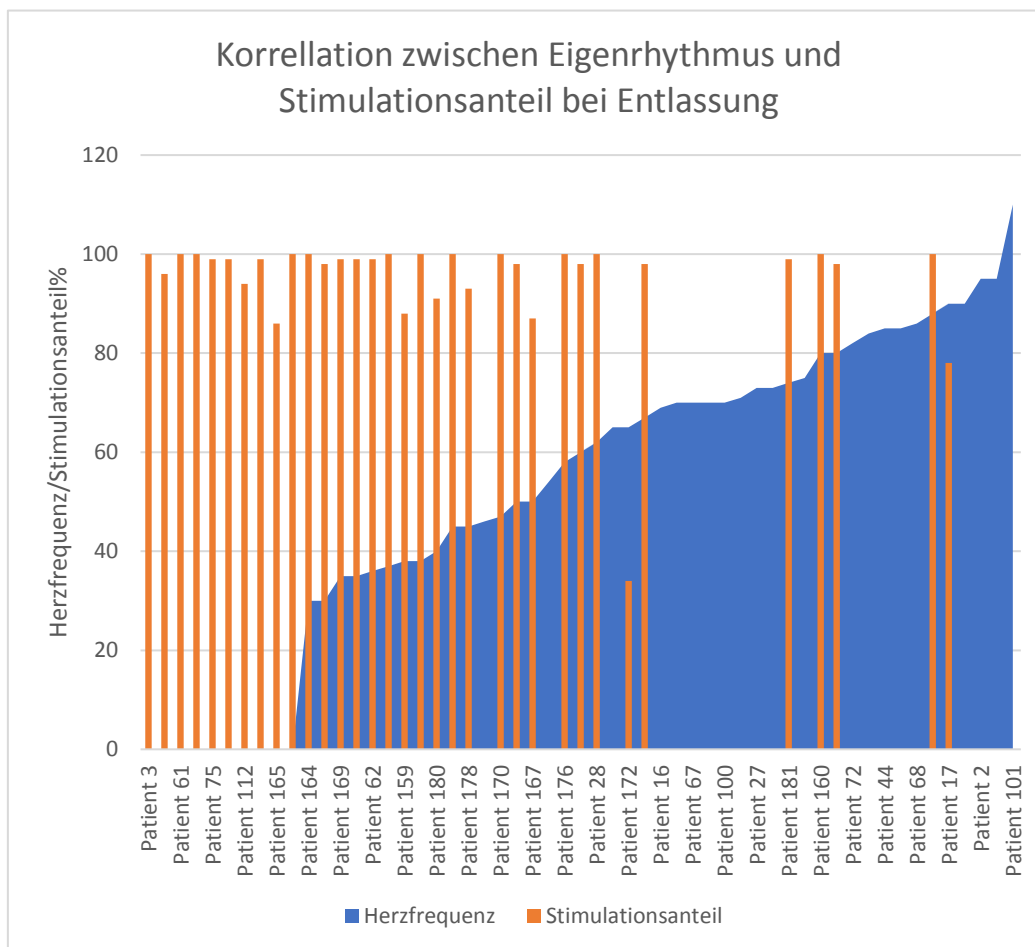


Abbildung 17: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Korrelation des Stimulationsanteils mit der Eigenfrequenz bei Entlassung

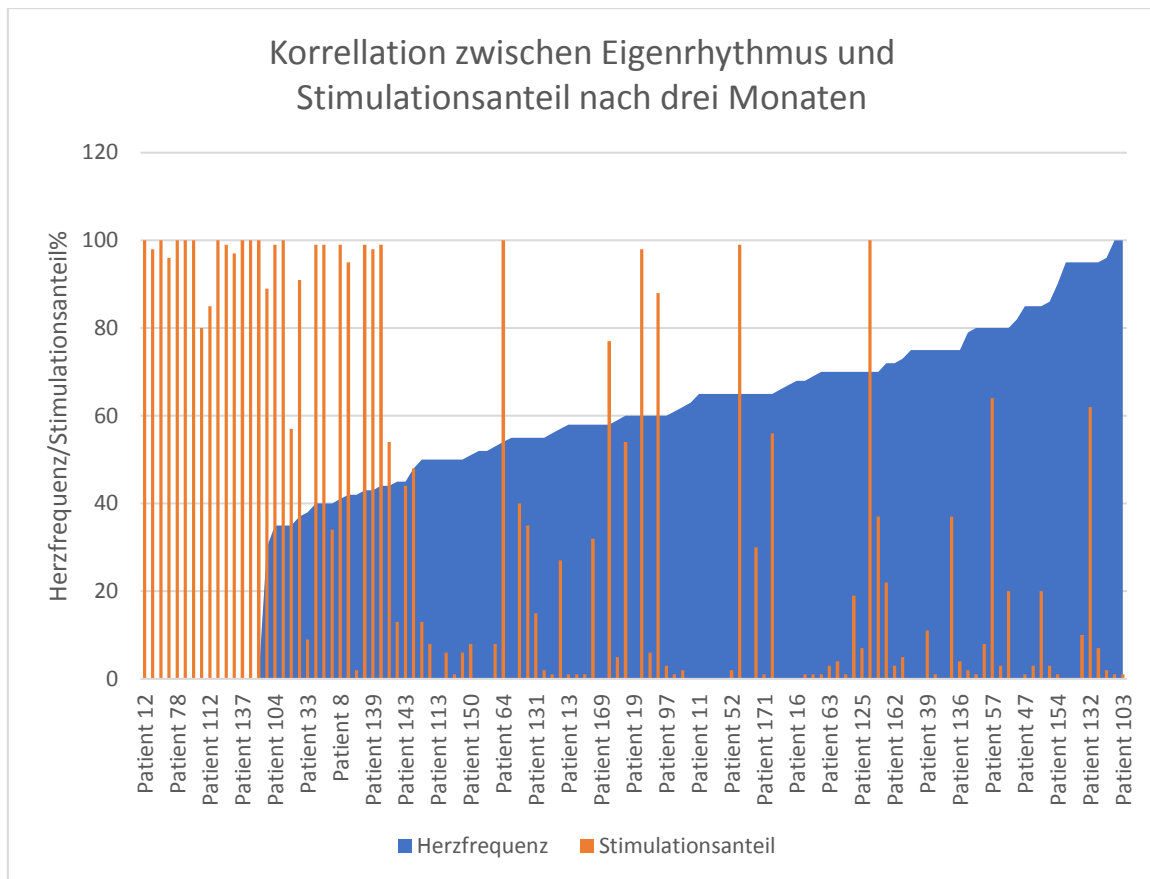


Abbildung 18: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Korrelation des Stimulationsanteils mit der Eigenfrequenz drei Monate nach TAVI

3.3.8 EKG-Dynamik

Die bisherigen Auswertungen zeigen, dass der Stimulationsanteil im Laufe der Zeit zurückging. Aus den klinischen Daten konnte kein eindeutiger Prädiktor dafür gefunden werden, der zwischen den Patienten differenziert, deren Reizleitungssystem sich erholen bzw. nicht erholen wird. War die Schrittmacherimplantation aufgrund eines höhergradigen AV-Blocks indiziert, zeigten die Patienten tendenziell nach drei Monaten einen höheren Stimulationsanteil als bei anderen Indikationen. Im Folgenden soll untersucht werden, ob der Unterschied zwischen dem Aufnahme-EKG und dem EKG am ersten Tag nach dem Eingriff eine Vorhersage über die spätere Schrittmacherabhängigkeit erlaubt.

Hierzu erfolgte ein Zwei-Gruppen-Vergleich, wobei Patienten mit höherem Stimulationsanteil nach 3 Monaten mit der Gruppe derer, die nach drei Monaten nicht mehr stimuliert wurden, verglichen wurden. Die zwei Gruppen wurden anhand des Stimulationsanteils definiert, die zwischen 0 und 100 liegen kann. Hierzu wurden im Folgenden zur Verbesserung der Sensitivität des Vergleichs alle Patienten mit einem sehr geringen Stimulationsanteil (1% bis 5%) nicht für die Analyse berücksichtigt, da für diese Personen keine klare Zuordnung zu einer der 2 Gruppen möglich war. Die restlichen Personen wurden bei einem Prozentsatz

von 0% als nicht-schrittmacherstimuliert und bei einem Prozentsatz von 6% bis 100% als schrittmacherstimuliert gewertet. Es verblieben somit noch N=89 Personen im Datensatz, wobei hiervon 21 (23.6%) nicht stimuliert und 68 (76.4%) zwischen 6 und 100% stimuliert wurden. Für verschiedene Zielvariablen wurde sodann analysiert, ob die Veränderung der Zielvariablen im Zeitverlauf sich zwischen den beiden Gruppen unterscheidet.

