

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIK FÜR HERZ- UND GEFÄSSCHIRURGIE, DEUTSCHES
HERZZENTRUM MÜNCHEN (DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. R. LANGE)

Freisetzungsmuster kardialer Ischämie-Marker nach Transkatheter-
Aortenklappenimplantation unter Berücksichtigung des Zugangsweges

Christine Anna Schneider

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. S.-M. Bleiziffer
2. Univ.-Prof. Dr. St. Massberg

Die Dissertation wurde am 03.03.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 28.09.2011 angenommen.

Inhalt

Abkürzungen	4
<u>1. Einleitung</u>	6
1.1. Aortenklappenersatz	6
1.1.1. Definition und Häufigkeit	6
1.1.2. Aortenklappenstenose	6
1.1.3. Anatomische Grundlagen der Aortenwurzel	7
1.1.4. Historie	8
1.1.5. Prothesenwahl	9
1.2. Konventioneller chirurgischer Aortenklappenersatz	9
1.2.1. Operative Technik und Zugang	9
1.2.2. Indikation	10
1.2.3. Risikofaktoren und Kontraindikation	10
1.3. Kathetergestützte Aortenklappenimplantation	12
1.3.1. Alternative Zugangswege in der Aortenklappenchirurgie	12
1.3.2. Beschreibung und Zulassung	12
1.3.3. Eingriffstechnik	13
1.3.4. Zugang transfemoral vs. transapikal	14
1.3.5. Indikation und Vorteile	15
1.3.6. Kontraindikation	16
1.4. Diagnostischer Einsatz kardialer Marker	17
1.4.1. Markerfreisetzung als Ausdruck myokardialer Schädigung	17
1.4.2. CK und CK-MB	17
1.4.3. Troponin	18
1.4.4. Einschränkungen in der Diagnostik ischämischer Ereignisse	18
<u>2. Problemstellung</u>	20
<u>3. Methodik</u>	21
3.1. Patientenkollektiv	21
3.2. Patientenauswahl und Eingriffstechnik	23
3.3. Kriterien für perioperative Ischämie und Untersuchungszeitraum	25
3.4. Messung der kardialen Marker	26
3.4.1. Probengewinnung	26
3.4.2. CK und CK-MB	26

3.4.3. TnT.....	28
3.5. Datenaufzeichnung und statistische Analyse.....	29
<u>4. Ergebnisse</u>	30
4.1. Ausgangswerte der Marker und Einfluss präoperativer Faktoren	30
4.2. Markerverlauf nach TAKI versus SAVR.....	32
4.3. Markerverlauf transarteriell versus transapikal.....	35
4.4. TAKI-Patienten mit Ischämie.....	38
4.4.1. Intraoperative Koronarverlegung.....	38
4.4.2. Ischämie nach abgeschlossenem Eingriff	41
4.4.3. Patient mit Markeranstieg unklarer Genese nach transapikaler Implantation	43
4.5. SAVR-Patient mit hohen Markern ohne Hinweis auf Ischämie	44
<u>5. Diskussion</u>	45
5.1. Ausgangswerte der Marker und Einfluss präoperativer Faktoren	45
5.2. Markerfreisetzung nach TAKI versus SAVR	46
5.2.1. Höhe der Markerkonzentration	46
5.2.2. Zeitlicher Verlauf der Marker	47
5.2.2.1. Verzögerung des Anstiegs	47
5.2.2.2. Reihenfolge der Freisetzung.....	49
5.2.2.3. Biphasischer Verlauf von TnT	49
5.3. Markerfreisetzung transarteriell versus transapikal	51
5.3.1. Höhe der Markerkonzentration	51
5.3.2. Zeitlicher Verlauf der Marker	52
5.4. Abweichungen der Marker bei TAKI-Patienten mit Ischämie	54
5.4.1. Inzidenz und Ursachen.....	54
5.4.2. Intraoperativer Koronarverlegung	54
5.4.3. Ischämie nach abgeschlossenem Eingriff	57
5.4.4. Patient mit Markeranstieg unklarer Genese nach transapikaler Implantation	59
5.5. SAVR-Patient mit hohen Markern ohne Hinweis auf Ischämie	61
5.6. Schlussfolgerungen	62
<u>6. Zusammenfassung</u>	64
Literatur	65
Danksagung	70
Lebenslauf	71

Abkürzungen

ACVB	Aorto-Coronarer Venen-Bypass
aHTN	arterieller Hypertonus
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ASS	Acetyl-Salicylsäure
AV	atrioventrikulär
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase-Isoenzym MB
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit
CT	Computertomographie
cTnT	kardiales Troponin T
DM	Diabetes Mellitus
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration
h	Stunde
Hs	hoch sensitiv
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Vorderer absteigender Ast der linken Koronararterie
LCA	Hauptstamm der linken Koronararterie
LE	Lungenembolie
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
m	männlich
NSTEMI	Nicht ST-Hebungs Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit

pHTN	pulmonale Hypertonie
POD	Postoperativer Tag
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
RCA	Rechte Koronararterie
RPM	Umdrehungen pro Minute
SAVR	konventioneller chirurgischer Aortenklappenersatz
SM	Schrittmacher
STAT	Short Turn Around Time, Notfallprobe
STS	Society of Thoracic Surgeons
TA	transapikal
TAKI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TF	transfemoral
VHF	Vorhofflimmern
w	weiblich
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

„Ein Meilenstein zur Verbesserung der Patientensicherheit“ - Das im Juli diesen Jahres gestartete Deutsche Aortenklappenregister soll weitere fundierte Aussagen zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation ermöglichen, was der wachsenden Bedeutung dieses jungen Verfahrens Rechnung trägt (DGTHG/online, 2010).

1.1. Aortenklappenersatz

1.1.1. Definition und Häufigkeit

Die Chirurgie der Aortenklappe gehört zu den Routineeingriffen in der Herzchirurgie. Jährlich unterziehen sich in Deutschland ca. 12000 Patienten dem isolierten Aortenklappenersatz. Neben der konventionellen Methode hat die Anzahl der kathetergestützten Aortenklappenimplantationen in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen (DGTHG/online, 2010). Nach der vollständigen Entfernung der erkrankten Klappe bzw. der Ballonvalvuloplastie im Falle der Kathetertechnik erfolgt die Implantation einer Prothese (Sievers, 2010).

1.1.2. Aortenklappenstenose

Bei den erworbenen Erkrankungen der Aortenklappe unterscheidet man die reine Aortenklappenstenose, die Aortenklappeninsuffizienz sowie die Kombination aus beiden (Sievers, 2010). Ursache einer erworbenen Aortenstenose ist in etwa 60% eine angeborene Fehlbildung der Klappe in Form einer Kommissurenverschmelzung, einer Segelasymmetrie oder einer bikuspiden Klappenanlage. Die abnormen Strömungsbedingungen führen im späteren Lebensalter zu einer Verkalkung. Bei ca. 15% ist eine rheumatische Entzündung vorausgegangen, etwa 25% sind durch degenerative, arteriosklerotische Prozesse verursacht (Lange, 2006).

Erst bei einer stark verminderten Öffnungsfläche der Aortenklappe treten zunächst meist belastungsabhängige Symptome auf: der erhöhte Sauerstoffbedarf bei verminderter Koronarperfusion führt zu Angina Pectoris, Synkopen und Schwindel sind Ausdruck der zerebralen Minderperfusion, nach Linksherzdekompensation kommt es ferner zu Leistungsminderung, Dyspnoe und Asthma cardiale. Desweiteren treten Rhythmusstörungen auf (Horstkotte, 2009).

Diagnostisch zeigt sich ein spindelförmiges Systolikum mit Punctum maximum im 2. Interkostalraum rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden, sowie ein früher systolischer Austreibungsklick. In EKG und Röntgenthorax finden sich Zeichen der Linksherzhypertrophie. (Lange, 2006). Echokardiographisch finden sich die Aortenklappensegel häufig fibrotisch verdickt, verkalkt und eingeschränkt beweglich, Druckgradient, Öffnungsfläche sowie Insuffizienzgrad werden bestimmt. Ferner ist eine Linksherzkatheteruntersuchung wegweisend, die zusätzlich die Beurteilung einer begleitenden KHK sowie von Koronaranomalien ermöglicht (Sievers, 2010).

1.1.3. Anatomische Grundlagen der Aortenwurzel

Die Valva aortae (Aortenklappe) befindet sich an der Grenze zwischen Vestibulum aortae und Aorta. Sie besteht aus drei schwalbennestförmigen Taschen mit halbmondförmigen Rändern, Valvulae semilunares (Semilunarklappen). Ihr freier Rand ist (Lunula valvarum semilunarium) ist in der Mitte zu den Noduli valvarum semilunarium (Arrantii) verdickt. Beim Klappenschluss treffen sich Noduli und Lunulae und dichten das Lumen des Gefäßstamms vollständig ab (Drenckhahn, 2004). Der basale Anteil der Taschen inseriert an der Wand der Aortenwurzel, wobei er den Anulus bildet. Die taschenförmigen Ausbuchtungen zwischen Lunula und Gefäßwand, die Sinus Valsalvae, tragen den Ursprung der Koronararterien und werden daher in linkskoronartragenden, rechtskoronartragenden und

nichtkoronartragenden Sinus unterschieden. Sie enden gemeinsam im sinotubulären Übergang.

Unterhalb der Kommissuren im Bereich der Taschenklappeninsertionsstellen liegen die intervalkulären Trigona: Vom links- und nichtkoronartragenden Trigonum verläuft die aortomitrale Kontinuität zum anterioren Mitralklappensegel. Für den Aortenklappenersatz von besonderer Bedeutung ist das Trigonum zwischen rechts- und nichtkoronartragendem Sinus, dem membranösen Septum entsprechend, welches das His-Bündel beinhaltet und bei Schädigung zum AV-Block mit in Folge notwendiger Schrittmacherimplantation führen kann (Sievers, 2010).

1.1.4. Historie

Die erstmalige operative Behandlung einer Aortenklappenstenose führten die Pariser Chirurgen Tuffier und Carrel 1912 durch, indem sie die Aorta ascendens in die Aortenklappe invaginierten. Im Bereich des prothetischen Aortenklappenersatzes unterscheidet man mechanische und biologische Prothesen: Hufnagel implantierte 1952 erstmalig eine künstliche Herzklappe in Aortenposition. 1966 wurde die erste Kugelprothese entwickelt. In der folgenden Zeit war die Kippscheibenklappe auf dem Markt. 1977 wurde schließlich von St. Jude Medical das erste Modell einer zentral öffnenden Doppelflügelklappe mit einem Öffnungswinkel von 85° entwickelt. Was die biologischen Prothesen betrifft, führte Ross 1967 erstmals den Aortenklappenersatz durch die Pulmonalklappe als Autograft durch. Desweiteren wurden autologe Fascia lata und heterologes Perikard verwendet. 1964 wurde in Oxford die erste gerüstgestützte Schweineklappe implantiert (Sievers, 2010).

In den 80er Jahren wurde die perkutane Ballonvalvuloplastie entwickelt, welche die Grundlage für die Entwicklung des katheterbasierten Aortenklappenersatzes darstellte. 2002 implantierte der Franzose Cribier erstmals eine Katheterklappe. (Cribier et al., 2002, Sievers, 2010)

1.1.5. Prothesenwahl

Die richtige Prothesenwahl stellt einen zentralen Punkt beim Aortenklappenersatz dar. Man unterscheidet mechanische und biologische Modelle: Mechanische Prothesen bieten bei heute geringer Hämolyserate den Vorteil unbegrenzter Haltbarkeit, machen jedoch wegen hoher Thrombogenität eine lebenslange Behandlung mit Kumarinderivaten erforderlich. Biologische Prothesen, meist xenogen vom Schwein, Rind oder Pferd, werden auf Grund begrenzter Haltbarkeit vorzugsweise bei älteren Patienten >60 Jahre oder Kontraindikation zur Antikoagulation eingesetzt. (Lange, 2006) Ferner kommen sie bei den katheterbasierten Verfahren zum Einsatz.

1.2. Konventioneller chirurgischer Aortenklappenersatz

1.2.1. Operative Technik und Zugang

Der chirurgische Aortenklappenersatz wird in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Zum Standardmonitoring gehört auch die TEE. Der Zugang zur Aortenklappe erfolgt über eine vollständige oder partielle mediane Sternotomie. Durch Spaltung und Hochnähen der Perikardränder wird die Ventralverlagerung des Herzens erreicht. Nach Vollheparinisierung wird die Aorta ascendens und der rechte Vorhof oder alternativ die Hohlvenen kanüliert und die Aortenklemme gesetzt (Sievers, 2010). Am kardioplegisch stillgelegten Herzen wird unter extrakorporaler Zirkulation zur Exposition der Aortenklappe die Aorta ascendens oberhalb des sinotubulären Übergangs quer geöffnet. Die Segel der Aortenklappe werden vom Ring abgetrennt. In den meisten Fällen müssen ausgedehnte Verkalkungen entfernt werden, bevor eine Klappenprothese mit einzelnen, filzverstärkten Nähten am Klappenring fixiert werden kann (Lange, 2006).

1.2.2. Indikation

Die Indikation zur Operation hängt von der klinischen Symptomatik, den hämodynamischen Parametern und den Begleiterkrankungen ab. Symptomatische Patienten profitieren eindeutig von einem Klappenersatz (Bonow et al., 2008). Ein signifikanter Anteil zunächst asymptomatischer Patienten berichtet unter Belastung Symptome, zur Identifizierung dieser Gruppe dient das Belastungs-EKG (Das et al., 2005). Hämodynamischen Kriterien folgend besteht bei einer Klappenöffnungsfläche von $<1,0 \text{ cm}^2$ meist kombiniert mit einem Druckgradienten von $>40 \text{ mmHg}$ zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens und/oder einer Flußgeschwindigkeit $>4,0 \text{ m/sec}$ entsprechend einer schweren Aortenstenose die Indikation zur Operation. Einige dieser Patienten sind asymptomatisch. Patienten mit einer zwar asymptomatischen, jedoch schweren Stenose entwickeln dennoch innerhalb der ersten 5 Jahre Symptome, mit dem Risiko eines plötzlichen Herztodes von 1% pro Patientenjahr (Pellika, 2005). Bei diesen Patienten sind daher die klinischen Umstände wie geplante Herz-OP, linksventrikuläre Auswurfraction und rasche Progression für das Timing der OP mitentscheidend (Bonow et al., 2008).

Bei akuter Aorteninsuffizienz sollte unverzüglich operiert werden, bei chronischer Insuffizienz ist die Operation indiziert, bevor die linksventrikuläre Ejektionsfraction unter 55% sinkt oder der enddiastolische Diameter 75 mm erreicht (Bekeredjian and Grayburn, 2005).

1.2.3. Risikofaktoren und Kontraindikation

Eine Vielzahl an Faktoren beeinflusst das Überleben nach SAVR. Zur Risikostratifizierung kommen der Euroscore zur Berechnung der Mortalität im Krankenhaus, der STS Score zur Abschätzung von Mortalität und Komplikationen oder das Ambler Risk Model zum Einsatz, was sich bei Hochrisikopatienten jedoch schwierig darstellt, da diese Gruppe besonders heterogen ist. (O'Brien et al., 2009, Nashef et al., 1999, Ambler et al., 2005, Vahanian et al.,

2008) Häufig werden die Symptome unter- und das Risiko überschätzt und Patienten erhalten keinen Aortenklappenersatz, obwohl sie von dieser Maßnahme profitieren würden (Freed et al., 2010). Diskutiert werden insbesondere Alter und linksventrikuläre Funktion:

Der Anteil älterer Patienten, die sich dem Eingriff unterziehen, steigt. In der Untersuchung von Kvidal et al zeigte die älteste Gruppe gutes relatives Überleben, was darauf hinweist, dass ältere Patienten den Eingriff insgesamt gut vertragen. Begleiterkrankungen waren jedoch mit höherer Mortalität assoziiert (Kvidal et al., 2000). Patienten mit stark beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion zeigen ein schlechteres Outcome. Während sich die Auswurfraction bei den meisten Patienten mit mäßig beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion nach dem Eingriff durch die damit verbundene Reduktion der Nachlast umgehend erholt, kann es bei Patienten mit stark beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion gegebenenfalls postoperativ zu keiner vollständigen Symptomrückbildung kommen. Die Überlebensrate wird durch die OP dennoch verbessert (Villari et al., 1996, Smith et al., 1978). Bei linksventrikulärer Dysfunktion in Verbindung mit einer Aortenstenose kann ein niedriger transvalvulärer Druckgradient auftreten. Diese Patienten weisen eine höhere peri- und postoperative Mortalität auf. Jedoch ist der Klappenersatz meist trotzdem indiziert, da er mit besserem Outcome assoziiert ist als die konservative Therapie (Pereira et al., 2002). Die Ausnahme bilden hämodynamisch instabile Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion und KHK-Patienten mit instabiler Angina Pectoris und dadurch hohem Risiko der weiteren Dekompensation. Diese Patienten sollten präoperativ stabilisiert werden (Zile and Gaasch, 2003). Eine Möglichkeit stellt die perkutane Ballonvalvuloplastie als präoperative Maßnahme dar, was jedoch bei hoher Morbidität nur vorübergehend effektiv und mit schlechtem Langzeit Outcome verbunden ist (Moreno et al., 1994).

1.3. Kathetergestützte Aortenklappenimplantation

1.3.1. Alternative Zugangswege in der Aortenklappenchirurgie

Auf Grund der beschriebenen Risiken, die der operative Aortenklappenersatz für Patienten mit schweren Begleiterkrankungen birgt, gewinnen weniger invasive Techniken an Bedeutung. Mit minimalinvasiven Operationstechniken konnten die Komplikationen durch den operativen Zugang reduziert werden, jedoch war bei diesen Verfahren nach wie vor die extrakorporale Zirkulation erforderlich (Byrne et al., 2000). Die perkutane Ballonvalvuloplastie kommt wegen oben genannter Nachteile nur limitiert zur Überbrückung bis zur OP, bei Schwangeren und bei jungen Patienten ohne Kalzifizierung zum Einsatz (Bonow et al., 2008). Hingegen stellt die kathetergestützte Aortenklappenimplantation eine mögliche Alternative bei Hochrisikopatienten dar (Leon et al., 2010).

1.3.2. Beschreibung und Zulassung

Bei dieser Technik nimmt man über einen limitierten Zugang am Apex oder mittels eines arteriellen Zugangs im Leistenbereich bzw. über die Arteria subclavia am schlagenden Herzen zunächst katheterbasiert die Valvuloplastie und anschließend die Implantation eines Klappensystems vor, welches zuvor auf dem Katheter gefaltet und positioniert wird (Vahanian et al., 2008).

TAKI ist derzeit noch experimentell und für den Standardeinsatz sind noch weitere Daten erforderlich. Katheterbasierte Klappen (Core Valve, Edwards Lifescience Valve) sind in Europa seit 2007 für Patienten mit hohem Risiko für den operativen Ersatz zugelassen, in den USA gibt es noch keine Zulassung durch die FDA (Gaasch, 2010).

1.3.3. Eingriffstechnik

Der Eingriff wird meist in Allgemeinanästhesie vorgenommen, wobei die transfemorale Technik auch unter alleiniger Sedierung und Analgesie durchgeführt werden kann. Sobald der Katheter die Aortenklappe erreicht, wird zur Dilatation der nativen Klappe eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt. Gleichzeitig wird durch externe Schrittmacherstimulation das Herzzeitvolumen vermindert, was den Ballon beim Aufblasen stabilisiert. Bei der Implantation der Prothese spielen bildgebende Verfahren eine wichtige Rolle: mit der Fluoroskopie misst man den Grad der Verkalkung, in der Aortographie stellt man die genaue Ausrichtung der Klappentaschen dar, diese dient ferner ebenso wie die TEE dem Erkennen perinterventioneller Komplikationen. Nach korrekter Positionierung wird die Prothese freigesetzt, bei ballonexpandierbaren Prothesen kommt an dieser Stelle erneut die externe Schrittmacherstimulation zum Einsatz. Echokardiographisch wird das hämodynamische Ergebnis des Eingriffs und der Regurgitationsgrad erfasst, sowie Komplikationen wie Hämoperikard und Aortendissektion ausgeschlossen. Postinterventionell ist die engmaschige Überwachung von Kreislauffunktion, Gefäßzugang und Nierenfunktion erforderlich und insbesondere auf das Auftreten eines AV-Blocks zu achten (Vahanian et al., 2008). Das EKG-Monitoring sollte über 3 Tage, bei Risikopatienten bis zur Entlassung erfolgen. Die Störungen der Erregungsleitung können auf die mechanische Gewebskompression während der Implantation zurückgeführt werden und sind meist anhaltend mit erforderlicher Schrittmacherimplantation (Bleiziffer et al., 2010, Piazza et al., 2010). Pharmakologisch wird während dem Eingriff Heparin eingesetzt, in den folgenden 6 Monaten erhalten die Patienten ASS oder Clopidogrel (Leon et al., 2010).

1.3.4. Zugang: transfemoral versus transapikal

Die retrograde Technik wurde als Alternative zur komplexeren und häufig mit Mitralregurgitation verbundenen antegraden transseptalen Methode entwickelt (Zajarias and Cribier, 2009). Der Zugang über die Arteria femoralis communis kann hierbei durch chirurgische Präparation oder perkutan, ggf. unter echographischer Sicht, angelegt werden. Manipulationen an der Schleuse sollten nur vorsichtig und unter fluoroskopischer Darstellung erfolgen. Der Zugang wird anschließend chirurgisch oder über ein perkutanes System verschlossen (de Jaegere et al., 2007, Vahanian et al., 2008). Zu den Komplikationen nach transfemoralem TAKI gehören AV-Block (4-9%) sowie Hirninfarkt (2-10%) und Verletzung peripherer Gefäße (Piazza et al., 2008, Webb et al., 2007, Grube et al., 2007).

Der antegrade, transapikale Zugang erfordert eine links-anterolaterale Minithorakotomie. Postoperativ treten Rhythmusstörungen (7,3%), Dialysepflicht (7,1%) vaskuläre Komplikationen (2,4%), revisionspflichtige Blutungen (2,1%) sowie Myokardinfarkt (0,7%) auf. Im Gegensatz zum retrograden Zugang kann die transapikale Technik jedoch auch bei fortgeschrittener pAVK sowie schwerer Verkalkung der Aorta ascendens und des Aortenbogens bis zum Bild der Porzellanaorta angewendet werden (Wendler et al., 2010, Vahanian et al., 2008). Die Ergebnisse einer Studie mit besonderer Beachtung des Zugangsweges zeigten vergleichbare Überlebens- und Morbiditätsraten für retrograde und antegrade Gruppe. Zugangsspezifische Komplikationen wie periphere Gefäßverletzung und Komplikationen am Apex traten in beiden Gruppen auf, während neurologische Ereignisse nur nach transfemoralem Prothesenimplantation vorkamen. Diese Daten weisen darauf hin, dass bei der Abwägung zwischen den Zugangswegen neben dem Zustand von Aorta und peripheren Gefäßen das neurologische Risikoprofil in Betracht gezogen werden sollte, da das Hirninfarktrisiko durch den transapikalen Zugang vermindert werden kann (Bleiziffer et al., 2009). Unterschiede im Bezug auf das Auftreten kardialer Ereignisse und die kardiale Schädigung gemessen am Anstieg der Biomarker wurden bisher noch nicht untersucht.

1.3.5. Indikation und Vorteile

Laut einer Stellungnahme der European Association of Cardio-Thoracic Surgery und der European Society of Cardiology 2008 ist TAKI derzeit bei Patienten mit symptomatischer schwerer Aortenstenose indiziert, bei denen ein hohes Risiko oder eine Kontraindikation für die Operation besteht (Vahanian et al., 2008). Die Risikostratifizierung zur Identifikation dieser Patienten ist folglich für die Indikationsstellung entscheidend und wurde unter Kontraindikationen für SAVR bereits diskutiert.

In einer Multicenter Studie zeigten Patienten mit schwerer Aortenstenose, die auf Grund ihres Risikoprofils nicht für den operativen Klappenersatz in Frage kamen und sich TAKI unterzogen, niedrigere Mortalität bei Verbesserung der kardialen Symptome im Vergleich zur Standardtherapie mit Valvuloplastie (Leon et al., 2010). Für diese Risikopatienten ermöglicht TAKI potentiell im Vergleich zu SAVR bei vergleichbaren postoperativen Ergebnissen eine verminderte Belastung durch Reduktion des chirurgischen Traumas, Vermeiden der kompletten Sternotomie sowie Verzicht auf Kardioplegie und extrakorporale Zirkulation und dadurch seltenere Notwendigkeit der Intensivüberwachung (Walther et al., 2010), was jedoch noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein sollte. Desweiteren führte der Einsatz von TAKI bei Risikopatienten zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität (Krane et al., 2010).

TAKI zeigte ferner gute Ergebnisse bei Implantation der prothetischen Klappe in eine degenerierte Bioprothese (Valve-in-Valve-Eingriff) (Webb et al., 2010). Diese Untersuchungen weisen daraufhin, dass der Einsatz von TAKI für Risikopatienten deutliche Vorteile im Vergleich zum konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz und zur Ballonvalvuloplastie bietet. Ob diese Vorteile auch für Patienten mit niedrigerem Risikoprofil gelten, sollte noch Gegenstand weiterer Studien sein.

1.3.6. Kontraindikation

Vor dem Eingriff wird die Koronarangiographie, die Ausmessung des Aortenrings sowie die Beurteilung der peripheren Gefäße empfohlen. Die Maße des Aortenrings betreffend ist zu beachten, dass Katheterklappen noch nicht in allen Größen zur Verfügung stehen. In folgenden Fällen ist TAKI kontraindiziert: Bei bikuspidaler Aortenklappe wegen der Gefahr des unvollständigen Entfaltens der Prothese, bei schweren und asymmetrischen Kalzifikationen auf Grund der Gefahr der Kompression der Koronararterien während der Klappenimplantation, bei Erweiterung der Aortenwurzel über 43mm für die Core Valve Prothese sowie bei Thromben im linken Vorhof oder Ventrikel.

Als zugangsspezifische Kontraindikationen für die transfemorale Technik gelten: schwere Verkalkung der Iliakalarterien, Windungen, geringer Durchmesser oder vorangegangener aorto-femoraler Bypass, Coarctatio aortae, schwere Atherome, abdominales Aortenaneurysma mit vorstehendem Thrombus sowie querverlaufende Aorta ascendens. Der transapikale Zugang ist bei Zustand nach Eingriffen am linken Ventrikel wie der Dor Operation, kalzifiziertem Perikard, schwerer respiratorischer Insuffizienz oder nicht zugänglichem Apex kontraindiziert (Vahanian et al., 2008).

Hinsichtlich der Indikationsstellung, der Durchführung des Eingriffs und insbesondere der postinterventionellen Überwachung mit Erkennung nicht kardialer und kardialer Komplikationen wie dem periinterventionellen Myokardinfarkt ist bei katheterbasiertem Aortenklappenersatz in besonderem Maße die Zusammenarbeit von Herzchirurgen, Kardiologen, Echokardiographen und Anästhesisten gefragt (Vahanian et al., 2008).

1.4. Diagnostischer Einsatz kardialer Marker

1.4.1. Markerfreisetzung als Ausdruck myokardialer Schädigung

Der Verletzung von Myokardgewebe liegt eine Unterbrechung in der Integrität der Myozytenmembran zu Grunde, was zur Ausschüttung intrazellulärer Komponenten in den Extrazellularraum führt. Die Erhöhung dieser Marker ist aber nicht gleichbedeutend mit einer ischämischen Ursache der myokardialen Verletzung und der Diagnose Myokardinfarkt. Vielmehr kommt eine Vielzahl von Ursachen in Frage, wie erhöhte Wandbelastung bei arterieller Hypertonie, Rhythmusstörungen oder Lungenembolie, traumatische, toxische, infektiöse oder iatrogene Genese. Ischämie oder Infarkt durch ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und Nachfrage stellt jedoch die häufigste Ursache dar (Jaffe et al., 2000). In der klinischen Praxis sind insbesondere Troponin und Kreatinkinase von Bedeutung.

1.4.2. CK und CK-MB

Das Enzym Kreatinkinase findet sich unter anderem im Zytosol der Kardiomyozyten. Bisher wurden die drei Isoenzyme MB, BB und MM identifiziert (Moss, 1987). Durch die Verbreitung in verschiedenen Geweben und unterschiedliche Ausgangswerte in Abhängigkeit von der Muskelmasse ist die Gesamt-CK alleine kein spezifischer Parameter für die Diagnose einer myokardialen Schädigung. Das herzspezifischere Isoenzym CK-MB beginnt ca. 4-6 Stunden nach Infarkt zu steigen und kehrt nach 36-48 Stunden wieder zum Ausgangswert zurück. Auch die CK-MB kommt jedoch zu geringen Anteilen im Skelettmuskel vor (Prellwitz et al., 1978, Puleo et al., 1994). Eine Erhöhung der CK auf das doppelte des Ausgangswertes mit gleichzeitiger CK-MB-Erhöhung weist auf einen Herzinfarkt hin, wobei dieser auch bei alleinigem Anstieg der CK-MB vorkommen kann. (Galla et al., 2006). Wie für die Troponine gilt für die CK-MB die neunundneunzigste Perzentile des Normbereichs als Grenzwert (Alpert et al., 2000).

1.4.3. Troponin

Wegen der hohen Spezifität und Sensitivität stehen in der Diagnostik die Troponine im Vordergrund. Nachgewiesen werden die Isomere I und T als Bestandteile des Troponinkomplex, wobei TnT im Vergleich zu TnI auch außerhalb des Herzmuskels vorkommt. Das derzeitige Assay weist jedoch nur die herzspezifische Form von TnT nach. Hingegen sind die TnI Werte auf Grund einer Vielzahl an eingesetzten Tests schlechter vergleichbar (Jaffe et al., 2000). Bei der Abklärung des akuten Koronarsyndroms sind die Troponine von entscheidender Bedeutung, da die EKG Veränderungen sich unspezifisch darstellen oder fehlen können. Die neunundneunzigste Perzentile des Normbereichs gilt als Grenzwert für die Diagnose des akuten Myokardinfarkts, ferner sollte ein Anstieg und/ oder ein Abfall der Konzentration beobachtet werden. cTnT steigt ca. 3-4 Stunden nach Auftreten des Infarkts und bleibt etwa 14 Tage erhöht, abgesehen vom NSTEMI, bei dem die erhöhten Werte nur 48-72 Stunden erhöht sein können (Hamm and e.V., 2009, Alpert et al., 2000). Der Verlauf ist zweigipflig, entsprechend einer frühen Freisetzung aus dem Zytosol und der späten Zerstörung der Aktin- und Myosinfilamente (Katus et al., 1991). Die Entwicklung neuer hochsensitiver Nachweisverfahren erlaubt die schnellere und präzisere Diagnostik, ferner kann an Hand der Werte die Prognose abgeschätzt werden. Neben oben erwähnten Differentialdiagnosen ist beim diagnostischen Einsatz von Troponin speziell auf eventuell beeinträchtigte Nierenfunktion zu achten, die zur Erhöhung des cTnT führen kann.