Beim Gruppenvergleich für die Variablen PQ, QRS und QT wurden die Differenzen von t1-t0 (1. Tag nach Intervention – Tag vor Intervention) und t2-t1 (Tag der Entlassung – 1. Tag nach Intervention) analysiert. Weiter wurde der Eigenrhythmus an den jeweiligen Messzeitpunkten verglichen.

Da es sich um einen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben handelt, sind als Signifikanztests der t-Test (normalverteilte Daten) für unabhängige Stichproben und der Mann-Whitney-U-Test (nicht-normalverteilte Daten) geeignet. Daher wurde jede Differenzvariablen getrennt nach den beiden Gruppen mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 10: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Test auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test) der EKG-Parameter –p-Werte der Veränderungen bei Patienten ohne (0%) und mit Stimulationsbedarf (6–100%). Legende: PQ diff 1: Differenz der PQ-Zeit am Tag nach Intervention und vor Intervention; PQdiff 2: Differenz der PQ-Zeit am Tag der Entlassung und am Tag nach Intervention; QRS diff 1: Differenz der QRS-Dauer am Tag nach Intervention und vor Intervention; QRS diff 2: Differenz der QRS-Dauer am Tag der Entlassung und am Tag nach Intervention, QT diff 1: Differenz der QT-Zeit am Tag nach Intervention und vor Intervention, QT diff 2 Differenz der QT-Zeit am Tag der Entlassung und am Tag nach Intervention, ER: Eigenrhythmus

	Nicht stimuliert	Stimuliert
PQdiff1	0.11	0.18
PQdiff2	0.22	0.67
QRSdiff1	<0.01	<0.01
QRSdiff2	0.17	0.07
QTdiff1	0.75	0.53
QTdiff2	0.29	0.42
ER	0.61	< 0.01

Bei der Differenz QRS bei Entlassung – QRS am Tag nach Intervention (QRS diff2) und beim Eigenrhythmus lagen die p-Werte $< 0,05$, was eine fehlende Normalverteilung anzeigt. Somit wurde für diese Variablen der Mann-Whitney-U-Test und für die anderen Variablen der t-Test angewandt. Die p-Werte sind zusammen mit den durchschnittlichen Differenzen (%) pro Gruppe in Tabelle 11 dargestellt:

Tabelle 11: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Statistischer Test der EKG-Parameter-Veränderungen bei Patienten ohne (0%) und mit Stimulationsbedarf (6–100%). Legende: PQ diff 1: Differenz der PQ-Zeit am Tag nach Intervention und vor Intervention; PQdiff 2: Differenz der PQ-Zeit am Tag der Entlassung und am Tag nach Intervention; QRS diff 1: Differenz der QRS-Dauer am Tag nach Intervention und vor Intervention; QRS diff 2: Differenz der QRS-Dauer am Tag der Entlassung und am Tag nach Intervention, QT diff 1: Differenz der QT-Zeit am Tag nach Intervention und vor Intervention, QT diff 2 Differenz der QT-Zeit am Tag der Entlassung und am Tag nach Intervention, ER: Eigenrhythmus

	p-Wert	Nicht stimuliert	Stimuliert
PQdiff1	0.61	22.1	29.5
PQdiff2	0.32	39.2	6.67
QRSdiff1	0.88	32.5	34.26
QRSdiff2	0.80	-1.5	-2.86
QTDiff1	0.01	12.0	42.59
QTDiff2	0.22	1.43	-20.45
ER	< 0.01	69.5	43.7

Lediglich für QT t1-t0 und ER (Eigenrhythmus) bestand mit einem $p < 0,05$ ein signifikanter Gruppenunterschied. In der Patientengruppe mit Stimulationsbedarf (6–100%) stieg der QT-Wert zwischen t0 und t1 signifikant stärker an. Ebenso zeigte der Eigenrhythmus bei den Patienten ohne Stimulationsbedarf deutlich höhere Werte auf.

Für die weiteren Variablen zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Anhand der Mittelwerte ließen sich folgende Tendenzen erkennen:

- PQ stieg von mit Stimulation stärker als ohne
- PQ stieg von t1 zu t2 mit Stimulation schwächer als ohne
- QRS stieg von t0 zu t1 mit Stimulation stärker als ohne
- QRS sank von t1 zu t2 mit Stimulation stärker als ohne
- QT sank von t1 zu t2 mit Stimulation und sinkt ohne Stimulation

Weiterhin wurden die Gruppenunterschiede der Veränderung der binären Variablen LAHB, LSB, RSB und Vorhofflimmern zwischen t0 und t1 untersucht, die drei Ausprägungen annehmen konnten (1: Merkmal fehlend bei t0 und vorhanden bei t1; 0: Merkmal bei t0 und t1 entweder fehlend oder vorhanden (keine Veränderung von t0 zu t1); -1: Merkmal vorhanden bei t0 und fehlend bei t1). Da sowohl die Gruppen- als auch die Differenzvariablen kategoriale Daten darstellen, können Gruppenunterschiede mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest evaluiert werden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 12: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Veränderung der Häufigkeit des Auftretens von LAHB, LSB, RSB und Vorhofflimmern vor und am Tag nach Intervention bei Patienten ohne (0%) und mit Stimulationsbedarf (6–100%). LAHB: linksanteriöer Hemiblock, LSB: Linksschenkelblock, RSB: Rechtsschenkelblock; 1: Merkmal fehlend vor und vorhanden nach Intervention; 0: Merkmal vor und nach Intervention gleich; -1: Merkmal vorhanden vor und fehlend nach Intervention

	N	%	N	%	N	%	p Chi ²
LAHB	-1		0		1		0.30
Ohne Stimulation	1	5.0	16	80.0	3	15.0	
Stimulation	9	16.4	42	76.4	4	7.3	
LSB	-1		0		1		1.00
Keine Stimulation	0	0.0	11	55.0	9	45.0	
Stimulation	0	0.0	29	52.7	26	47.3	
RSB	-1		0		1		0.39
Keine Stimulation	0	0.0	19	95.0	1	5.0	
Stimulation	3	5.5	46	83.6	6	10.9	
Vorhofflimmern	-1		0		1		0.18
Keine Stimulation	0	0.0	20	95.2	1	4.8	
Stimulation	9	13.2	54	79.4	5	7.4	

Da jeder der p-Werte größer als 0.05 ist, besteht für keine der Variablen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der zeitlichen Veränderung und der Gruppenzugehörigkeit. Anhand der Prozentwerte in den Kreuztabellen lassen sich folgenden Tendenzen ausmachen:

- Ein LAHB verschwand in der Gruppe mit Stimulationsbedarf deutlich häufiger als in der Gruppe ohne Stimulationsbedarf, da der LAHB häufig in einen kompletten LSB überging. In der Gruppe ohne Stimulationsbedarf trat der LAHB tendenziell häufiger neu auf.

- Für den LSB waren die Gruppenunterschiede nur marginal.
- Für den RSB war die Tendenz nicht eindeutig. In der Gruppe mit Stimulationsbedarf war sowohl der Anteil der Fälle mit einem Rückgang als auch der mit einem Neuauftreten höher.
- Das Vorhofflimmern ging tendenziell in der Gruppe mit Stimulationsbedarf stärker zurück.

3.4 Stimulationsanteil nach 3 Monaten

Um eine bessere Trennschärfe zu erreichen wurden bei dieser Analyse nur Patienten berücksichtigt, die eindeutig schrittmacherabhängig waren (99-100% ventrikulärer Stimulationsanteil) und mit der Gruppe verglichen, die eindeutig nicht schrittmacherabhängig waren (0% ventrikulärer Stimulationsanteil). Die beiden Gruppen wurden bezüglich der EKG-Parameter bei Aufnahme, am Tag nach Intervention sowie der zur Schrittmacherimplantation führenden Indikation verglichen. Ausserdem wurde verglichen, wie lange vor nach der TAVI-Prozedur die Schrittmacherimplantation erfolgte (s. Tabelle 13).