1.4.4. Einschränkungen in der Diagnostik ischämischer Ereignisse

Auf Grund der Vielzahl an Ursachen für die Freisetzung kardialer Marker ist deren Erhöhung immer in Zusammenhang mit den klinischen Umständen zu beurteilen. Dies gilt insbesondere bei der Überwachung von Patienten, die sich einem operativen oder interventionellem Eingriff am Herzen unterzogen haben (Jaffe et al., 2000). Bei der Diagnostik des perioperativen bzw. perinterventionellem Myokardinfarkts kann wegen des mit dem Eingriff

verbundenen myozytären Schadens der international festgelegte Wert oberhalb der 99. Perzentile als laborchemische Definition des Myokardinfarkts nicht uneingeschränkt angewendet werden (Lehrke et al., 2004).

2. Problemstellung

Wie oben dargestellt, ist die Freisetzung von Biomarkern Ausdruck einer kardialen Schädigung. Die Herausforderung für den Kliniker besteht darin, unter Zusammenschau der Befunde einen Patienten mit therapiebedürftigem kardialen Ereignis zu identifizieren. Dies stellt sich in der Situation nach Intervention am Herzen besonders schwierig dar, da der Eingriff als Gewebsverletzung schon per se zu einer Erhöhung der Biomarker führen kann. Es gilt, einen zusätzlichen ischämiebedingten Anstieg der Biomarker nach dem Eingriff von der rein interventionell bedingten Erhöhung abzugrenzen. Während für die Biomarker nach SAVR und nach PTCA schon der zeitliche Verlauf sowie entscheidende klinische Werte beschrieben wurden, ist die Situation nach TAKI noch nicht untersucht.

Ziel unserer Studie ist daher, das Ausmaß sowie das zeitliche Muster der Biomarkerfreisetzung nach TAKI im Vergleich zur konventionellen OP zu analysieren. Desweiteren sollen die Werte nach dem transarteriellen denen nach dem transapikalen Verfahren gegenübergestellt werden, was der weiteren Charakterisierung dieser beiden Techniken dienen kann. Insbesondere soll der Verlauf der Markerausschüttung bei einzelnen Fällen mit ischämischen Ereignissen in der peri- und postinterventionellen Phase betrachtet werden.

3. Methodik

3.1. Patientenkollektiv

Alle Patienten unterzeichneten eine Einwilligungserklärung. Von 488 Patienten, die sich zwischen dem 26.6.2007 und 7.10.2010 einer TAKI unterzogen hatten, wurden 13 Patienten ausgeschlossen. 6 davon hatten einen Zugang über die Aorta ascendens via Minithorakotomie erhalten. Bei drei Patienten wurde der Eingriff abgebrochen bzw. auf die konventionelle OP umgeschwenkt, ein Patient verstarb intraoperativ und in 3 Fällen kam es postoperativ zu schweren nicht ischämischen Komplikationen.

8 Fälle mit perioperativer Ischämie wurden gesondert untersucht, davon 4 mit transfemorale implantierte Core Valve- und 4 mit transapikal implantierte Edwards Sapien-Prothese.

In der Studiengruppe mit 467 Patienten erhielten 322 einen transarteriellen Zugang über die A.femoralis bzw. A.subclavia, davon 11 mit der Edwards Sapien- und 311 mit der CoreValve-Prothese, 145 erhielten einen transapikalen Zugang, davon 140 mit der Edwards Sapien und 5 mit der CoreValve-Prothese. Die Vergleichsgruppe bestand aus 49 Patienten, bei denen zwischen 10.5.2010 und 28.9.2010 ein operativer Aortenklappenersatz erfolgt war. Ein SAVR-Patient mit besonders schwerem Verlauf wurde einzeln beschrieben.

Die präoperativen Daten der Patienten ohne und mit peri-/postinterventioneller Ischämie sind in Tabelle 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1: Präoperative Charakteristika der Patienten ohne peri-/postinterventionelle Ischämie

Parameter	Transarteriell (n=322)	Transapikal (n=145)	SAVR (n=49)
Alter (Jahre)	80,64±7,1	80,7±6,2	66,34±14,3
Geschlecht weiblich	175/322 (54,3%)	113/145 (77,9%)	17/49 (34,7%)
Euroscore (%)	19,33±12,9	21,26±14,0	5,49±5,2
NYHA-Stadium	3,46±0,5	3,41±0,5	2,73±0,8
Kreatinin (mg/dl)	1,19±0,5	1,19±0,76	1,00±0,3
KHK (n)	169/320 (52,8%)	87/145(60,0%)	9/49 (18,4%)
ohne Intervention (n)	51/320 (15,9%)	23/145(15,9%)	1/49(2%)
Z.n. PTCA/Stent (n)	80/ 320(25%)	39/145(26,9%)	8/49 (16,3%)
Z.n. ACVB (n)	38/320 (11,9%)	25/145(17,2%)	0
Diabetes mellitus (n)	66/269 (22,3%)	34/142 (23,9%)	4/34 (11,8%)
arterieller Hypertonus (n)	185/296 (62,5%)	106/143 (74,1%)	25/34 (73,5%)
pAVK (n)	27/ 296 (9,1%)	24/143(16,8%)	0
Z.n. Apoplex (n)	20/296 (6,8%)	24/143 (16,8%)	1/41 (2,4%)
Vorhofflimmern (n)	92/282 (32,6%)	47/134 (35,1%)	4/18 (22,2%)
LVEF			
>50 (n)	195/322 (60,6%)	104/145(71,7%)	22/27 (81,5%)
35-50 (n)	67/322 (20,8%)	34/145 (23,4%)	3/27 (11,1)
<35 (n)	60/322 (18,6%)	7/145 (4,8%)	2/27 (7,4%)
Mitralregurgitation (n)	5/307 (1,6%)	2/143 (1,4%)	0
COPD (n)	66/320 (20,6%)	27/145 (18,6%)	4/35 (11,4%)
pHTN (n)	73/315 (23,2%)	34/144 (23,6%)	1/35 (2,9%)

ACVB = Aorto-Koronarer Venen-Bypass
 COPD = chronisch-obstruktive Lungenkrankheit
 KHK = koronare Herzkrankheit
 LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction

NYHA = New York Heart Association
 pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit
 pHTN = pulmonale Hypertonie
 PTCA = Perkutane Transluminale Koronarangioplastie

Tabelle 2: Präoperative Charakteristika der Patienten mit peri-/postinterventioneller Ischämie

Nr.	Geschl.	Alter (J.)	NYHA	Euroscore(%)	LVEF	KHK	Comorbidität	Zugang
1	m	85	x	20	>50	ohne Interv.	COPD, pHTN	TF
2	w	79	x	x	>50	keine	DM, NI	TA
3	w	89	x	x	<50	Z.n.PTCA/Stent	pHTN	TA
4	w	91	3	23	>50	ohne Interv.	VHF, COPD	TF
5	w	85	4	11	>50	Z.n.PTCA/Stent	aHTN	TF
6	w	84	3	15,6	>50	keine	aHTN, COPD	TA
7	m	83	3	7	>50	keine	aHTN, VHF	TF
8	m	69	3	8	>50	Z.n.PTCA/Stent	COPD, DM, aHTN	TA

aHTN = arterieller Hypertonus
 COPD = chronisch-obstruktive Lungenkrankheit
 DM = Diabetes Mellitus
 KHK = koronare Herzkrankheit
 LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction

m/w= männlich/weiblich
 NI = Niereninsuffizienz
 NYHA = New York Heart Association
 PTCA = Perkutane transluminale
 Koronarangioplastie

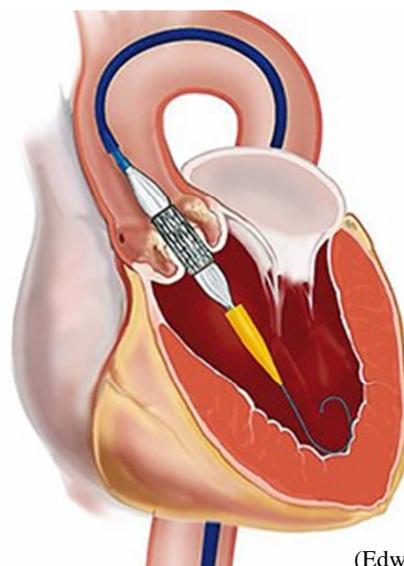
pHTN = pulmonale Hypertonie
 TA = transapikal
 TF = transfemorale
 VHF = Vorhofflimmern

3.2. Patientenauswahl und Eingriffstechnik

Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenstenose, für die der operative Klappenersatz nicht in Frage kam, wurden für TAKI vorgeschlagen. Zur Beurteilung von Aorta und peripheren Gefäßen wurde ein CT von Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt. Entsprechend den oben dargestellten Leitlinien wurde unter Betrachtung der anatomischen Verhältnisse der Zugangsweg sowie der Prothesentyp ausgewählt. Nach der an unserem Haus vorherrschenden Meinung ist der transfemorale Zugang die erste Wahl, bei Kontraindikation kommt die transapikale Technik zum Einsatz.

Implantiert wurden die beiden derzeit zugelassenen Klappensysteme: die Edwards-Sapien Klappe (Edwards Lifesciences Inc., CA, USA), bestehend aus drei Rinderperikardblättern, die einem ballonexpandierbarem Stent aufsitzt, und das CoreValve Revalving System (Medtronic, Irvine, CA, USA) aus drei Schweineperikardblättern in einem selbstentfaltendem Nitinolrahmen. Zur Sicherstellung stabiler hämodynamischer Verhältnisse und zur Vermeidung von Körperbewegungen des Patienten während der Implantation erfolgte der Eingriff in Allgemeinanästhesie.

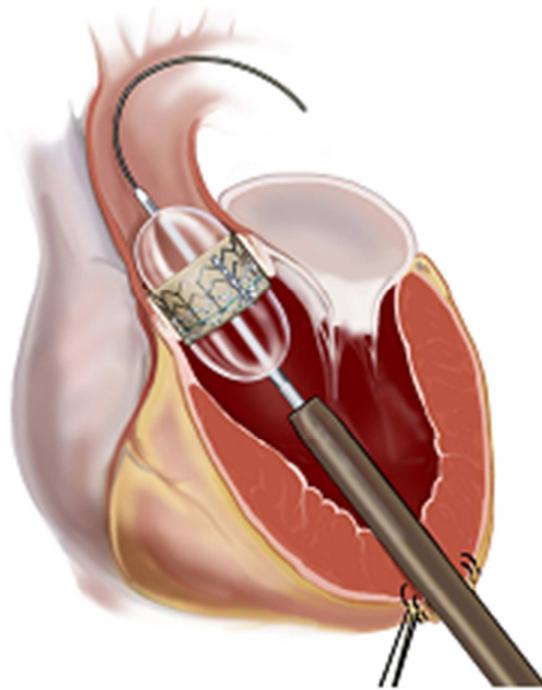
Abbildung 1
Retrograder
Zugang



(EdwardsLifesciences, 2011)

Die transarterielle Implantation wurde mit perkutanem Punktionsverfahren und Verschluss (ProStar XL; Abbott Vascular, Abbott Park, Ill) oder chirurgischer Präparierung der A.femoralis durchgeführt. (Abb. 1) Ein Schrittmacherdraht wurde transvenös plaziert.

Abbildung 2
Antegrader
Zugang



(EdwardsLifesciences, 2011)

Der transapikale Zugang erfolgte über eine linksseitige anterolaterale Minithorakotomie und Perikardiotomie, mit anschließender Identifikation des Apex, Punktion des linken Ventrikels und Positionierung einer Einführungsschleuse. (Abb.2) Es folgte die epikardiale Plazierung eines Schrittmacherdrahtes.

Alle Patienten erhielten eine Ballonvalvuloplastie unter externer Schrittmacherstimulation mit 160-200 Schlägen/Minute. Die Prothese wurde unter fluoroskopischer Kontrolle in den Aortenring eingesetzt. Bei der Edwards Sapien Prothese erfolgte während der Entfaltung die erneute Schrittmacherstimulation. Prothesensitz und Funktion wurden über Angiographie und TEE kontrolliert. Den Patienten mit apikalem Zugang wurde eine Thoraxdrainage gelegt. Anschließend wurden alle Patienten auf die Intensivstation gelegt und nach 2-4 Stunden extubiert.

Bei den Patienten der Vergleichsgruppe wurde in Allgemeinanästhesie unter kardioplegischer Stilllegung des Herzens und Einsatz der extrakorporalen Zirkulation über eine vollständige oder partielle Sternotomie in der bereits beschriebenen Technik die Klappe ersetzt.

3.3. Kriterien für perioperative Ischämie und Untersuchungszeitraum

Als Kriterien für perioperativen Myokardinfarkt werden je nach Autor neu aufgetretene Q-Wellen und/oder Markererhöhungen im postoperativen Verlauf oder innerhalb von 48 h nach der Operation bzw. innerhalb von 24-48h nach PTCA verwendet (Chaitman et al., 1983, Herrmann, 2005)

Bezüglich des Zeitpunkts der Diagnose perioperativer Ischämie wird insbesondere eine TnT-Kontrolle nach 24 h empfohlen (Lehrke et al., 2004). Den Ergebnissen von Eikvar et al folgend ist die eingriffsbedingte Schädigung auch im späteren postoperativen Verlauf noch mit zu berücksichtigen und der Wert an POD 4 von gravierender diagnostischer Bedeutung, da hier die Differenz zwischen den Markerspiegeln der Patienten mit und ohne Ischämie betont hervortritt (Eikvar et al., 1994).

Diesen Empfehlungen sowie den bisherigen Erkenntnissen über die Kinetik Rechnung tragend, verfolgten wir den Markerverlauf der Patienten direkt und wenige Stunden nach Eingriff sowie täglich bis zum POD 5. Die Markerkonzentrationen jeglicher Patienten mit klinisch fassbarem ischämischen Ereignis während und bis zu 5 Tage nach dem Eingriff wurden gesondert beurteilt.

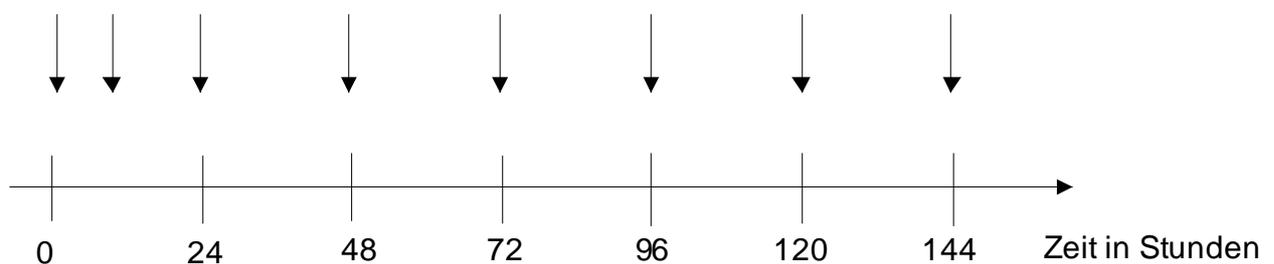


Abbildung 3: Probengewinnung im postoperativen Verlauf. Pfeile indizieren die Zeitpunkte der Blutentnahmen.

3.4. Messung der kardialen Marker

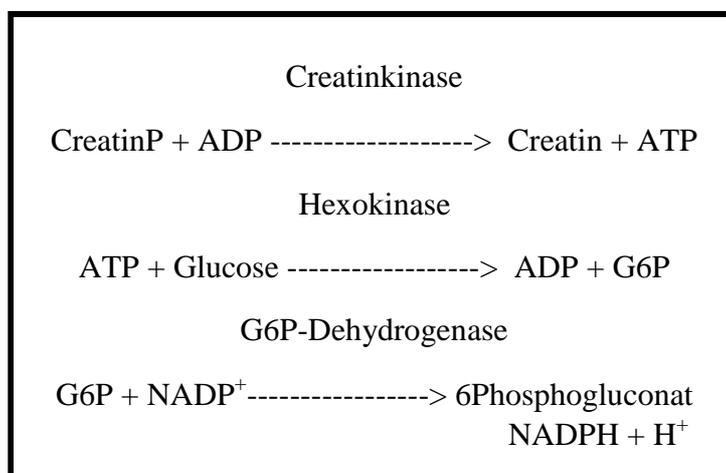
3.4.1. Probengewinnung

Vor, bis zu 2 Stunden und 6-8 Stunden nach dem Eingriff wurden Blutproben in Sammelröhrchen entnommen. Diese wurden bei 2000 RPM für 10 min zentrifugiert und das Serum abgetrennt. Die Zeitpunkte der Blutentnahmen im postoperativen Verlauf sind in Abbildung 3 dargestellt.

3.4.2. CK und CK-MB

Zur quantitativen Bestimmung der katalytischen Aktivität der CK wurde am COBAS INTEGRA 800 Messgerät unter Verwendung von COBAS INTEGRA Flüssigreagenz die katalytische Aktivität der CK im Serum bestimmt. Das international empfohlene Testprinzip beruht auf der von der CK katalysierten Umsetzung von Creatinphosphat zu Creatin. Hierbei entstehendes ATP dient als Cofaktor bei der Phosphorylierung von D-Glucose zu Glucose-6-Phosphat. Bei dessen Oxidation wird wiederum NADP⁺ zu NADPH + H⁺. Dabei ist die Bildungsgeschwindigkeit von NADPH proportional zur katalytischen Aktivität der CK. Diese wird photometrisch durch Messung der Extinktionszunahme bei 340 nm bestimmt. (Abb.4)

Abbildung 4: Aktivitätsbestimmung der CK



(Roche, 2008)

ADP = Adenosin-Diphosphat G6P = Glucose-6-Phosphat
ATP = Adenosin -Triphosphat H⁺ = Wasserstoff
CreatinP = Creatinphosphat NADP = Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat

Die Analytkonzentration wurde von COBAS INTEGRA mit dem Umrechnungsfaktor $U/L \times 0,0167 = \mu\text{kat}/L$ berechnet. Es galt ein Messbereich von 7-2000 U/L, Proben mit höherer Konzentration wurden über die Rerun-Funktion 1:10 verdünnt und die Ergebnisse mit 10 multipliziert (Roche, 2008). Als Referenzwert beim Gesunden galt nach internationalem Konsens von 2005 für Männer eine CK $<190 U/l$, für Frauen $<170 U/l$ (Thomas, 2005).

Zur Bestimmung des Isoenzym CK-MB wurde nach Immuninhibition der CK-M-Untereinheit die Aktivität der CK-B analog zur oben dargestellten Bestimmung der Gesamt-Enzymaktivität ermittelt. Bei diesem Verfahren wird davon ausgegangen, dass die CK-B Aktivität von der CK-MB der Probe stammt, da die CK-BB nur selten im Serum vorkommt. Die Aktivität der CK-B wurde mit 2 multipliziert, um einen ungefähren Wert für die CK-MB zu erhalten. Es galt ein Messbereich von 3-500 U/L, Proben mit höheren Konzentrationen wurden über die Rerun-Funktion bestimmt. Bei Gesamt-CK-Aktivität über 2000 U/L wurde die Probe ebenfalls verdünnt, um eine vollständige Hemmung der CK-M-Untereinheit zu gewährleisten. Als Referenz galt beim Gesunden ein CK-MB-Wert von $<28 U/l$ (Thomas, 2005).

Einschränkungen des Verfahrens können bei Lipämie wegen zu hoher Extinktion auftreten. Falsch positiven Werten durch die Adenylatkinase wurde durch Beifügung von AMP und Ap5A entgegengewirkt. Calciumdobesilat, Hydroxycobalamin, Methyldopa und Cefoxitin können zu falsch niedrigen Enzymaktivitäten führen. Bei Patienten mit Neigung zur Bildung von Makro-CK können im Verhältnis zur Gesamt-CK unplausibel hohe CK-MB Werte gemessen werden, da die Makroformen überwiegend aus CK-B-Untereinheiten zusammengesetzt sind (Roche, 2009).

3.4.3. Troponin

Zur Bestimmung von Troponin T wurde der Elecsys/COBAS Troponin T hs STAT Immunoassay am COBA E 411 eingesetzt. Hierbei werden die Fab-Fragmente von zwei TnT spezifischen monoklonalen Mäuseantikörpern im Sandwichformat verwendet. Diese erkennen Epitope im zentralen Teil des cTnT Moleküls. Der Nachweis beruht auf einem elektrochemischen Lumineszenzimmunoassay unter Benutzung eines Tris(bipyridyl)-ruthenium (II)-Komplex als Marker. (Erler K.) Der Messbereich liegt hier bei 3-10000ng/L. Proben mit cTnT oberhalb des Messbereichs wurden verdünnt und das Ergebnis mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert. Der obere Referenzwert (99.Perzentile) lag laut einer Studie mit 533 gesunden Probanden bei 14 ng/L. (Roche, 2010)

Der Test weist keine signifikante Kreuzreaktion zu h-Skelettmuskel TnT oder h-Skelettmuskel TnI auf. Störungen durch Antikörper gegen analytspezifische Antikörper, Streptavidin und Ruthenium wurden durch entsprechende Testanordnungen minimiert.

Berechnet mit der bereits beschriebenen Definition des akuten Myokardinfarkts gemäß der internationalen Konsensus-Konferenz liegt die Sensitivität des Tests bei 100%, bei einer Spezifität von 75% (Roche, 2010). Entsprechend neuester Daten kann mit cTnT hs über der 99.Perzentile ein signifikant höherer Anteil von Patienten mit NSTEMI bereits bei Aufnahme identifiziert werden, als mit dem bisherigen TnT Test. TnT hs zeigte desweiteren ein kürzeres Intervall bis zur Diagnosestellung (Giannitsis et al., 2010). Dieses hochsensitive Verfahren wurde folglich im Einklang mit den Empfehlungen der ESC-ACCF-AHA-WHO-Leitlinien zur Diagnosestellung des AMI verwendet.

3.5. Datenaufzeichnung und statistische Analyse

Die demographischen, prä- und postoperativen Daten der Patienten wurden in einer computergestützten Datenbank festgehalten. Die elektronischen Patientenakten wurden im Hinblick auf die kardialen Marker vor, zwei und 8 Stunden nach dem Eingriff und an den ersten 5 postoperativen Tagen durchgesehen und die Werte in die Datenbank übertragen.

Die statistischen Analysen wurden mit PASW Statistics 18 (SPSS Inc.) durchgeführt. Deskriptive Daten wurden für kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung und für kategoriale Variablen als relative Häufigkeiten angegeben. Zur Berechnung von signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen wurde für kontinuierliche der T-Test, für kategoriale Variablen der Fisher-Test eingesetzt. Nicht normalverteilte kontinuierliche Daten wurden als Median, 1. und 3. Quartile sowie Minimum und Maximum dargestellt und der Mann-Whitney-Test zur Herausarbeitung signifikanter Unterschiede angewendet. Fehlende Werte wurden Variable für Variable ausgeschlossen. Mit Hilfe der multiplen linearen Regression wurde die Assoziation zwischen einer stetigen Zielvariablen und mehreren erklärenden Variablen untersucht, wobei nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen logarithmiert wurden (Bender et al., 2007).

Zur Erstellung kombinierter Liniendiagramme kam zusätzlich R zum Einsatz (R.D.C.Team/online, 2010).

4. Ergebnisse

4.1. Ausgangswerte und Einfluss präoperativer Faktoren

Die Ausgangswerte der CK waren in der TAKI-Gruppe signifikant niedriger als in der SAVR-Gruppe ($X_{Med}=62,7U/L$ [40,8; 96,7] und $X_{Med}=91,7$ [63,6; 123]. Die CK-MB lag bei den TAKI-Patienten signifikant höher als bei den SAVR-Patienten ($p<0,05$). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen Werten von TnT festgestellt.

Bei der transarteriellen und transapikalen Gruppe lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ausgangswerten von CK, CK-MB und TnT vor ($p>0,05$).

Der Vergleich zwischen den Studiengruppen adjustiert nach Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen ergab signifikante Unterschiede der maximalen Markerwerte ($p<0,05$).

Die Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der präoperativen Faktoren sind in Tabelle 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3: präoperative Charakteristika - TAKI vs. SAVR

Parameter	TAKI (n=467)	SAVR (n=49)	p-Wert
Alter (Jahre)	80,7±6,9	66,34±14,3	0,000
Geschlecht weiblich	288/467(62%)	17/49 (34,7%)	0,000
Euroscore (%)	19,96±13,3	5,49±5,2	0,000
NYHA-Stadium	3,44±0,5	2,73±0,8	0,000
Kreatinin (mg/dl)	1,19±0,76	1,00±0,3	0,073
KHK (n)	256/465(55%)	9/49 (18,4%)	0,000
ohne Intervention (n)	74/465(15,9%)	1/49(2%)	0,005
Z.n. PTCA/Stent (n)	119/465(25,6%)	8/49 (16,3%)	0,168
Z.n. ACVB (n)	63/465(13,5%)	0	0,002
Diabetes mellitus (n)	100/438 (22,8%)	4/34 (11,8%)	0,195
arterieller Hypertonus (n)	291/439 (66,3%)	25/34 (73,5%)	0,453
pAVK (n)	51/439(11,6%)	0	0,015
Z.n. Apoplex (n)	44/439 (16,8%)	1/41 (2,4%)	0,159
Vorhofflimmern (n)	139/416 (33,4%)	4/18 (22,2%)	0,445
LVEF			
>50 (n)	299/467(64%)	22/27 (81,5%)	0,095
35-50 (n)	101/467(21,6%)	3/27 (11,1)	0,233
<35 (n)	67/467 (14,3%)	2/27 (7,4%)	0,404
Mitralregurgitation (n)	7/450(1,6%)	0	1,000
COPD (n)	93/465 (20%)	4/35 (11,4%)	0,271
pHTN (n)	107/459 (23,3%)	1/35 (2,9%)	0,002

ACVB = Aorto-Koronarer Venen-Bypass
 COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
 KHK = koronare Herzkrankheit
 LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction

NYHA = New York Heart Association
 pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit
 pHTN = pulmonale Hypertonie
 PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie

Tabelle 4: Präoperative Charakteristika – transarteriell vs. transapikal

Parameter	Transarteriell (n=322)	Transapikal (n=145)	p-Wert
Alter (Jahre)	80,64±7,1	80,7±6,2	0,929
Geschlecht weiblich	175/322 (54,3%)	113/145 (77,9%)	0,000
Euroscore (%)	19,33±12,9	21,26±14,0	0,862
NYHA-Stadium	3,46±0,5	3,41±0,5	0,348
Kreatinin (mg/dl)	1,19±0,5	1,19±0,76	0,987
KHK (n)	169/320 (52,8%)	87/145(60,0%)	0,160
ohne Intervention (n)	51/320 (15,9%)	23/145(15,9%)	1,000
Z.n. PTCA/Stent (n)	80/ 320(25%)	39/145(26,9%)	0,731
Z.n. ACVB (n)	38/320 (11,9%)	25/145(17,2%)	0,143
Diabetes mellitus (n)	66/269 (22,3%)	34/142 (23,9%)	0,716
arterieller Hypertonus (n)	185/296 (62,5%)	106/143 (74,1%)	0,018
pAVK (n)	27/ 296 (9,1%)	24/143(16,8%)	0,025
Z.n. Stroke (n)	20/296 (6,8%)	24/143 (16,8%)	0,002
Vorhofflimmern (n)	92/282 (32,6%)	47/134 (35,1%)	0,657
LVEF			
>50 (n)	195/322 (60,6%)	104/145(71,7%)	0,022
35-50 (n)	67/322 (20,8%)	34/145 (23,4%)	0,545
<35 (n)	60/322 (18,6%)	7/145 (4,8%)	0,000
Mitrale Regurgitation (n)	5/307 (1,6%)	2/143 (1,4%)	1,000
COPD (n)	66/320 (20,6%)	27/145 (18,6%)	0,708
pHTN (n)	73/315 (23,2%)	34/144 (23,6%)	0,906

ACVB = Aorto-Koronarer Venen-Bypass
 COPD = chronisch-obstruktive Lungenkrankheit
 KHK = koronare Herzkrankheit
 LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction

NYHA = New York Heart Association
 pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit
 pHTN = pulmonale Hypertonie
 PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie

4.2. Markerverlauf nach TAKI versus SAVR

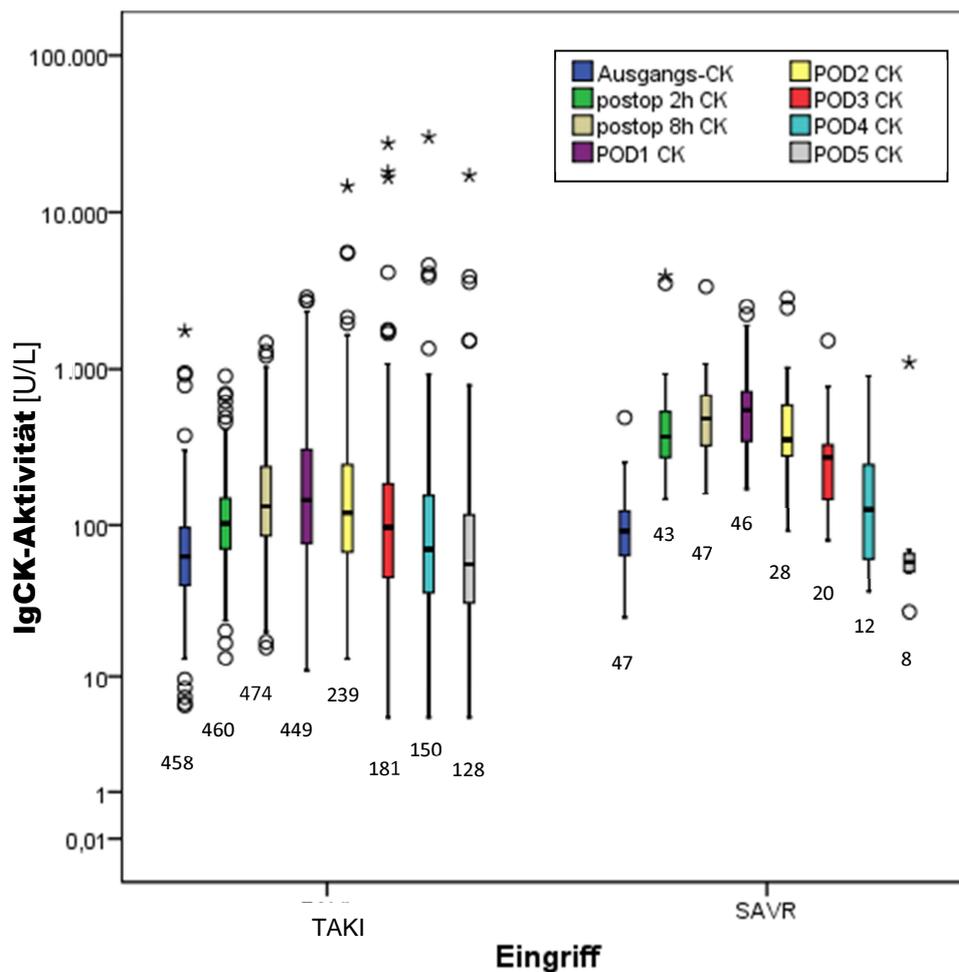
Der postoperative CK-Anstieg fiel nach TAKI mit 60% nach 2h und weiteren 30% nach 8h deutlich träger aus als in der SAVR Gruppe, bei der bereits nach 2h ein Anstieg auf das 4fache der Ausgangskonzentration erfolgte. Die TAKI-Gruppe erreichte damit signifikant niedrigere 2h-Werte ($X_{Med}=103 \text{ U/L}$ [70,3; 149,8] vs. $X_{Med}=370 \text{ U/L}$ [266; 538]; $p<0,05$).