Nicht stimulierte und stimulierte Patienten waren vergleichbar alt. Stimulierte Patienten hatten bei der Aufnahme tendenziell seltener einen AVB Grad I, häufiger ein Vorhofflimmern ($p=0,049$), häufiger einen LAHB, seltener einen LSB ($n=0$) und signifikant häufiger einen RSB bei Aufnahme ($p=0,005$) bei einer tendenziell größeren QRS-Breite. Hochsignifikante Unterschiede bestanden für den Tag der Schrittmacherimplantation nach TAVI. Die nach drei Monaten stimulierten Patienten erhielten ihren Schrittmacher signifikant früher und waren am ersten Tag post-TAVI signifikant häufiger schrittmacherabhängig. Für die anderen EKG-Parameter (z. B. neu auftretender LAHB/LSB/RSB am ersten Tag nach TAVI) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei dem Vergleich der Indikationen zeigte sich erneut, dass ein AVB Grad I in Kombination mit einem kompletten LSB bei den permanent stimulierten Patienten nicht vertreten war ($p=0,016$). Die Häufigkeit der anderen Indikationen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Lediglich ein permanenter AVB Grad III war bei den später stimulierten Patienten tendenziell häufiger.

Tabelle 13: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Vergleich der Patienten mit 0% und mit 99-100% Stimulationsanteil nach drei Monaten. AVB: Atrioventrikulärer Block; LAHB: Linksanteriorer Hemiblock; LSB: Linksschenkelblock; RSB: Rechtsschenkelblock; ms: Millisekunden; PM: Schrittmacher; OP: Operation; BTS: Brady-Tachy-Syndrom;

	0% Stimulation	99–100% Stimulation	p-Wert
Anzahl Patienten [n] bei Aufnahme*	21	20	0,876
Alter [Jahre Ø] bei Aufnahme***	80	80,7	0,609
AVB Grad I [n] bei Aufnahme**	10	4	0,439
Vorhofflimmern [n] bei Aufnahme**	0	5	0,049
LAHB [n] bei Aufnahme**	1	5	0,164
LSB [n] bei Aufnahme**	3	0	0,248
RSB [n] bei Aufnahme**	0	8	0,005
QRS-Breite [ms Ø] bei Aufnahme***	101,4	110	0,251
PM-Implantation post-OP [Tage Ø]***	5,4 (1-9)	2,7 (0-12)	<0,001
PM-Implantation post-OP [Tage Median]****	6	1,5	<0,001
PM-Abhängigkeit [n] am 1. Tag**	1	9	0,008
LAHB-neu [n] am 1. Tag**	2	0	0,312
LSB-neu [n] am 1. Tag**	7	7	0,945
RSB-neu [n] am 1. Tag**	1	2	0,924
Indikation AVB Grad II [n] **	2	0	0,490
Indikation AVB Grad III permanent [n]**	4	10	0,078
Indikation BTS, BAA [n] **	1	0	1,000
Indikation AVB Grad I + LSB [n] **	7	0	0,016
Indikation RSB/LSB alternierend [n] **	0	0	0,876
Indikation Sinusarrest [n] **	0	1	0,980
Indikation trifaszialer Block [n] **	2	0	0,490
Indikation AVB grad III, intermittierend [n] **	4	9	0,271

* Chi²-Anpassungstest, ** Chi²-Unabhängigkeitstest, *** t-Test, **** Mann-Whitney-U-Test

4 Diskussion der Ergebnisse

4.1 Schrittmacherpflichtigkeit in Abhängigkeit von klinischen Parametern

Verschiedene Studien konnten ein höheres Alter als Risikofaktor für eine Schrittmacherimplantation nach TAVI identifizieren [51,69]. Tendenziell trifft ähnliches auch auf das Risiko zu, später einen höheren Stimulationsanteil zu benötigen der Unterschied war hier jedoch nicht signifikant.

Bei Maan et al. [51] fanden sich keine klinischen Umstände, die das Risiko für die Implantation eines Schrittmachers nach TAVI signifikant erhöhen. In der vorliegenden Studie erwies sich das Alter lediglich als tendenzieller und nicht signifikanter Risikofaktor für eine Schrittmacherstimulation post-TAVI.

Eine vorhergegangene Herz-OP schützte das Reizleitungssystem. Bei den Patienten, die mit einer Valve-in-Valve-Prozedur behandelt wurden, könnte der Ring der bereits implantierten Klappe das Reizleitungssystem schützen [27]. Alle weiteren klinischen Parameter lieferten keinen Hinweis darauf, ob der Patient im weiteren Verlauf schrittmacherstimuliert wurde oder nicht. Demnach hatte die klinische Situation des Patienten keinen Einfluss auf die Schädigung des Reizleitungssystems. Vielmehr war die Schrittmacherpflichtigkeit ausschließlich das Resultat der mechanischen und posttraumatischen Schädigung im Rahmen der TAVI-Prozedur.

4.2 Schrittmacherpflichtigkeit im Zeitverlauf

Pereira et al. [61] erfassten die Stimulationsanteile ab drei Monate post-TAVI. In der vorliegenden Studie begann die Abfrage schon wenige Tage nach der Implantation. Dabei ist zu bemerken, dass der Stimulationsanteil nicht von allen Schrittmachern nach so kurzer Zeit bereits angezeigt wird. Dennoch ließ sich beobachten, dass sich der Stimulationsanteil in den ersten drei Monaten nach der Implantation am meisten verringerte. Diese Entwicklung ist als Ausdruck des Erholungsprozesses nach dem Eingriff zu werten, der nach drei Monaten weitgehend abgeschlossen war. Auch Marzahn et al. [51] beschreiben diesen zeitlichen Verlauf. Dennoch stieg der Anteil der Patienten ohne Stimulation nach 8–12 Monaten nochmals kräftig an. Dieser Befund resultiert möglicherweise aus einer verbesserten intrinsischen Überleitung. Möglich ist aber auch, dass der Schrittmacher bei der Kontrolle nach drei Monaten adäquater eingestellt und so die intrinsische Überleitung ermöglichte.

Bei Bierre-Thygesen et al. [6] bildeten sich Reizleitungsstörungen, die nicht zu einer Schrittmacherimplantation führten (z. B. PQ- und QRS-Verlängerungen) innerhalb von sieben bis neun Tagen zurück. Die Autoren schlossen daraus, dass bei einer längeren Abwartehaltung nach TAVI auch bei höhergradigen AVBs Schrittmacherimplantationen vermieden werden könnten. Die vorliegenden Daten unterstützen diese Hypothese nicht. Der Stimulationsanteil sank zwar kontinuierlich; dieser Prozess dauerte jedoch nicht Tage, sondern Wochen. Offensichtlich sind Schäden, die zu einer Schrittmacherindikation führen, tiefgreifender und heilen daher nur langsam aus.

4.3 EKG-Veränderungen nach TAVI

Die Erfassung der EKG-Parameter bei Pereira et al. [61] war mit dem Vorgehen in der vorliegenden Studie vergleichbar. Daher werden die Daten der beiden Analysen in Tabelle 14 im Anhang gegenübergestellt. Bereits die Ausgangsparameter der beiden Kollektive waren unterschiedlich. Bei Pereira et al. war der Anteil mit einem vorbestehenden LSB und LAHB deutlich größer. Das Gleiche galt für den mittleren Gradienten über der Aortenklappe (50,7 vs. 39,1 mmHg), was vermuten lässt, dass das Kollektiv von Pereira et al. geringfügig schwerer erkrankt war als das vorliegende. Insgesamt war das Bild der Reizleitungsstörungen im Zeitverlauf jedoch vergleichbar (anders als in der vorliegenden Studie wurden bei Pereira et al. auch Patienten ohne Schrittmacher nach TAVI eingeschlossen): Der QRS-Komplex wurde breiter, das PQ-Intervall länger, der Anteil an komplettem LSB stieg, die Anteile der Patienten mit RSB und Vorhofflimmern blieben dagegen weitgehend konstant. Diese Befunde bestätigen die allgemeine Annahme, dass die Reizleitungsstörungen nach TAVI vor allem auf einer Schädigung des linken Tawara-Schenkels beruhen.

Im Rahmen einer EPU gewonnene Daten nach TAVI belegen, dass sich das HV-Intervall und der antegrade Wenckebach-Punkt nach TAVI-signifikant verlängert; diese Veränderungen sind bis zur Entlassung in den meisten Fällen reversibel [17]. Bei den vorliegenden Patienten war dies nicht der Fall; die Veränderungen waren, wenn überhaupt, nur zum Teil reversibel.