Das Maximum nach 24h ($X_{Med}=145 \text{ U/L}$ [76; 308]) lag ebenfalls signifikant niedriger als der Wert nach SAVR zum gleichen Zeitpunkt ($p<0,05$).

Am 4. und 5.Tag zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr, am 5. Tag wurde in beiden Gruppen der Ausgangsbereich wieder erreicht.

Diagramm 1: CK nach TAKI vs. SAVR

Horizontale Linien entsprechen dem logarithmierten Median, die Boxenenden den 25%- und 75%- Quartilen, vertikale Linien dem Minimum und Maximum des Median. Sterne und Kreise stellen Abweichungen um das bis zu 1,5 bzw. 3fache der Boxenlänge dar. Ziffern unter den Boxen sind die Fallzahlen n.

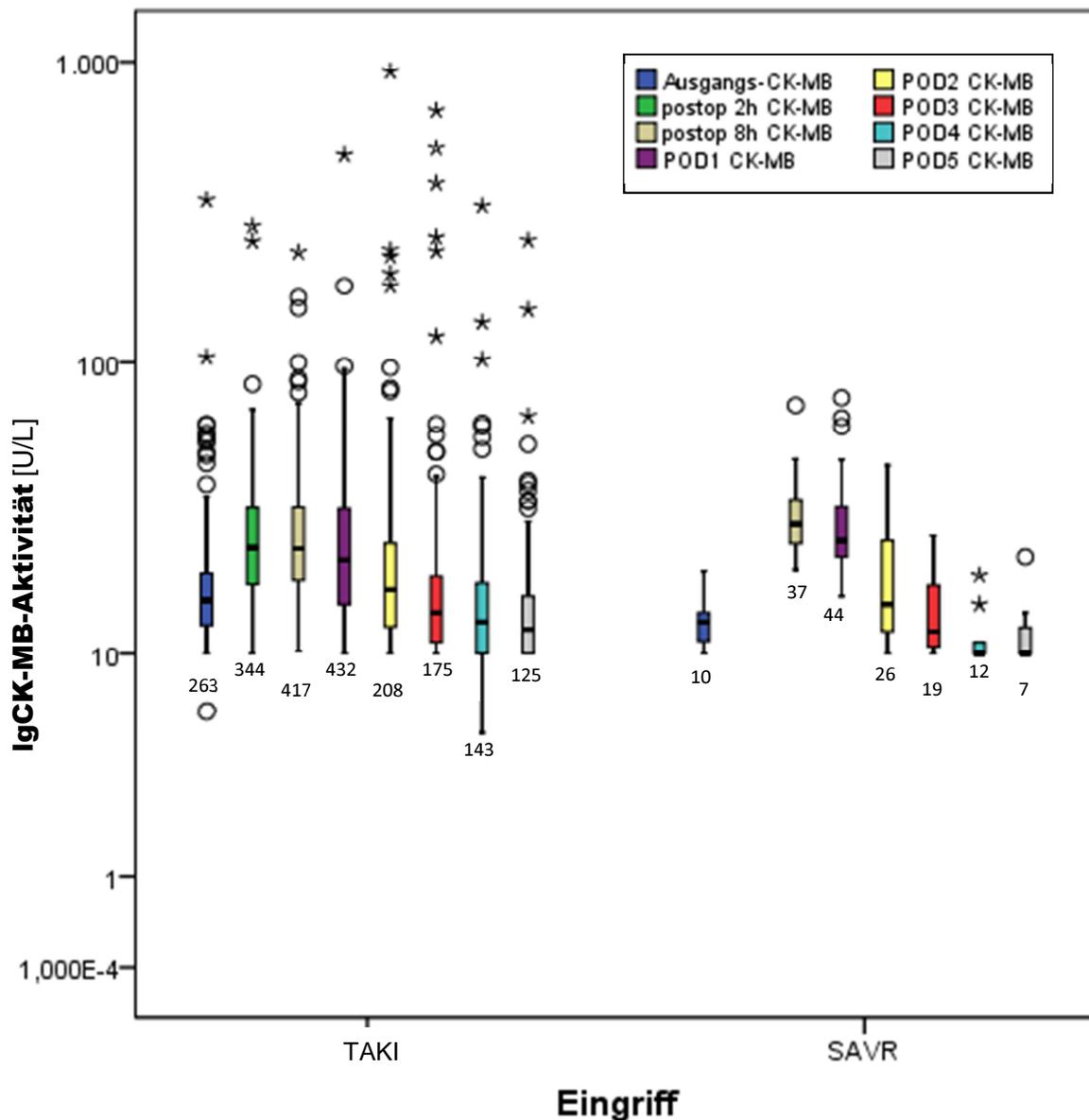


Ein früher Anstieg der CK-MB zeigte sich bei beiden Gruppen in den Stunden nach dem Eingriff, mit signifikant niedrigerem 8h-Wert in der TAKI-Gruppe als in der SAVR-Gruppe ($X_{Med}=23,5\text{U/L}$ [18,2; 32,3] vs. $X_{Med}=28,4\text{ U/L}$ [24,4; 34,5]; $p<0,05$).

Ab PO-Tag 2 sank der Wert in beiden Populationen wieder ab, ohne dass sich signifikante Unterschiede zeigten.

Diagramm 2: CK-MB nach TAKI vs. SAVR

Horizontale Linien entsprechen dem logarithmierten Median, die Boxenenden den 25%- und 75%-Quartilen, vertikale Linien dem Minimum und Maximum des Median. Sterne und Kreise stellen Abweichungen um das bis zu 1,5 bzw. 3fache der Boxenlänge dar. Ziffern unter den Boxen sind die Fallzahlen n.

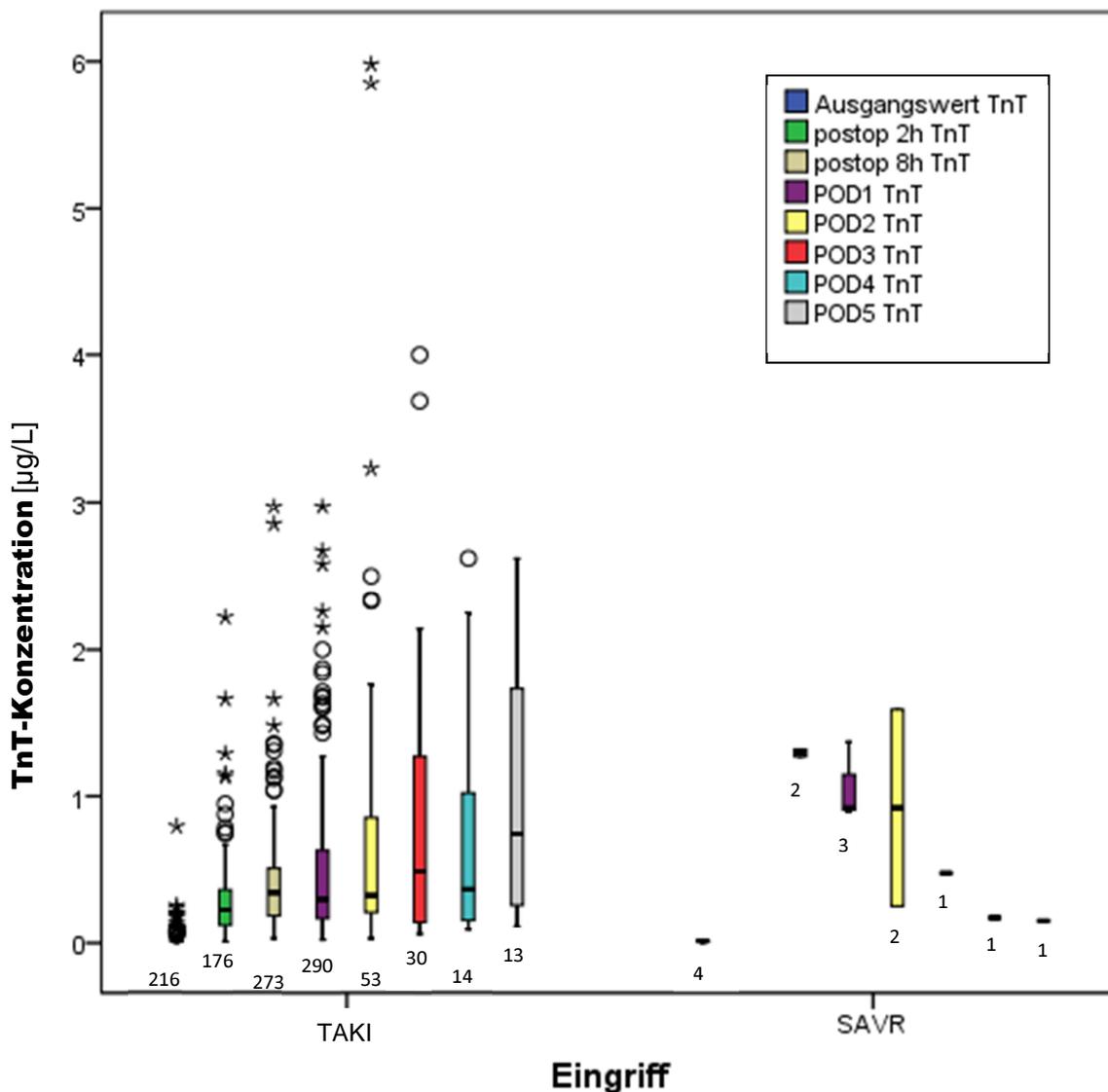


In der TAKI Gruppe stieg der TnT-Wert langsamer mit signifikant niedrigeren 8 und 24h- Werten als in der SAVR-Gruppe ($p < 0,05$) und Erreichen eines Peaks am PO-TAG 3 ($X_{Med} = 0,489 \mu\text{g/L}$ [0,144; 1,277]). Nach einem Abfall am 4. Tag kam es am 5. Tag zu einem zweiten Peak mit Erreichen des Maximalwertes ($X_{Med} = 0,748 \mu\text{g/L}$ [0,208; 1,95]).

In der Vergleichsgruppe wurde bereits 8h postoperativ ein erster Peak beobachtet und am 2.Tag das Maximum ($X_{Med} = 1,295 \mu\text{g/L}$ und $X_{Med} = 0,922 \mu\text{g/L}$, $n = 2$), mit anschließendem Abfall des Werts an den Tagen 3-5.

Diagramm 3: TnT nach TAKI vs. SAVR

Horizontale Linien entsprechen dem Median, die Boxenenden den 25%- und 75%- Quartilen, vertikale Linien dem Minimum und Maximum des Median. Sterne und Kreise stellen Abweichungen um das bis zu 1,5 bzw. 3fache der Boxenlänge dar. Ziffern unter den Boxen sind die Fallzahlen n.



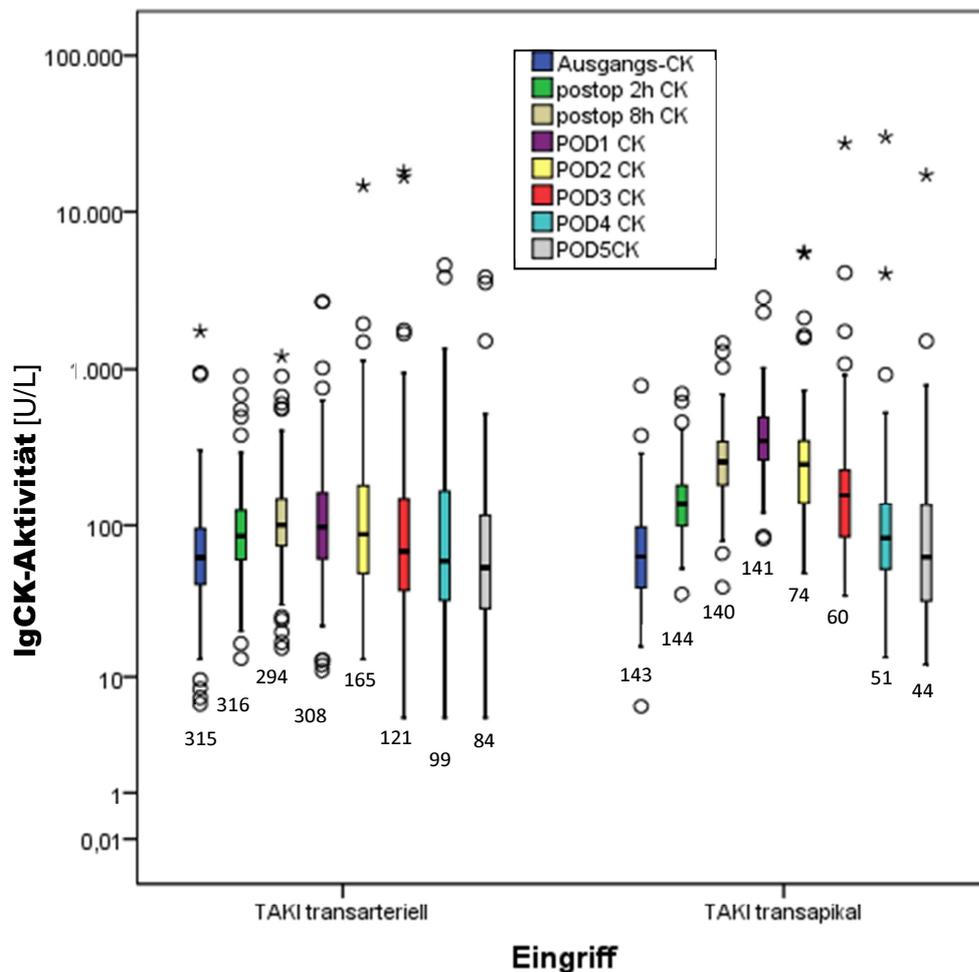
4.3. Markerverlauf transarteriell versus transapikal

In der transapikalen Gruppe kam es bereits 2h postoperativ mit einer 100% Erhöhung zu einem deutlich früheren und steileren Anstieg der CK als in der transarteriellen Gruppe, die erst nach 8h eine Konzentrationszunahme um nur 60% des Ausgangswerts zeigte.

Die Werte direkt postoperativ sowie das Maximum nach 24h ($X_{Med}=348$ U/L [263,5; 488]) lagen bei den Patienten mit transapikalem Zugang signifikant höher als nach retrograder Technik zum gleichen Zeitpunkt ($p<0,05$). Bis zum 5.Tag wurde in beiden Gruppen wieder der Ausgangsbereich erreicht und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr.

Diagramm 4: CK transarteriell vs. transapikal

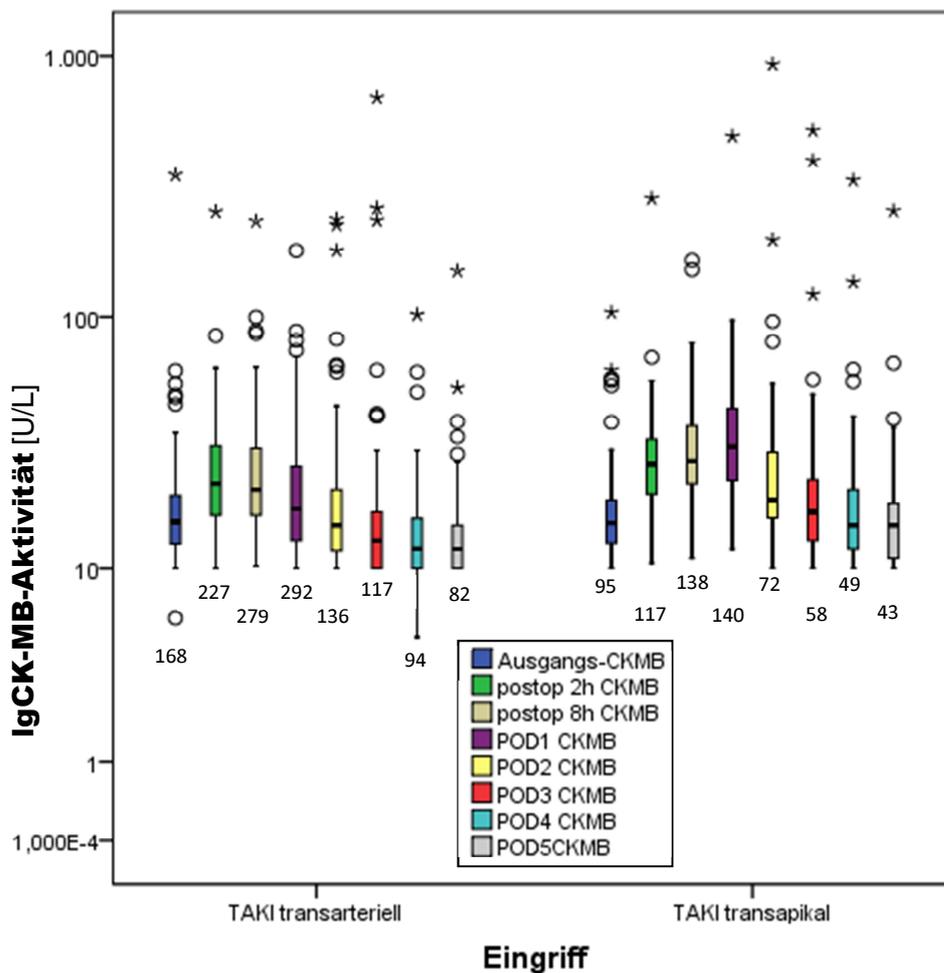
Horizontale Linien entsprechen dem logarithmierten Median, die Boxenenden den 25%- und 75%- Quartilen, vertikale Linien dem Minimum und Maximum des Median. Sterne und Kreise stellen Abweichungen um das bis zu 1,5 bzw. 3fache der Boxenlänge dar. Ziffern unter den Boxen sind die Fallzahlen n.



Was das Isoenzym MB betrifft, so wurde in beiden Gruppen ein steiler Anstieg direkt postoperativ beobachtet. Die transarterielle Gruppe erreicht 2h postoperativ ihr Maximum ($X_{Med}=22,2$ U/L [16,5; 31,4]), der Wert lag ebenso wie an den postoperativen Tagen signifikant niedriger als in der transapikalen Gruppe ($p<0,05$). In der transapikalen Gruppe kam es am 1.Tag zum Maximum, womit ein signifikant höherer Wert erreicht wurde als nach SAVR zu diesem Zeitpunkt ($X_{Med}=31$ U/L [22,8; 44]; $p<0,05$).

Diagramm 5: CK-MB transarteriell vs. transapikal:

Horizontale Linien entsprechen dem logarithmierten Median, die Boxenenden den 25%- und 75%-Quartilen, vertikale Linien dem Minimum und Maximum des Median. Sterne und Kreise stellen Abweichungen um das bis zu 1,5 bzw. 3fache der Boxenlänge dar. Ziffern unter den Boxen sind die Fallzahlen n.



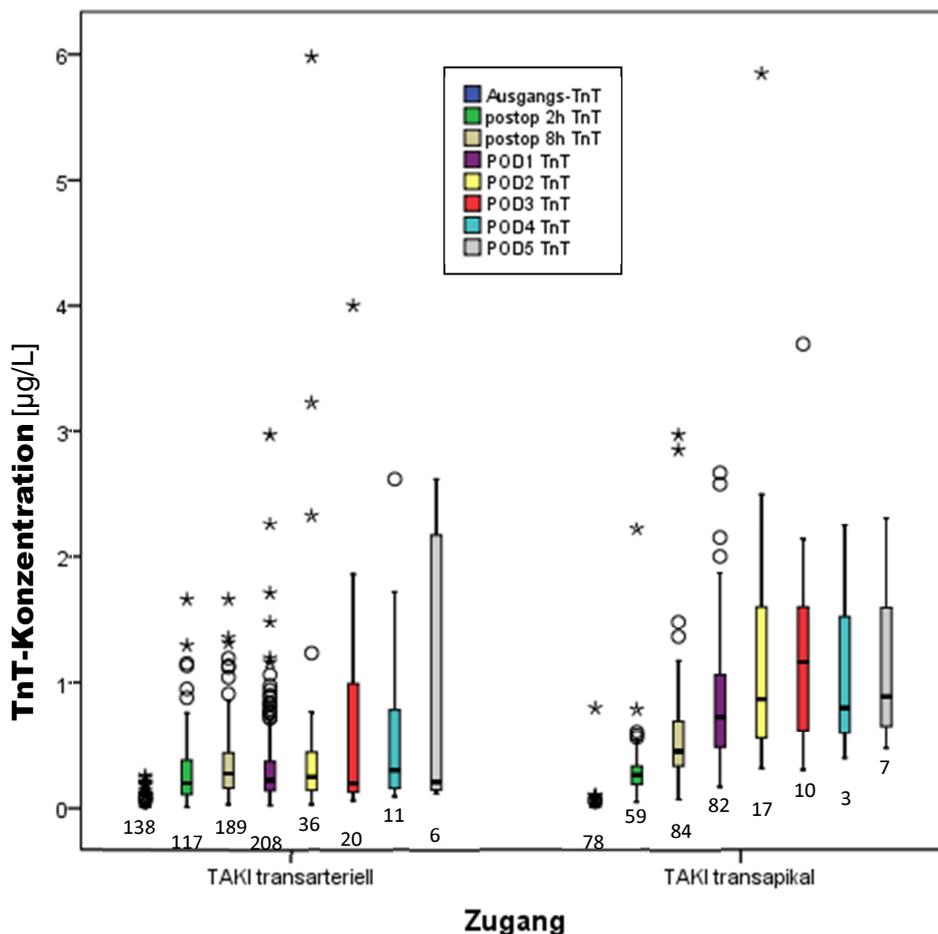
Sowohl in der transarteriellen als auch in der transapikalen Gruppe war das Troponin 8h postoperativ angestiegen ($X_{Med}=0,276 \mu\text{g/L}$ [0,160; 0,440] vs. $X_{Med}=0,45 \mu\text{g/L}$ [0,333; 0,702]), mit signifikant höherem Wert in der transapikalen Gruppe ($p<0,05$).

In der transarteriellen Gruppe kam es am PO-Tag 4 zum Maximalwert ($X_{Med}=0,301 \mu\text{g/L}$ [0,158; 1,02]) und anschließendem Abfall der Werte.

In der transapikalen Gruppe wurde bereits an Tag 3 der erste deutliche Gipfel mit signifikant höherem Wert als in der transarteriellen Gruppe ($p<0,05$) und somit Erreichen eines früheren Maximums beobachtet ($X_{Med}=1,16 \mu\text{g/L}$ [0,582; 1,735]). Nach einem Abfall kam es an Tag 5 zu einem zweiten, niedrigeren Gipfel ($X_{Med}=0,889 \mu\text{g/L}$ [0,563; 1,730]).

Diagramm 6: TnT transarteriell vs. transapikal

Horizontale Linien entsprechen dem Median, die Boxenenden den 25%- und 75%- Quartilen, vertikale Linien dem Minimum und Maximum des Median. Sterne und Kreise stellen Abweichungen um das bis zu 1,5 bzw. 3fache der Boxenlänge dar. Ziffern unter den Boxen sind die Fallzahlen n.



4.4. TAKI-Patienten mit Ischämie

4.4.1. Intraoperative Koronarverlegung

In vier Fällen kam es zur intraoperativen Koronarverlegung. Die intra- und postoperativen Charakteristika dieser Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Intra- und postoperative Charakteristika der Patienten mit intraoperativer Koronarverlegung

Nr.	Geschl.	Zugang	Ursache	Vorgehen	Verlauf
1	m	TF	Verlegung durch Kalk	POD1 Herzkatheter , Ersatz durch Bioprothese und IABP	tägl. Dialyse, neue Leberinsuffizienz
2	w	TA	LCA-Einengung durch Kalk	notfallmäßige PTCA/Stent, IABP	Re-OP bei LE u. Leberblutung direkt postop., POD1 Dialyse, POD3 Tod infolge Asystolie
3	w	TA	LAD-Verlegung durch Kalk mit Ventrikelperforation	notfallmäßige ACVB und Ventrikelübernähung	POD 4 passagerer SM u.Kardioversionsversuch bei bradykard.VHF, EK
4	w	TF	Stentdislokation	Prothesenvorschub nach kranial, Implantation einer weiteren Katheterklappe	EK , POD 5 SM bei intermitt. AV-Block III

ACVB=aortokoronarer Venenbypass
 EK = Erythrozytenkonzentrat
 IABP = intraaortale Ballonpumpe
 LE = Lungenembolie

LCA= Hauptstamm der linken Koronararterie
 LAD = vorderer absteigender Ast der linken Koronararterie

m/w = männlich/weiblich
 POD = postoperativer Tag
 SM = Schrittmacher
 TA/TF = transapikal/transfemoral

Die Patienten mit intraoperativer Koronarverlegung zeigten höhere maximale Markerkonzentrationen ($X_{\text{MedCK}}=3760$ vs. 145 U/L, $X_{\text{MedCK-MB}}=474$ vs. 23,5 U/L, $X_{\text{MedTnT}}=24,9$ vs. 0,748 $\mu\text{g/L}$), die früher erreicht wurden als bei Patienten ohne Ischämie (CK-MB nach 2h vs 8h, CK nach 8h vs 24h). Der Markerverlauf ist in Diagramm 7-10 dargestellt.