4.4 Stimulationsanteil in Abhängigkeit von EKG-Parametern

Eine der ersten Untersuchungen zur Schrittmacherabhängigkeit [26] die 17 Patienten mehr als ein Jahr nach der Implantation einer CoreValve untersuchten, waren vier Patienten (23,5%) komplett schrittmacherabhängig (Stimulationsanteile >95%). In der vorliegenden Studie zeigten 20 von 122 (16,4%) Patienten einen Stimulationsanteil von $\geq 99\%$. Trotz des

überwiegenden Gebrauchs von Lotus und Edwards Klappen waren die Zahlen somit vergleichbar.

Laut Ramazzina et al. [66] werden Patientinnen und Patienten, die wegen eines kompletten LSB +AVB Grad I einen Schrittmacher erhalten hatten, bei der Nachsorge durchweg nicht stimuliert. Diese Einschätzung wurde durch die vorliegenden Zahlen bestätigt. Kein Patient mit LSB und AVB Grad I hatte während der gesamten Nachsorgezeit einen ventrikulären Stimulationsanteil > 7%. De Facto wurde diese Schrittmacherindikation in der Inneren Medizin II der Universitätsklinik Ulm ab August 2016 nicht mehr angewendet. Bei einer Implantation des Schrittmachers aufgrund eines höhergradigen AVB stieg die Wahrscheinlichkeit einer späteren Schrittmacherabhängigkeit in der vorliegenden Studie. Ähnliche Daten veröffentlichten auch Marzahn et al. [51] und Ramazzina et al. [66]. Allerdings führte in der vorliegenden Studie ein hochgradiger AVB nicht zwingend zu einer späteren Schrittmacherabhängigkeit; einige wenige Patienten erholten sich komplett.

Auch ein RSB gilt als Risikofaktor für einen post-TAVI höhergradigen AVB [4,51,72], In der vorliegenden Studie hatte kein Patient, der post-TAVI ohne Schrittmacherstimulation auskam, vor dem Eingriff einen RSB.

Der LSB ist zwar ein häufiges Phänomen nach TAVI (54% nach Lotus Implantation [39], 51% nach CoreValve [61], 39% vorliegendes Kollektiv) hat aber auf die Stimulationshäufigkeit im weiteren Verlauf keine Auswirkungen. Laut Pereira et al. [61] ist die Mortalität der Patienten mit Linksschenkelblock jedoch höher.

Bei der Entscheidung über eine Schrittmacherimplantation nach der TAVI stützt sich der Kliniker allein auf Oberflächen-EKG-Daten. Die Durchführung einer EPU bei allen in Frage kommenden Patienten ist im Alltag nicht durchführbar und den Patienten auch nicht zumutbar. Da sich die EKGs nach TAVI oft stündlich ändern, bildet jedes EKG nur einen winzigen Ausschnitt ab. Dennoch ergab der Vergleich der EKGs prä-TAVI, erster Tag post-TAVI und bei Entlassung eine statistisch signifikante Verlängerung der QT-Zeit bei den Patienten, die später stimuliert wurden. Die QT-Zeit stieg bei allen Patientinnen und Patienten direkt nach der OP an und sank später wieder ab. Das QT-Intervall steigt in Gegenwart eines Linksschenkelblocks an. Laut Wang et al. [85] ist der QRS-Komplex bei Vorhandensein eines LSB für 92% der QT-Verlängerung verantwortlich. Die Autoren schlugen daher folgende Formel zur Korrektur des QT-Intervalls in Gegenwart eines LSB vor: $QT_{LBBB} - (0,86 \times QRS_{LBBB} - 71)$ (LBBB – Left bundle branch block, Linksschenkelblock). Allerdings muss angemerkt werden, dass die Unterschiede beim QRS-Komplex statistisch nicht

signifikant waren, so dass es unwahrscheinlich ist, dass die QT-Verlängerung ausschließlich auf das Vorhandensein eines LSB zurückzuführen ist. Die QT-Zeit ist vielmehr abhängig von der Herzfrequenz [71]. Auch der Eigenrhythmus war als einziger zusätzlicher EKG-Parameter signifikant verschieden. Somit ist die verlängerte QT-Zeit auf die geringere Herzfrequenz zurückzuführen.

Auch die Herzfrequenz ist ein wichtiger Parameter. In diesem Kontext stellt sich die Frage, ob Patienten mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 69,5/min überhaupt einen Schrittmacher benötigen. Die punktuelle Erfassung der EKG-Daten spiegelt nicht die Tatsache wider, dass sich die Reizweiterleitung nach TAVI von einem Moment zum anderen ändern kann. Plötzlich auftretende, reversible AVBs werden nicht erfasst, führen aber nicht selten zu Adam-Stokes-Anfällen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein plötzlicher Herztod wenige Wochen nach TAVI auf diese Ursache zurückzuführen ist, da eine Schrittmacherimplantation vor einem plötzlichen Herztod schützt [77].

4.5 Zeitpunkt der Schrittmacherimplantation

Beim chirurgischen Aortenklappenersatz werden üblicherweise epikardiale Elektroden aufgenäht. Aus hygienischer Sicht ist es kein Problem, diese über fünf bis sieben Tage liegen zu lassen. Dagegen können transvenöse passagere Schrittmacher, wie sie während und nach TAVI verwendet werden, eine Eintrittspforte für Keime sein [36]

In der PARTNER Studie erhielten die meisten Patienten ihren Schrittmacher bereits am ersten postoperativen Tag, Tag (gelegentlich noch früher, in Einzelfällen auch bis zu 29 Tage nach TAVI [58]). Hierbei wurde allerdings nicht geprüft, wie häufig die Patienten im Nachgang stimuliert wurden.

Bei Pereira et al. [61] erhielten Patienten, die im Verlauf häufiger stimuliert wurden, ihren Schrittmacher im Mittel früher als Patienten, die im Follow-up nicht schrittmacherabhängig waren (2,5 Tage vs. 4,2 Tage post-TAVI). In der vorliegenden Studie zeichnet sich ein ähnliches Bild ab (99–100% Stimulation: 2,7 Tage vs. 0% Stimulation 5,4 Tage, $p < 0,001$). Folgende Frage ergibt sich aus diesen Befunden: Bestätigt und rechtfertigt der komplette Verlust der Eigenüberleitung die frühzeitige Entscheidung für eine Schrittmacherimplantation oder bewirkt gerade eine frühzeitige durchgehende Stimulation, dass sich das beschädigte Reizleitungssystem nicht mehr erholt? Zumindest bei einigen Patienten, die die Eigenüberleitung im Laufe der Zeit komplett verloren haben, könnte die letztere Vermutung zutreffen. Andererseits ist es auch möglich, dass im Rahmen des Eingriffs auftretende schwerwiegende

mechanische Schädigungen des Reizleitungssystems früh zu einem kompletten AVB führten, und dass reversible Schäden (z. B. Inflammation, Ödem) sich später entwickelten.

4.6 Limitationen der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Studie erhielten die Patienten drei verschiedene Klappen in unterschiedlicher Häufigkeit. Aufgrund dieser Inhomogenität wirkten sich die spezifischen Eigenschaften der einzelnen Klappentypen unterschiedlich stark auf die Ergebnisse der Studie aus. Obwohl limitiert, ist die Fallzahl dennoch in der vorliegenden Studie im Vergleich zu anderen Studien zum Stimulationsanteil nach TAVI groß, vergleichbare Zahlen findet man nur noch bei Marzahn et al. [51]. Außerdem erfolgte die Kontrolle der Patienten nicht zu vorbestimmten Zeitpunkten. Vielmehr wiesen die Kontrollen im postoperativen Verlauf eine weite Streuung auf, was eine Einschätzung des zeitlichen Verlaufs deutlich erschwerte.

Aufgrund des retrospektiven Designs fehlte eine standardisierte Schrittmachereinstellung. Schon geringe Änderungen der Schrittmacherparameter können den Stimulationsanteil stark beeinflussen. Dies ist sicherlich eine der schwerwiegendsten Einschränkungen der Studie. Zusätzlich wurden weitere Einflussfaktoren, wie eine bradykardisierende Medikation der Patienten, nicht berücksichtigt.

Die punktuelle EKG-Kontrolle zur Dokumentation der Entwicklung der Patienten ist bei Rhythmusstörungen aufgrund der Ungenauigkeit ungeeignet. Der Eigenrhythmus kann innerhalb kurzer Zeiträume deutlich variieren, was während einer Schrittmacherkontrolle nicht dokumentiert wird. Auch der vom Schrittmacher gemessene Stimulationsanteil sagt nichts darüber aus, ob dadurch gefährliche Adam-Stokes-Anfälle vermieden wurden oder ob lediglich der nächtliche Vagotonus einen Abfall der Herzfrequenz unter der Mindestfrequenz verursacht hat.

4.7 Schlussfolgerung

Nach den vorliegenden Daten war die Stimulationshäufigkeit im Verlauf am höchsten, wenn der Patient kurz nach TAVI einen Schrittmacher erhielt und wenn die Indikation ein höhergradiger AV-Block war. Hier ist zu postulieren, dass frühe Schädigungen des Reizleitungssystems auf mechanische Schädigungen, insbesondere Kompression durch die Ballondilatation oder durch intramurale (Mikro-)Hämatome, die sich kurz nach TAVI entwickeln, das Reizleitungssystem am nachhaltigsten schädigen, möglicherweise auch der Stent der Klappe selbst, falls er direkt über dem Hisbündel zu liegen kommt, während später auftretende

Beeinträchtigungen durch Inflammation und Ödem am ehesten reversibel zu sein scheinen. Es gelang nicht, einen klaren EKG-Parameter herauszuarbeiten, durch den das irreversibel vom reversibel geschädigten Reizleitungssystem zu unterscheiden ist. Klar wurde jedoch, dass die Erholung des Reizleitungssystems nicht Tage, sondern Wochen dauert.

Da auch niedere Stimulationsanteile nicht zwangsläufig ein Indiz dafür sind, dass der Schrittmacher nicht benötigt wird, und da die Stimulationsanteile für einen passageren Schrittmacher zu langsam absinken, kann eine Änderung der Praxis der Schrittmacherimplantation auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse nicht empfohlen werden. Dennoch sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass eine frühe komplette Schrittmacherstimulation eventuell eine Erholung des Reizleitungssystems negativ beeinflusst. Aus diesen Überlegungen lassen sich Empfehlungen zur Einstellung der Schrittmacherparameter nach TAVI ableiten. Die Stimulationsfrequenz sollte möglichst niedrig und die AV-Überleitungszeit unter Verwendung der verschiedenen fabrikateigenen Modi zur Förderung der Eigenüberleitung möglichst lang programmiert werden. Dies ist eine bei AV-Block eher unübliche Einstellung.

Die Implantation eines permanenten Schrittmachers ist bei entsprechenden AV-Blockierungen auf jeden Fall weiterhin indiziert. Klar indes scheint die Empfehlung, bei Linksschenkelblock + AV-Block 1. Grades auf einen Schrittmacher zu verzichten.

Auf jeden Fall sollte nach TAVI ein Schrittmachersystem zum Einsatz kommen, bei dem die patienteneigene AV-Überleitung bevorzugt werden kann, (AV-Search, AAI-DDD-Modus, IRS plus, o.ä.). Weiter sollte bei jeder Schrittmacherkontrolle überprüft werden, ob die Einstellungen so optimiert werden können, dass die ventrikuläre Stimulation so weit wie möglich vermieden wird.

4.8 Ausblick

Das aktuell noch recht junge TAVI-Verfahren wird sich sicherlich weiter etablieren. Die TAVI-Methode birgt immer auch ein Risiko für eine Schrittmacherpflichtigkeit. Die meisten TAVI-Patienten sind hochbetagt; in dieser Altersgruppe ist die Mortalität durch kardiale und extrakardiale Erkrankungen hoch: Buellfeld et al. [9] berichteten unabhängig von einer Schrittmacherimplantation von einer Ein-Jahres-Mortalität von 20,4%. Da die Entwicklung einer schrittmacherinduzierten Kardiomyopathie einige Zeit dauert (2,5 Jahre bei Khurshid et al. [44]), sind die Auswirkungen der Schrittmacherimplantation auf die Mortalität statistisch aktuell nicht spürbar. Zweifellos wird sich dies jedoch ändern, wenn die TAVI-

Indikation auf jüngere und gesündere Patienten ausgedehnt wird, da deren durchschnittliche Überlebenszeit eher ausreicht, um eine schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie oder andere Früh- und Spätkomplikationen nach Schrittmacherimplantation zu entwickeln.

Als technische Lösung für Patienten mit suffizientem Eigenrhythmus und intermittierend nach TAVI auftretenden Rhythmusereignissen ist die Implantation eines eventuell kabellosen, intrakardialen Kurzzeit-Schrittmachers für die ersten drei bis sechs Monate nach TAVI denkbar.

Zur besseren Beurteilung der Reversibilität von Reizleitungsstörungen sollten weitere, prospektive Studien erfolgen. Insbesondere könnten über die in modernen Schrittmachern enthaltenen Diagnostikfunktionen der Stimulationsanteil und seine Variabilität im Zeitverlauf besser dokumentiert werden.

Die derzeit noch laufende StimTAVI -Studie, die von dem Schrittmacherhersteller LivaNova gesponsort wird, wird sicherlich zukünftig genauere Einblicke in den Verlauf des Stimulationsbedarfs nach TAVI liefern.

5 Zusammenfassung

Die Aortenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung des älteren Menschen und meist degenerativen Ursprungs. Seit Einführung der TAVI (engl. Transcatheter Aortic Valve Implantation, Transkatheterklappe) kann auch Patienten mit hohem chirurgischem Risiko eine effektive Therapie angeboten werden. Die häufigste Komplikation nach TAVI sind Reizleitungsstörungen, hieraus resultieren in bis zu 50% neue Schrittmacherimplantationen. Risikofaktoren für eine Schrittmacherimplantation nach TAVI sind vor allem ein präexistenter Rechtsschenkelblock, die Tiefe der Insertion der Klappe im LVOT (engl. Left Ventricular Outflow Tract, linksventrikulärer Ausflusstrakt) sowie der verwendete Klappentyp. Frühere Daten belegen, dass die Reizleitungsstörungen teilweise reversibel sind. Die vorliegende Studie sollte klären, ob es Prädiktoren für die Erholung des Reizleitungssystems nach TAVI-induzierter Schrittmacherimplantation gibt und ob bei gewissen Patienten gegebenenfalls auf einen Schrittmacher verzichtet werden kann.

Bei 764 zwischen Januar 2014 und Februar 2017 durchgeführten TAVI-Prozeduren kam es in 192 Fällen (25,1%) zu einer neuen Schrittmacherimplantation. Von allen Patienten wurden klinische und kardiologische Basisdaten erhoben. Die Patienten erhielten am Tag 1, bei Entlassung, nach einem Monat, nach drei Monaten und nach zwölf Monaten ein EKG. Bei Entlassung, nach einem Monat, nach drei Monaten und nach zwölf Monaten wurde außerdem der Schrittmacher abgefragt. Patienten mit einem CRT (Cardiac Resynchronization Therapy, Dreikammer-Schrittmacher) -System wurden von der Analyse ausgenommen. Die statistische Analyse ergab:

- Keinen Einfluß auf die Stimulationshäufigkeit im Verlauf nach TAVI hatten Geschlecht, Body mass index (BMI), New York Health Association (NYHA)- Klasse, Vorhandensein eines Diabetes mellitus, einer Niereninsuffizienz oder einer Koronaren Herzkrankheit (KHK), Zustand nach Myokardinfarkt, Apoplex, Chronische obstructive Lungenerkrankung (COPD), Auswurffraktion, EuroScore II (Scoresystem zur Erfassung des chirurgischen Risikos), STS PROM (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality), implantierter Klappentyp, Aortenöffnungsfläche (AÖF) in der Echokardiographie, maximaler und mittlerer Gradient in mmHg in der Echokardiographie, invasiv gemessene AÖF nach Gorlin sowie indexierte AÖF .
- Der LogEuroscore (logistic EuroSCORE, Scoresystem zur Abschätzung des chirurgischen Risikos) war bei nicht stimulierten Patienten signifikant höher, Vorhofflimmern in