Diagramm 7: Patient 1

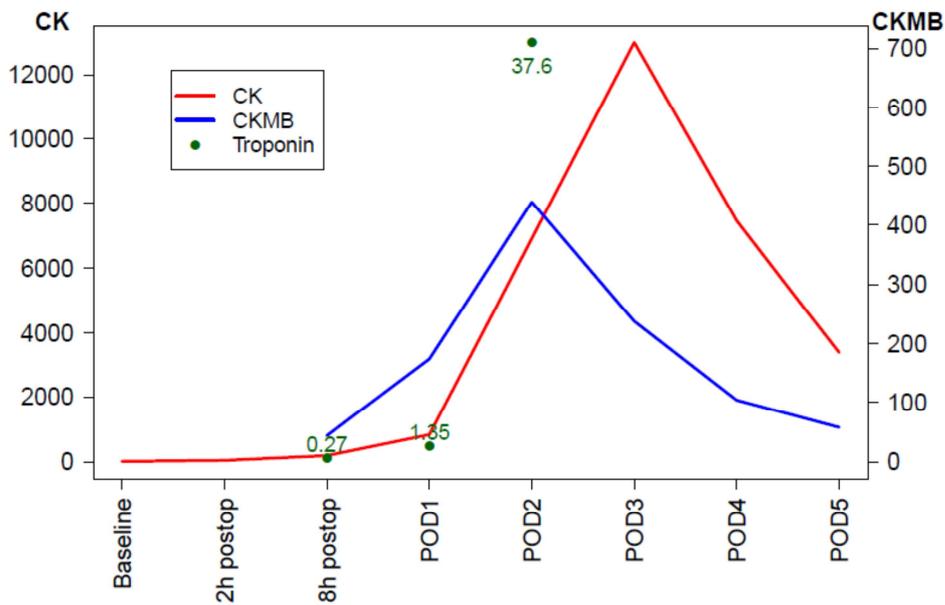


Diagramm 8: Patient 2

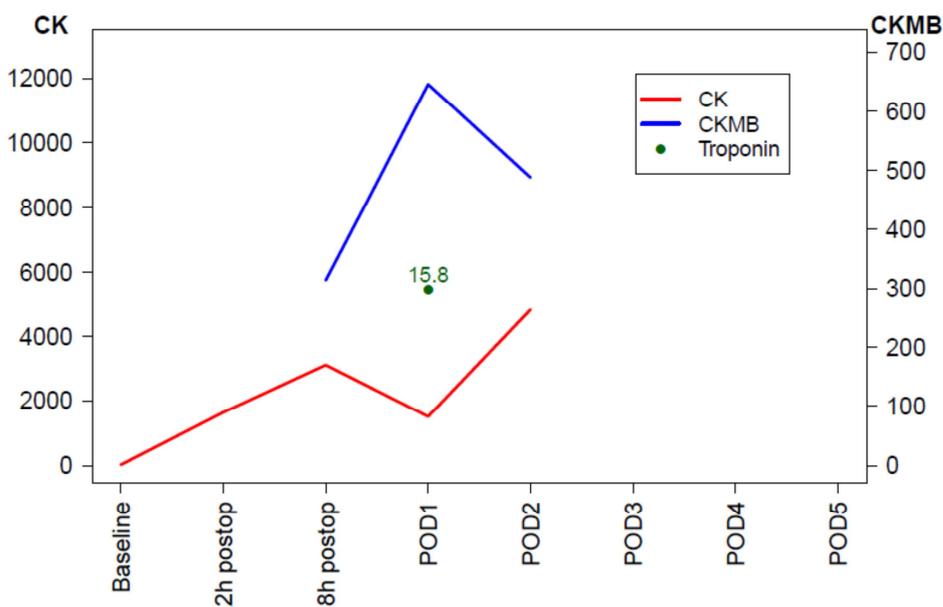


Diagramm 9: Patient 3

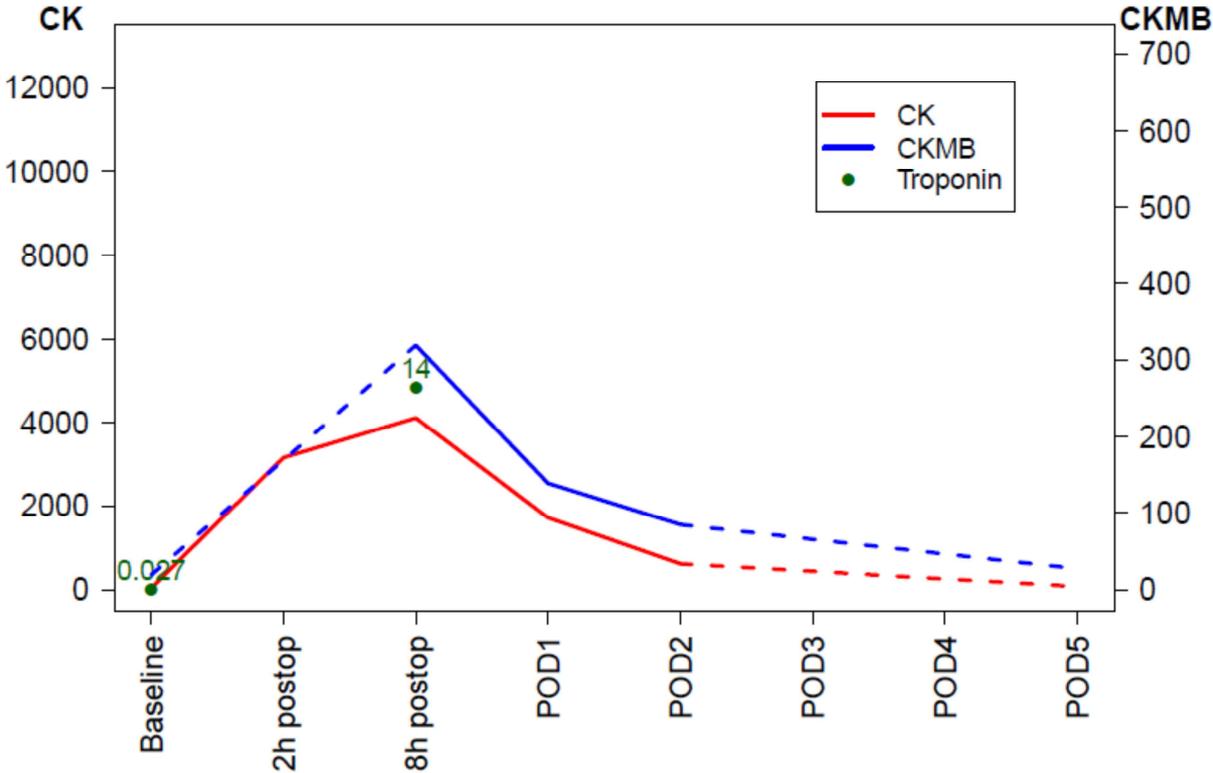
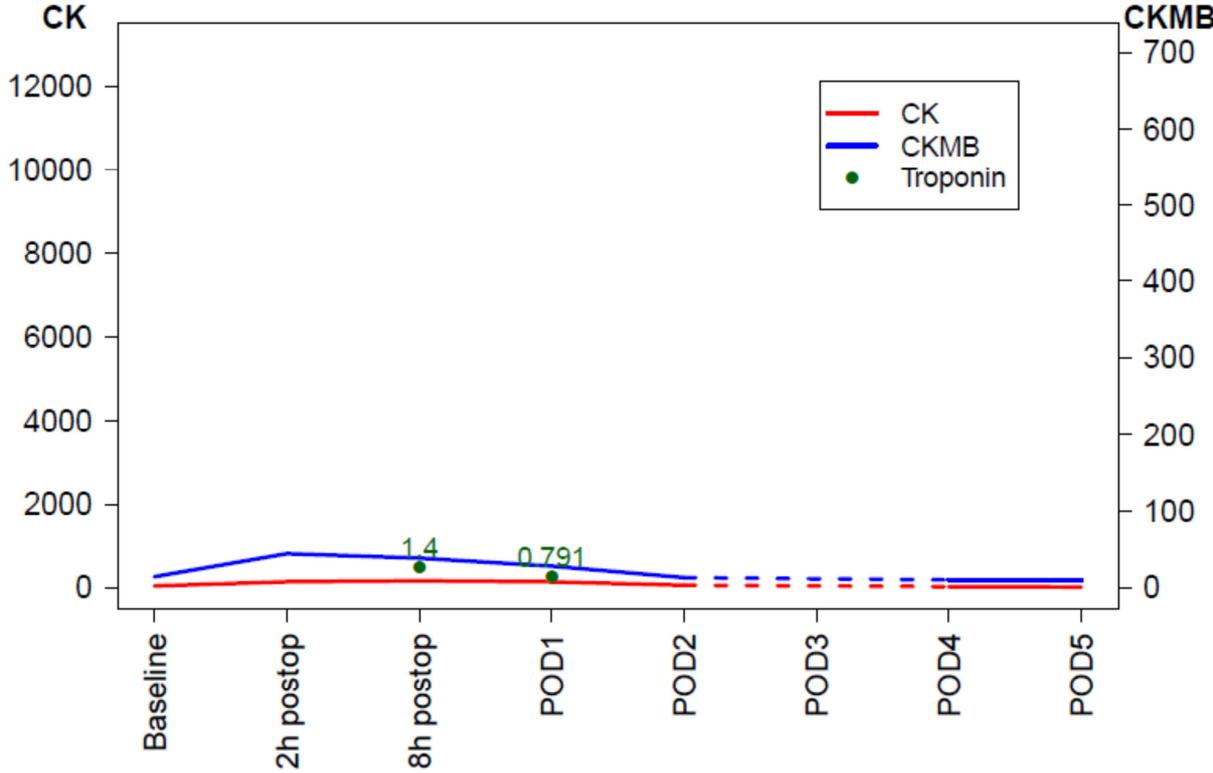


Diagramm 10: Patient 4



4.4.2. Ischämie nach abgeschlossenem Eingriff

In drei Fällen kam es zu einem ischämischen Ereignis nach abgeschlossenem Eingriff. Die intra- und postoperativen Charakteristika dieser Patienten sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Intra- und postoperative Charakteristika der Patienten mit Ischämie nach abgeschlossenem Eingriff

Nr.	Geschl.	Zugang	Ursache	Zeit	Vorgehen	Verlauf
5	w	TF	RCA-Verschluss durch Thrombus	direkt postop	PTCA/Stent	kreislaufstabil unter low dose Katecholaminen
6	w	TA	distaler LAD-Verschluss durch Thrombosierung	POD5	Herzkatheter	POD2 kard. Dekompensation bei VHF, POD3/4 3mal. elektr. Kardioversion u. Dialyse bei ↓ Ausscheidung
7	m	TF	Innenschicht-ischämie bei Regurgitation	postop	intraop. Nachdilatation, POD2 Valve-in-Valve	nach 2. Eingriff kreislaufstabil unter high dose Katecholaminen

LAD=vorderer absteigender Ast der linken Koronararterie
 m/w = männlich/weiblich
 POD = postoperativer Tag
 postop = postoperativ

PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie
 RCA = rechte Koronararterie
 TA/TF = transapikal/transfemoral
 VHF = Vorhofflimmern

Die Markerverläufe der Patienten mit Ischämie nach abgeschlossenem Eingriff sind in Diagramm 11-13 dargestellt. Alle 3 Patienten wiesen zusätzliche Gipfel auf, die mit dem vermuteten Zeitpunkt des Ereignisses (Pfeile) korrelierten.

Diagramm 11: Patient 5

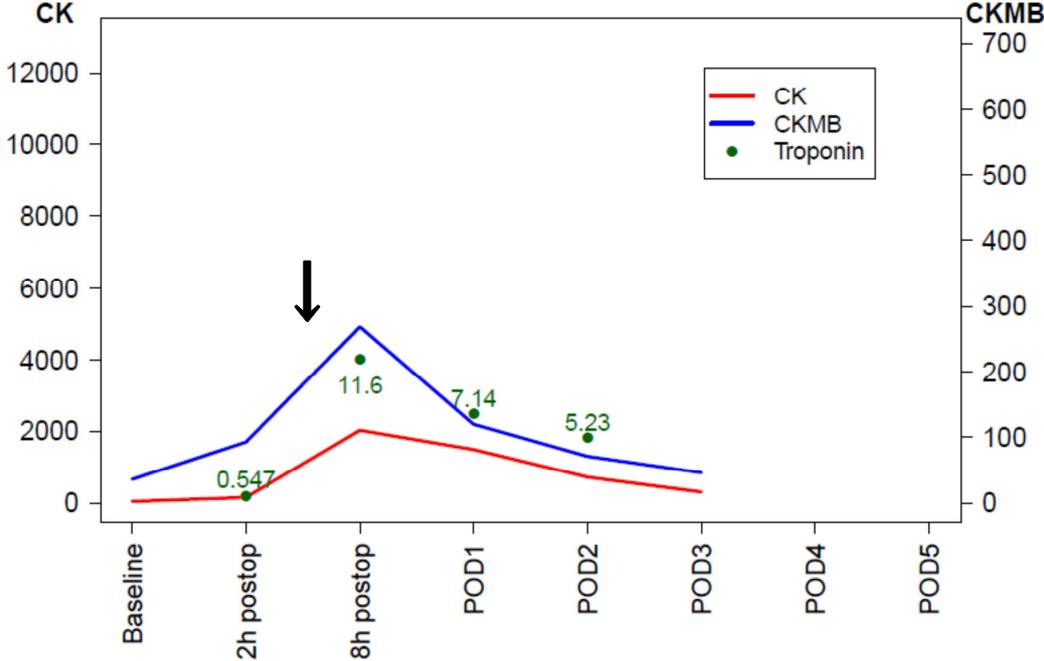


Diagramm 12: Patient 6

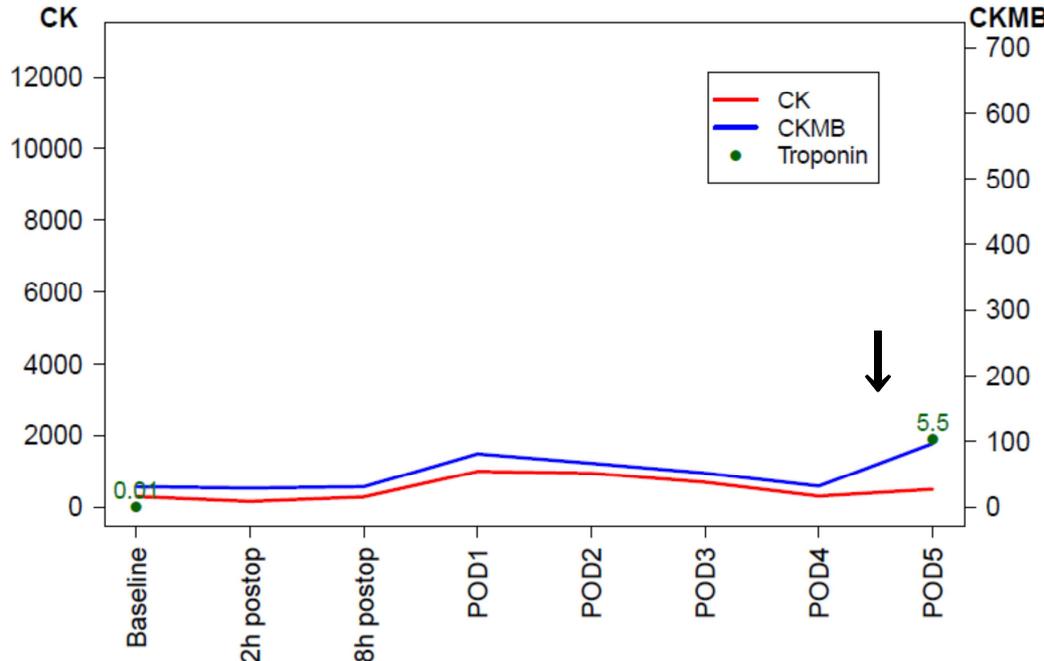
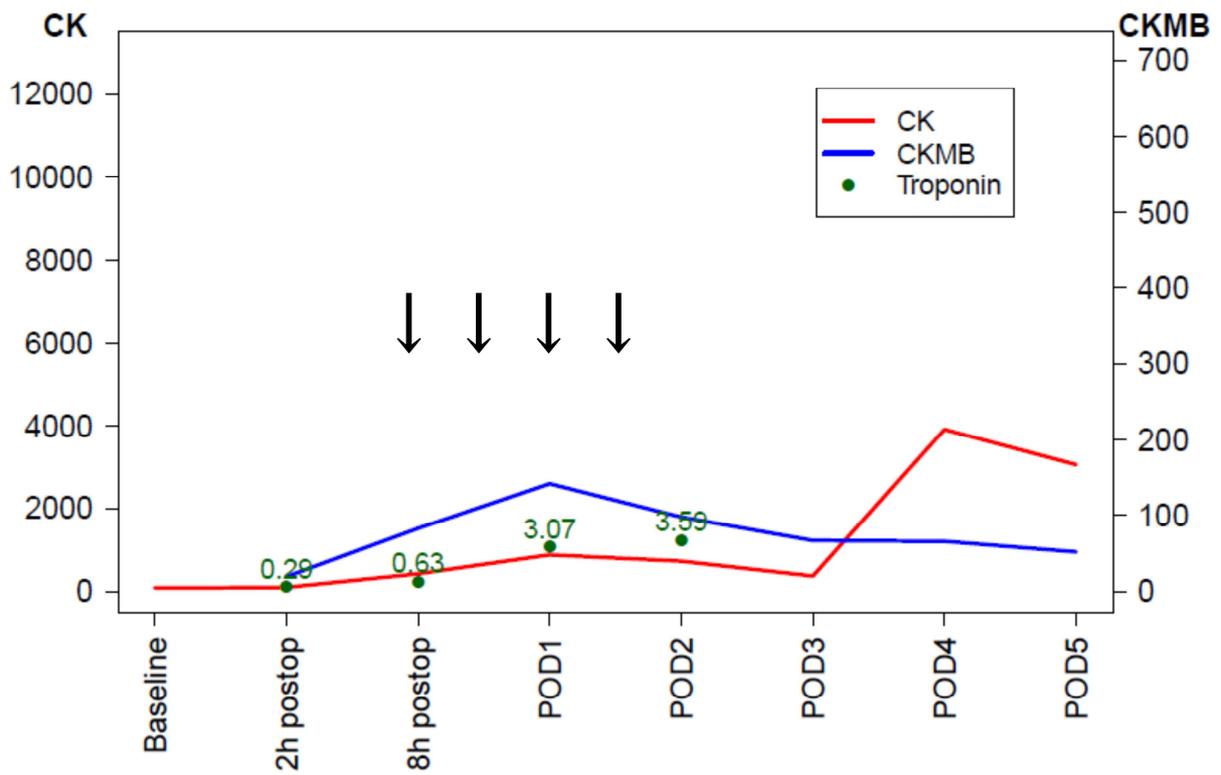
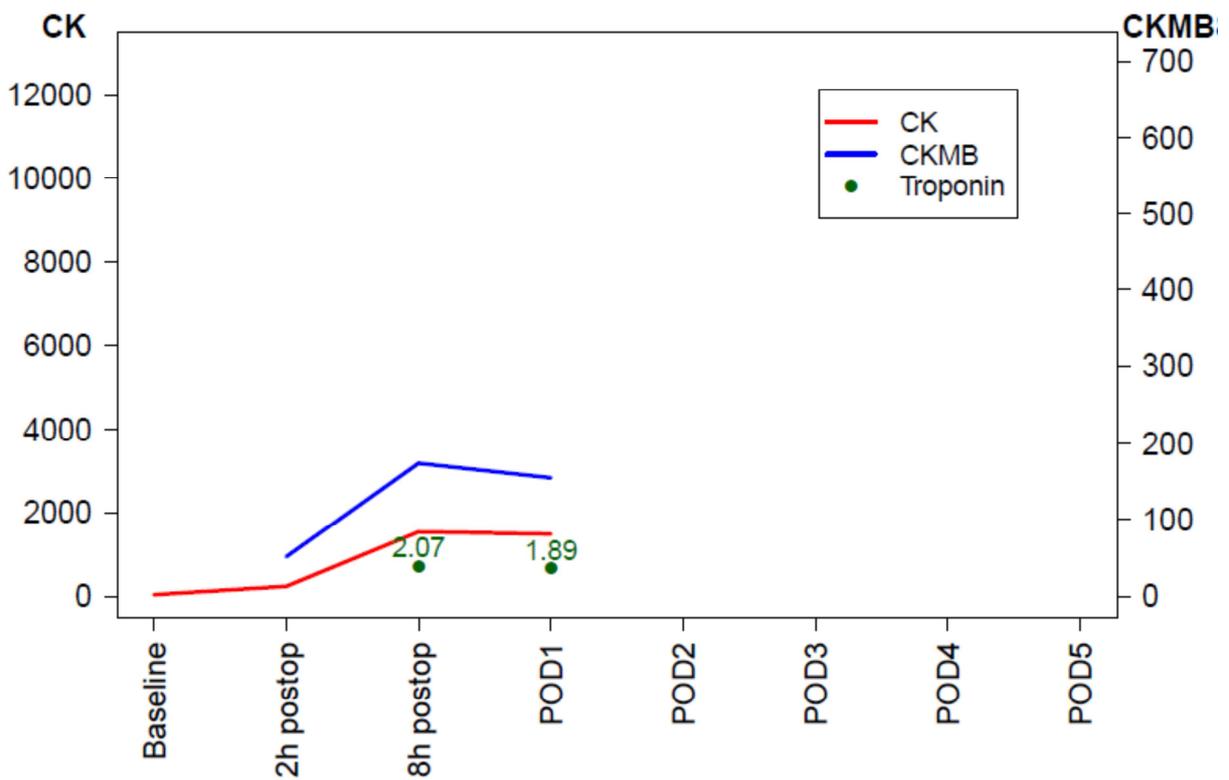