- der Eigenanamnese erhöhte die Stimulationshäufigkeit im Verlauf, Patienten mit Z.n. Herz-OP wurden im Verlauf signifikant weniger stimuliert.
- Patienten, die den Schrittmacher prophylaktisch wegen eines atrioventrikulären Blocks ersten Grades (AVB I) + Linksschenkelblock (LSB) erhalten hatten, wurden im Verlauf signifikant weniger häufig stimuliert.
 - Der durchschnittliche ventrikuläre Stimulationsanteil (VP) fiel von 57,65% bei Entlassung auf 42,46% nach einem, auf 43,20% nach drei und auf 32,41% nach zwölf Monaten.
 - Der Anteil der nicht stimulierten Patienten (0% VP im Schrittmacherspeicher) lag bei Entlassung bei 36,23%, nach einem Monat bei 15,38%, nach drei Monaten bei 17,21 % und nach zwölf Monaten bei 30,89%.
 - Bei Patienten, die Sinusrhythmus hatten, stieg die PQ-Zeit bis zum Entlasstag an und fiel danach wieder ab, der QRS-Komplex verlängerte sich am deutlichsten am Tag nach TAVI und verkürzte sich kontinuierlich bis zwölf Monate nach TAVI, die QT-Zeit stieg am stärksten direkt nach TAVI und fiel danach schnell wieder ab.
 - Der Eigenrhythmus normalisierte sich bei einigen Patienten, andere Patienten verloren den initial vorhandenen Eigenrhythmus im Verlauf.
 - Der Vergleich der EKG-Parameter vor TAVI und am Tag nach TAVI ließen keine Rückschlüsse auf den späteren Stimulationsanteil der Patienten zu.
 - Patienten, die nach drei Monaten 0% stimuliert wurden, hatten ihren Schrittmacher signifikant später erhalten, als Patienten, die nach drei Monaten 99/100% stimuliert wurden.

Hieraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die Schädigung des Reizleitungssystems einerseits mechanisch während des Eingriffs selbst erfolgte, andererseits auch in den Tagen danach durch Entzündungsprozesse im OP-Gebiet. Die frühen, wahrscheinlich mechanisch verursachten Schäden waren weniger reversibel als diejenigen, die sich in den Tagen danach entwickelten. Die Erholung des Reizleitungssystems erfolgte langsam innerhalb von mindestens drei Monaten, so dass ein Verzicht auf Schrittmacherimplantationen aufgrund der vorliegenden Daten nicht empfohlen werden kann. Die Schrittmacher nach TAVI sollten jedoch so eingestellt werden, dass eine intrinsische Überleitung, falls sie sich wieder entwickelt, stattfinden kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Atreya AR, Cook JR, Lindenauer PK: Complications arising from cardiac implantable electrophysiological devices: review of epidemiology, pathogenesis and prevention for the clinician. *Postgrad Med*, 128: 223-230 (2016)
2. Baan J Jr, Yong ZY, Koch KT, Henriques JP, Bouma BJ, Vis MM, Cocchieri R, Piek JJ, de Mol BA: Factors associated with cardiac conduction disorders and permanent pacemaker implantation after percutaneous aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *Am Heart J*, 159: 497-503 (2010)
3. Bagur R, Rodés-Cabau J, Gurvitch R, Dumont É, Velianou JL, Manazzoni J, Toggweiler S, Cheung A, Ye J, Natarajan MK, Bainey KR, DeLarochellière R, Doyle D, Pibarot P, Voisine P, Côté M, Philippon F, Webb JG: Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. *JACC Cardiovasc Interv*, 5: 540-551 (2012)
4. Bartos DC, Grandi E, Ripplinger CM: Ion Channels in the Heart. *Compr Physiol*, 5: 1423-1464 (2015)
5. Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Goldstein SA, Syed AI, Gaglia MA, Weissman G, Maluenda G, Gonzalez MA, Wakabayashi K, Collins SD, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Kent KM, Lindsay J, Waksman R: Complications and Outcome of Balloon Aortic Valvuloplasty in High-Risk or Inoperable Patients. *JACC: Cardiovasc Interv*, 2010, 3, 11, 1150-1156 (2010)
6. Bjerre Thygesen J, Loh PH, Cholteesupachai J, Franzen O, Sondergaard L: Reevaluation of the indications for permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol*, 26: 94-99 (2014)
7. Bleiziffer S, Ruge H, Hörer J, Hutter A, Geisbüsch S, Brockmann G, Mazzitelli D, Bauernschmitt R, Lange R: Predictors for New-Onset Complete Heart Block After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Interv*, 3: 524-530(2010)
8. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O A, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R; Vardas PE, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendra M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrang S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendra M, Van Gelder IC, Wilson CM: 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 34: 2281-2329 (2013)

9. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Hausen S, Mueller R, Wenaweser P, Pilgrim T, Gloekler S, Khattab AA, Huber C, Carrel T, Eberle B, Meier B, Boekstegers P, Jüni P, Gerckens U, Grube E, Windecker S: Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *JACC*, 60: 493-501 (2012)
10. Carabello BA: Introduction to aortic stenosis. *Circ Res*, 113: 179-185 (2013)
11. Chao JA, Firstenberg MS: Delayed pacemaker lead perforations: Why unusual presentations should prompt an early multidisciplinary team approach. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 7: 65-68 (2017)
12. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB: Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106: 3006-3008 (2002)
13. Cribier A, Savin T, Berland J, Rocha P, Mechmeche R, Saoudi N, Behar P, Letac B: Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of adult aortic stenosis: report of 92 cases. *JACC*, 9: 381-386 (1987)
14. Czerwinska K, Hryniewiecki T, Oreziak A, Dabrowski M, Michalowska I, Witkowski A, Demkow M, Stepinska J, Orłowska Baranowska E, Ruzyłło W: [Conduction disturbances and permanent cardiac pacing after transcatheter implantation of the CoreValve aortic bioprosthesis: initial single centre experience]. *Kardiol Pol*, 70: 121-128 (2012)
15. Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, Tang AT, Monroe JL, Dawkins KD: Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors. *Ann of Thorac Surg*, 85: 108-112 (2008)
16. De Torres-Alba F, Kaleschke G, Diller GP, Vormbrock J, Orwat S, Radke R, Reinke F, Fischer D, Reinecke H, Baumgartner H: Changes in the Pacemaker Rate After Transition From Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Critical Role of Valve Implantation Height. *JACC Cardiovasc Interv*, 9: 805-813 (2016)
17. Eksik A, Gul M, Uyarel H, Surgit O, Yildirim A, Uslu N, Aksu H, Turen S, Uzun F, Satilmisoglu H, Erol MK, Bakir I: Electrophysiological evaluation of atrioventricular conduction disturbances in transcatheter aortic valve implantation with Edwards SAPIEN prosthesis. *J Invasive Cardiol*, 25: 305-309 (2013)
18. Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, Camunas JL, Love JC, Hadjis TA, Lee KL, Lamas GA: Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. *Am J Cardiol*, 92: 740-741 (2003)

19. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO; American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Heart Rhythm Society: 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 127: e283-e352 (2013)
20. Erkapic D, De Rosa S, Kelava A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Hohnloser SH: Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23: 391-397 (2012)
21. European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE: 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*, 15: 1070-1118 (2013)
22. Faddis MN: Treatment of Pacing-Induced Cardiomyopathy With Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*, 4: 178-180 (2018)
23. Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, Gasparetto V, Leoni L, Razzolini R, Corrado D, Bonato R, Basso C, Thiene G, Gerosa G, Isabella G, Iliceto S, Napodano M: Incidence, predictors, and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expandable aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 107: 747-754 (2011)
24. Freeman RV, Otto CM: Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 111: 3316-3326 (2005)
25. Gaede L, Blumenstein J, Kim W.K., Liebetrau C, Dörr O, Nef H, Hamm C, Elsässer A, Möllmann H: Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair. *Clin Res Cardiol*, 106: 411-419 (2017)
26. Gonska B, Seeger J, Keßler M, von Keil A, Rottbauer W, Wöhrle J: Predictors for permanent pacemaker implantation in patients undergoing transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien 3 valve. *Clin Res Cardiol*, 106: 590-597 (2017)
27. Gonska B, Seeger J, Rodewald C, Scharnbeck D, Rottbauer W, Wöhrle J: Transfemoral valve-in-valve implantation for degenerated bioprosthetic aortic valves using the new balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve. *Catheter Cardiovasc Interv*, 88: 636-643 (2016)
28. Greener ID, Monfredi O, Inada S, Chandler NJ, Tellez JO, Atkinson A, Taube MA, Billeter R, Anderson RH, Efimov IR, Molenaar P, Sigg DC, Sharma V, Boyett MR, Dobrzynski H: Molecular architecture of the human specialised atrioventricular conduction axis. *J Mol Cell Cardiol*, 50: 642-651 (2011)

29. Griffith MJ, Mounsey JP, Bexton RS, Holden MP: Mechanical, but not infective, pacemaker erosion may be successfully managed by re-implantation of pacemakers. *B Heart J*, 71: 202-205 (1994)
30. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW: Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation*, 114: 1616-1624 (2006)
31. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Böhm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW; GARY-Executive Board: The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*, 35: 1588-1598 (2014)
32. Hussain MA, Furuya-Kanamori L, Kaye G, Clark J, Doi SA: The Effect of Right Ventricular Apical and Nonapical Pacing on the Short- and Long-Term Changes in Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Pacing Clin Electrophysiol*, 38: 1121-1136 (2015)
33. Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M, Jeilan M, Spyt T, Ng GA, Bence J, Logtens E, Kovac J: Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis. *Am Heart J*, 157: 860-866 (2009)
34. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Akin JJ, Davidson MJ, Smith CR; PARTNER trial investigators: 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385: 2485-2491 (2015)
35. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB; Valve Academic Research Consortium-2: Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145: 6-23 (2013)
36. Kaul P, Adluri K, Javangula K, Baig W: Successful management of multiple permanent pacemaker complications--infection, 13 year old silent lead perforation and exteriorisation following failed percutaneous extraction, superior vena cava obstruction, tricuspid valve endocarditis, pulmonary embolism and prosthetic tricuspid valve thrombosis. *J Cardiothorac Surg*, 4: 12 (2009)
37. Kawashima T, Sasaki H: A macroscopic anatomical investigation of atrioventricular bundle locational variation relative to the membranous part of the ventricular septum in elderly human hearts. *Surg Radiol Anat*, 27: 206-213 (2005)
38. Kawashima T, Sato F: Visualizing anatomical evidences on atrioventricular conduction system for TAVI. *Int J Cardiol*, 174: 1-6 (2014)

39. Kessler M, Gonska B, Seeger J, Rottbauer W, Wöhrle J: Predictors of permanent pacemaker implantation after transfemoral aortic valve implantation with the Lotus valve. *Am Heart J*, 192: 57-63 (2017)
40. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, Frankel DS: Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 11: 1619-1625 (2014)
41. Khurshid S, Liang J J, Owens A, Lin D, Schaller R, Epstein AE, Marchlinski FE, Frankel DS: Longer Paced QRS Duration is Associated With Increased Prevalence of Right Ventricular Pacing-Induced Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 27: 1174-1179 (2016)
42. Kodama I, Nikmaram MR, Boyett MR, Suzuki R, Honjo H, Owen JM: Regional differences in the role of the Ca²⁺ and Na⁺ currents in pacemaker activity in the sinoatrial node. *Am J Physiol*, 272: H2793-H2806 (1997)
43. Kogan A, Sternik L, Beinart R, Shalabi A, Glikson M, Spiegelstein D, Levin S, Raanani E: Permanent pacemaker insertion following isolated aortic valve replacement before and after the introduction of TAVI. *Pacing Clin Electrophysiol*, 38: 424-430 (2015)
44. Kokotsakis J, Chaudhry UA, Tassopoulos D, Harling L, Ashrafian H, Vernandos M, Kanakis M, Athanasiou T: Surgical management of superior vena cava syndrome following pacemaker lead infection: a case report and review of the literature. *J Cardiothorac Surg*, 9: 107 (2014)
45. Kuehn C, Graf K, Heuer W, Hilfiker A, Chaberny IF, Stiesch M, Haverich A: Economic implications of infections of implantable cardiac devices in a single institution. *Eur J Cardiothorac Surg*, 37: 875-879 (2010)
46. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S: Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363: 1597-1607 (2010)
47. Levy Y, Shovman O, Granit C, Luria D, Gurevitz O, Bar-Lev D, Eldar M, Shoenfeld Y, Glikson M: Pericarditis following permanent pacemaker insertion. *Isr Med Assoc J*, 6: 599-602 (2004)
48. Li J, Greener ID, Inada S, Nikolski VP, Yamamoto M, Hancox JC, Zhang H, Billeter R, Efimov IR, Dobrzynski H, Boyett MR: Computer three-dimensional reconstruction of the atrioventricular node. *Circ Res*, 102: 975-985 (2008)
49. Maan A, Refaat MM, Heist EK, Passeri J, Inglessis I, Ptaszek L, Vlahakes G, Ruskin JN, Palacios I, Sundt T, Mansour M: Incidence and Predictors of Pacemaker Implantation in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Pacing Clin Electrophysiol*, 38: 878-886 (2015)
50. Martinez-Selles M, Bramlage P, Thoenes M, Schymik G: Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. *Clin Res Cardiol*, 104: 1-12 (2015)

51. Marzahn C, Koban C, Seifert M, Isotani A, Neuss M, Holschermann F, Butter C: Conduction recovery and avoidance of permanent pacing after transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiol*, 71: 101-108 (2018)
52. Masson JB, Kovac J, Schuler G, Ye J, Cheung A, Kapadia S, Tuzcu ME, Kodali S, Leon MB, Webb JG: Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. *JACC Cardiovasc Interv*, 2: 811-820 (2009)
53. Meredith IT, Walters DL, Dumonteil N, Worthley SG, Tchetché D, Manoharan G, Blackman DJ, Rioufol G, Hildick-Smith D, Whitbourn RJ, Lefevre T, Lange R, Muller R, Redwood S, Feldman TE, Allocco DJ, Dawkins KD: 1-Year Outcomes With the Fully Repositionable and Retrievable Lotus Transcatheter Aortic Replacement Valve in 120 High-Risk Surgical Patients With Severe Aortic Stenosis: Results of the REPRISE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*, 9: 376-384 (2016)
54. Moini C, Sidia B, Poindron D, Fiorina L, Farge A, Amara W, El Issa M: [Cardiac permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: A predictive and scientific review.] *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 65: 346-351 (2016)
55. Monteiro C, Ferrari ADL, Caramori PRA, Carvalho LAF, Siqueira DAA, Thiago LEKS, Perin M, Lima VC, Guerios E, Brito Junior FS: [Permanent Pacing After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Predictors and Evolution of Left Ventricular Function.] *Arq Bras Cardiol*, 109: 550-559 (2017)
56. Moreno R, Dobarro D, Lopez de Sa E, Prieto M, Morales C, Calvo Orbe L, Moreno-Gomez I, Filgueiras D, Sanchez-Recalde A, Galeote G, Jimenez-Valero S, Lopez-Sendon JL: Cause of complete atrioventricular block after percutaneous aortic valve implantation: insights from a necropsy study. *Circulation*, 120: e29-e30 (2009)
57. Nardi P, Pellegrino A, Scafuri A, Bellos K, De Propriis S, Polisca P, Chiariello L: Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, risk factors and surgical technical aspects. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 11: 14-19 (2010)
58. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, El-Chami MF, Herrmann HC, Mack M, Makkar RR, Miller DC, Pichard A, Tuzcu EM, Szeto WY, Webb JG, Moses JW, Smith CR, Williams MR, Leon MB, Kodali SK; PARTNER Publications Office: Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 8: 60-69 (2015)
59. Nikolski V, Efimov I: Fluorescent imaging of a dual-pathway atrioventricular-nodal conduction system. *Circ Res*, 88: E23-E30 (2001)
60. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Tzikas A, Van der Boon RM, Maugenes AM, Cheng J, Piazza N, van Domburg RT, Serruys PW, de Jaegere PP: Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*, 32: 2067-2074 (2011)

61. Pereira E, Ferreira N, Caeiro D, Primo J, Adão L, Oliveira M, Gonçalves H, Ribeiro J, Santos E, Leite D, Bettencourt N, Braga P, Simões L, Vouga L, Gama V: Transcatheter aortic valve implantation and requirements of pacing over time. *Pacing Clin Electrophysiol*, 36: 559-569 (2013)
62. Piazza N, Nuis RJ, Tzikas A, Otten A, Onuma Y, Garcia-Garcia H, Schultz C, van Domburg R, van Es GA, van Geuns R, de Jaegere P, Serruys PW: Persistent conduction abnormalities and requirements for pacemaking six months after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 6: 475-484 (2010)
63. Piazza N, Onuma Y, Jesserun E, Kint PP, Maugenest AM, Anderson RH, de Jaegere PP, Serruys PW: Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *JACC Cardiovasc Interv*, 1: 310-316 (2008)
64. Pollack GH: Intercellular coupling in the atrioventricular node and other tissues of the rabbit heart. *J Physiol*, 255: 275-298 (1976)
65. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME: Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *Europace*, 17: 767-777 (2015)
66. Ramazzina C, Knecht S, Jeger R, Kaiser C, Schaer B, Osswald S, Sticherling C, Kühne M: Pacemaker implantation and need for ventricular pacing during follow-up after transcatheter aortic valve implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 37: 1592-1601 (2014)
67. Renilla A, Rubin JM, Rozado J, Moris C: Long-term evolution of pacemaker dependency after percutaneous aortic valve implantation with the corevalve prosthesis. *Int J Cardiol*, 201: 61-63 (2015)
68. Ritter P, Duray GZ, Steinwender C, Soejima K, Omar R, Mont L, Boersma LV, Knops RE, Chinitz L, Zhang S, Narasimhan C, Hummel J, Lloyd M, Simmers TA, Voigt A, Laager V, Stromberg K, Bonner MD, Sheldon TJ, Reynolds D; Micra Transcatheter Pacing Study Group: Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study. *Eur Heart J*, 36: 2510-2519 (2015)
69. Rodriguez-Olivares R, van Gils L, El Faquir N, Rahhab Z, Di Martino LF, van Weenen S, de Vries J, Galema TW, Geleijnse ML, Budde RP, Boersma E, de Jaegere PP, Van Mieghem NM: Importance of the left ventricular outflow tract in the need for pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiol*, 216: 9-15 (2016)
70. Ross J Jr, Braunwald E: Aortic stenosis. *Circulation*, 38: 61-67 (1968)
71. Schoenwald RD, Isaacs VE: QT corrected for heart rate: a new approach and its application. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 211: 34-48 (1974)
72. Sinhal A, Altwegg L, Pasupati S, Humphries KH, Allard M, Martin P, Cheung A, Ye J, Kerr C, Lichtenstein SV, Webb JG: Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*, 1: 305-309 (2008)

73. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, Wenaweser P, Windecker S: Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 64: 129-140 (2014)
74. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Michev I, Lange R, Anderson WN, Wendler O: Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 122: 62-69 (2010)
75. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB Jr, Leon MB: Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*, 387: 2218-2225 (2016)
76. Trantum-Jensen J, Wilde AA, Vermeulen JT, Janse MJ: Morphology of electrophysiologically identified junctions between Purkinje fibers and ventricular muscle in rabbit and pig hearts. *Circ Res*, 69: 429-437 (1991)
77. Urena M, Webb JG, Tamburino C, Muñoz-García AJ, Cheema A, Dager AE, Serra V, Amat-Santos IJ, Barbanti M, Immè S, Briaies JH, Benitez LM, Al Lawati H, Cucalon AM, García del Blanco B, López J, Dumont E, DeLarochellière R, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Philippon F, Rodés-Cabau J: Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation*, 129: 1233
78. Urena M, Webb JG, Cheema A, Serra V, Toggweiler S, Barbanti M, Cheung A, Ye J, Dumont E, DeLarochelliere R, Doyle D, Al Lawati HA, Peterson M, Chisholm R, Igual A, Ribeiro H B, Nombela-Franco L, Philippon F, Garcia Del Blanco B, Rodes-Cabau J: Impact of new-onset persistent left bundle branch block on late clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv*, 7: 128-136 (2014)
79. van der Boon RM, Houthuizen P, Urena M, Poels TT, van Mieghem NM, Brueren GR, Altintas S, Nuis RJ, Serruys PW, van Garsse LA, van Domburg RT, Cabau JR, de Jaegere PP, Prinzen FW: Trends in the occurrence of new conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 85: E144-E152 (2015)
80. van der Boon RM, Nuis RJ, Van Mieghem NM, Jordaens L, Rodes-Cabau J, van Domburg RT, Serruys PW, Anderson RH, de Jaegere PP: New conduction abnormalities after TAVI--frequency and causes. *Nat Rev Cardiol*, 9: 454-463 (2012)
81. van der Boon RM, Van Mieghem NM, Theuns DA, Nuis RJ, Nauta ST, Serruys PW, Jordaens L, van Domburg RT, de Jaegere PP: Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation with the self-expanding Medtronic CoreValve System. *Int J Cardiol*, 168: 1269-1273 (2013)

82. van Gils L, Tchetché D, Lhermusier T, Abawi M, Dumonteil N, Rodriguez Olivares R, Molina-Martin de Nicolas J, Stella PR, Carrie D, De Jaegere PP, Van Mieghem NM: Transcatheter Heart Valve Selection and Permanent Pacemaker Implantation in Patients With Pre-Existent Right Bundle Branch Block. *J Am Heart Assoc*, 6: (2017)
83. van Kesteren F, Wiegerinck EM, Rizzo S, Baan J Jr, Planken RN, von der Thüsen JH, Niessen HW, van Oosterhout MF, Pucci A, Thiene G, Basso C, Sheppard MN, Wasilew K, van der Wal AC: Autopsy after transcatheter aortic valve implantation. *Virch Arch*, 3: 331-339 (2017)
84. Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Thomopoulou S, Aznaouridis K, Kalogeras K, Vrachatis D, Moldovan C, Dima I, Milkas A, Tousoulis D, Stefanadis C: Troponin levels after TAVI are related to the development of distinct electrocardiographic changes. *Int J Cardiol*, 167: 606-608 (2013)
85. Wang B, Zhang L, Cong P, Chu H, Liu Y, Liu J, Surkis W, Xia Y: A New Formula for Estimating the True QT Interval in Left Bundle Branch Block. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 28: 684-689 (2017)
86. Yu Z, Chen R, Su Y, Chen X, Qin S, Li M, Han F, Ge J: Integrative and quantitative evaluation of the efficacy of his bundle related pacing in comparison with conventional right ventricular pacing: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*, 17: 221 (2017)
87. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senges J; German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators: Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*, 32: 198-204 (2011)

Anhang

Tabelle 14: Universitätsklinik Ulm: 01/14 bis 02/17: Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI: Vergleich der EKG-Dateien der vorliegenden Studie mit den Daten von Pereira et al. [64] LSB: Linksschenkelblock, LAHB: Linksanteriorer Hemiblock, RSB: Rechtsschenkelblock, VHF: Vorhofflimmern

Studie	prä-TAVI		post-TAVI max. Wert Tag 1 oder Entlassung		6 Monate post-TAVI	
	[64]	vorliegende Analyse	[64]	vorliegende Analyse	[64]	vorliegende Analyse
QRS-Breite [ms]	114	112	137	149	130	127
PQ-Intervall [ms]	180	193	188	235	183	202
LSB-Anteil [%]	18,3	6,1	51,7	45,3	36	38,9
LAHB-Anteil [%]	21,7	7,2	3,4	17,1	14	14,2
RSB-Anteil [%]	15	24,3	16,1	21,5	18	23,9
VHF-Anteil [%]	23,2	24,9	25	21	28	19,5

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Wöhrle, der diese berufsbegleitende Arbeit möglich gemacht hat und mir stets mit Rat und Tat zu Seite stand.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Chef Herrn Prof. Dr. Störk, der mich immer unterstützt hat, bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Gonska, die mir bei der statistischen Bearbeitung meiner Daten behilflich war.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner geduldigen Familie.

Lebenslauf

Name Ina Neufeld

Geboren 1969 in Waiblingen

Studium

1/90 - 3/96 **Medizinstudium an der Nationalen Universität Córdoba/Argentinien**
nach Erwerb der Hochschulreife in Paraguay

Beruflicher Werdegang

06/96 – 11/97 **ÄiP Tropenlinik Paul - Lechler - Krankenhaus Tübingen**
Approbation 02/98

2/99-1/00 **Assistenzärztin Schussentalklinik Aulendorf**

2/00-06/05 **Assistenzärztin Kreiskrankenhaus Biberach**
Zusatzbezeichnung Notfallmedizin 01/05
Fachärztin für Innere Medizin 10/05

06/05-09/09 **Fachärztin in der Allgemeinen Inneren Medizin am Stauferklinikum Mutlangen**

09/09-07/11 **Fachärztin in der Kardiologie Stauferklinikum Mutlangen**
Schwerpunktbezeichnung Kardiologie 06/11

08/11-09/14 **Oberärztin in der Kardiologie im Stauferklinikum Mutlangen**

Seit 10/14 **Angestellte Kardiologin in der Cardiopraxis Staufen Göppingen**

Seit 01/16 **Zusätzliche Teilzeitanstellung an der Universitätsklinik Ulm**