Diagramm 13: Patient 7



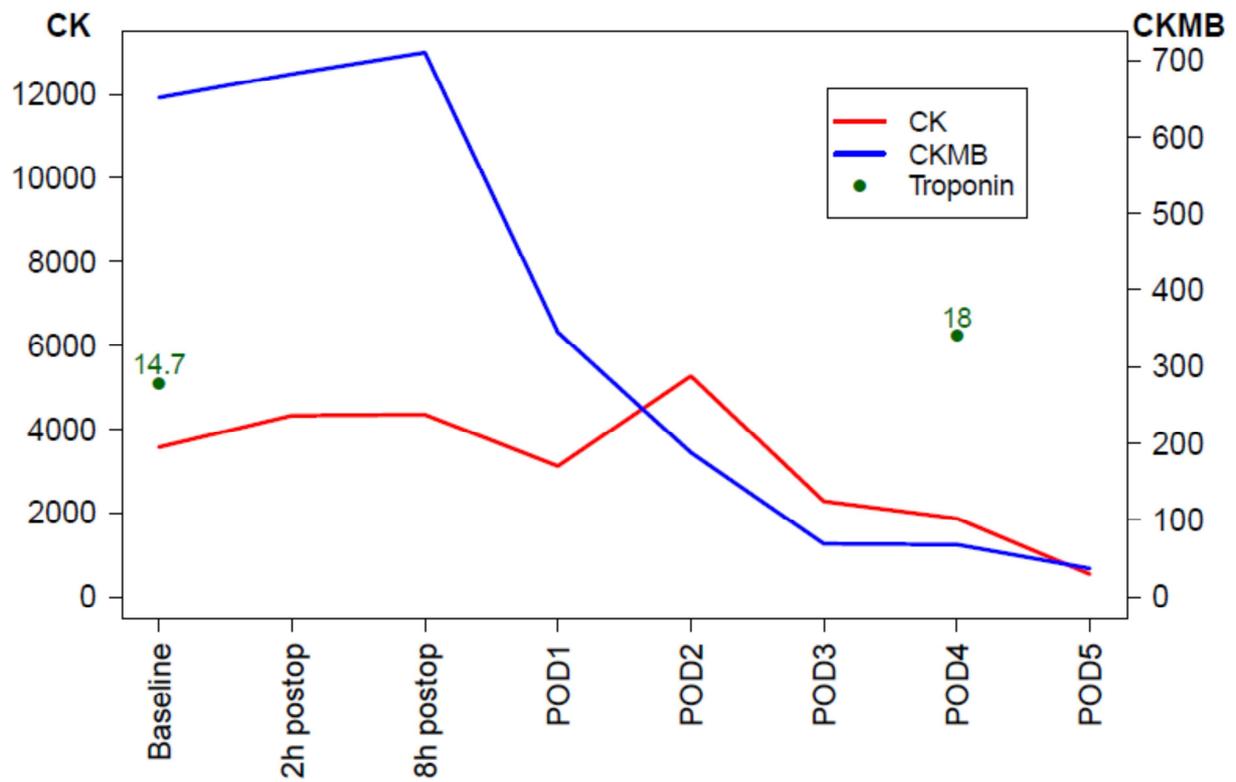
4.4.3. Patient mit Markeranstieg unklarer Genese nach transapikaler Implantation

Diagramm 14: Patient 8



4.5. SAVR-Patient mit hohen Markern ohne Hinweis auf Ischämie

Diagramm 15: SAVR-Patient mit hohen Markern ohne Hinweis auf Ischämie



5.Diskussion

5.1. Ausgangswerte der Marker und Einfluss präoperativer Faktoren

Entsprechend der Indikationskriterien wiesen die TAKI-Patienten einen signifikant höheren Euroscore und damit ein höheres Alter, höheren Anteil weiblicher Patienten sowie vermehrt kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf. In der transapikalen lag im Vergleich zur transarteriellen Gruppe bei höherer LVEF der Anteil an vaskulären Erkrankungen sowie Apoplex in der Vorgeschichte signifikant höher, was im Einklang mit der beschriebenen Patientenauswahl für diesen Zugang steht.

Die TAKI Gruppe zeigte präoperativ einen signifikant höheren CK-MB-Anteil bei signifikant niedrigerer Aktivität der Gesamt-CK: Der CK-Wert ist abhängig von Alter, Geschlecht und damit Muskelmasse, wobei die CK-MM vorwiegend im Skelettmuskel vorkommt.(Moss, 1987) Die niedrigere CK bei den TAKI-Patienten lässt sich folglich durch einen geringeren Anteil des Isoenzym MM auf Grund von weniger Muskelmasse bei signifikant höherem Durchschnittsalter und damit höherem Frauenanteil in dieser Population erklären. Der höhere Anteil an kardiospezifischen Isoenzym MB entspricht wiederum dem fortgeschrittenerem Krankheitsstadium mit höherem Stenosegrad und der hiermit verbundenen stärkeren kardialen Vorbelastung in dieser Gruppe.

Ansonsten zeigten die Ausgangswerte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Adjustiert nach Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen ergab sich desweiteren ein signifikanter Einfluss der Eingriffstechnik auf die Maximalwerte der Marker. Bei vergleichbarer Ausgangssituation lassen sich daher die postoperativen Unterschiede der Markerfreisetzung vorwiegend auf das unterschiedliche Ausmaß der myokardialen Schädigung durch die Eingriffsart bzw. die verschiedenen Zugangswege zurückführen.

5.2. Markerfreisetzung nach TAKI versus SAVR

Um die Abgrenzung der mit ischämischen Ereignissen verbundenen von der rein eingriffsbedingten Markererhöhung zu ermöglichen, wurden in unserer Studie zunächst sowohl das quantitative Ausmaß als auch das zeitliche Muster der Markerfreisetzung bei Patienten ohne peri- oder postinterventionelle Ischämie betrachtet.

5.2.1. Höhe der Markerkonzentration

Die Konzentration aller Marker lag in unserer Studie nach TAKI signifikant niedriger als nach SAVR.

Braathen et al. wiesen in einem Kollektiv von 80 SAVR-Patienten eine Korrelation zwischen der Art der Kardioplegie und der Freisetzung von CK-MB und TnT nach, wobei kristalloide Kardioplegielösung mit höheren Markern verbunden war (Braathen and Tonnessen, 2010). Obschon zur Kardioprotektion eingesetzt, kann die kardioplegische Lösung durch eine leichte Belastung des gesamten Myokardgewebes ähnlich der bei Leistungssportlern zu reversibler Instabilität der Myozyten mit Freisetzung von zytoplasmatischem Troponin führen. (Gurr and Leitz, 2004).

Die Abklemmungszeit der Aorta während SAVR korreliert direkt mit der Freisetzung von CK-MB und TnT. (Braathen and Tonnessen, 2010, Eikvar et al., 1994). Desweiteren wird die Markerfreisetzung nach SAVR mit der iatrogenen Verletzung des Myokards durch Kanülierung und Einsetzen der Prothese begründet (Opfermann et al., 2001). Im Vergleich zu TAKI wird die Klappe beim konventionellen Eingriff vollständig abgetrennt, was mit einer umfangreicheren Gewebsverletzung verbunden sein kann.

Durch den Verzicht auf extrakorporale Zirkulation mit Abklemmung der Aorta und Kanülierung, fehlende kardioplegische Lösung sowie schonendere Insertion der Prothese und damit geringerer myokardialer Schädigung kann folglich die niedrigere Markerfreisetzung trotz höherem präoperativen Risikoprofil bei den TAKI-Patienten erklärt werden.

5.2.2. Zeitlicher Verlauf der Marker

5.2.2.1. Verzögerung des Anstiegs

Für CK und TnT zeigte sich eine deutliche zeitliche Verzögerung der Markerfreisetzung nach TAKI im Vergleich zur konventionellen OP.

Was die CK-MB betrifft, so wurde im Labor auf Grund der postoperativen Hämolyse die photometrische Bestimmung der Isoenzym-Aktivität direkt nach dem Eingriff durch die Messung der Masse ersetzt oder gänzlich unterlassen. Die fehlenden Werte fielen in der SAVR Gruppe bei geringerer Patientenzahl schwerer ins Gewicht als in der TAKI-Gruppe. Wegen der unzureichenden 2h-Werte nach SAVR konnten somit die Unterschiede zwischen Katheter und OP für die CK-MB an Hand unserer Daten nicht ausreichend beurteilt werden.

Angesichts des im Vergleich zu SAVR deutlich langsameren Anstiegs des Gesamtzyms ist die Verzögerung nach TAKI jedoch auch für den CK-MB-Anteil anzunehmen. Opfermann et al untersuchten den Markerverlauf nach SAVR prospektiv an einem Kollektiv von 40 Patienten mit präoperativ unauffälliger Koronarangiographie. Im Vergleich zu dem in dieser Studie beschriebenen 0h-Wert der CK-MB lag unser erster Wert in der TAKI-Gruppe noch deutlich niedriger (23,5 U/L vs 41,45 U/L) (Opfermann et al., 2001). Der Zeitpunkt der ersten Blutentnahme war in unserer retrospektiven Untersuchung nicht standardisiert und wurde mit 0-2h beschrieben, ferner wurden KHK Patienten mit eingeschlossen. Unter Berücksichtigung dieser Unterschiede sollte der Wert für unsere Patienten ohne relevante KHK direkt nach Eingriff noch niedriger liegen. Diese Beobachtungen unterstützen die Annahme einer verzögerten Freisetzung auch der CK-MB nach TAKI.

Zur Erklärung des verzögerten Anstiegs der Marker soll der zeitliche Verlauf der kardialen Belastung während des Eingriffs betrachtet werden.

Beim konventionellen Klappenersatz findet durch Kanülierung, Eröffnung der Aorta und Abtrennung der Klappe eine starke Gewebsschädigung bereits in der frühen Phase des

Eingriffs statt. Hingegen kommt es bei der Kathetertechnik zu einer geringeren, homogeneren Belastung während des gesamten Eingriffs. Saadedin et al wiesen in einer Studie an 98 Patienten eine Korrelation zwischen TnT-Ausschüttung nach elektiver, unkomplizierter PTCA und Inflationsdauer nach, während für die Gruppe mit und ohne Stent keine signifikanten Unterschiede gezeigt wurden. Der TnT-Anstieg als Ausdruck einer geringen myokardialen Schädigung ähnlich der von Gurr beschriebenen zytoplasmatischen Irritation wurde erst nach 24h beobachtet.(Saadeddin et al., 2001) Folglich scheint die Dauer der Belastung im wesentlichen Einfluß gebend auf die verzögerte Troponinfreisetzung als Zeichen der leichten myokardialen Schädigung während der Intervention. Durch Ballonvalvuloplastie und Implantation der Prothese ist das Myokard bei TAKI einer kontinuierlichen, im Vergleich zu SAVR niedrigeren und insbesondere deutlich kürzeren Belastung ausgesetzt, die zu einer geringen, reversiblen myokardialen Schädigung vergleichbar der nach PTCA mit verzögerter Markerfreisetzung führen kann.

Desweiteren kann auch die beschriebene geringere Menge der Markerausschüttung zu der Verzögerung beitragen. Trotz des Einsatzes hochsensitiver Assays scheinen die ausgeschütteten Marker das Serum verspätet in als Konzentrationsschwankung nachweisbarer Menge zu erreichen.

Der spätere Anstieg der Marker ist folglich als Ausdruck verzögerter Freisetzung sowie Nachweisbarkeit zu sehen.

5.2.2.2. Reihenfolge der Freisetzung

Was die zeitliche Abfolge des Anstiegs der verschiedenen Marker betrifft, zeigte die CK-MB den frühesten Maximalwert. Dies entspricht unseren Ergebnissen nach SAVR sowie denen von Opfermann et al und der beschriebenen Markerkinetik nach Herzinfarkt (Opfermann et al., 2001, Puleo et al., 1994). In der Ischämiediagnostik direkt nach Eingriff sind diese Ergebnisse zu berücksichtigen.

Im weiteren Verlauf zeigt TnT sowohl in der TAKI als auch in der SAVR-Gruppe einen späteren Maximalwert als die CK, was im Gegensatz zu den bisherigen Studien steht. Die Kinetik von TnT wurde daher gesondert betrachtet.

5.2.2.3. Biphasischer Verlauf von TnT

Für TnT konnte das typische biphasische Freisetzungsmuster nachgewiesen werden. Während der erste Gipfel nach TAKI wie bereits diskutiert zeitlich verzögert erfolgte, wurde der zweite zeitgleich mit dem der SAVR-Gruppe an Tag 5 beobachtet. Der erste Gipfel fiel bei den TAKI-Patienten niedriger aus als der zweite an Tag 5. Im Gegensatz dazu wird bei den SAVR-Patienten bereits mit dem ersten Gipfel das Maximum erreicht.

Auf Grund der niedrigen Fallzahlen für TnT in unserer SAVR Gruppe nach 8h und an Tag 5 (n=2; n=1) wurden im Folgenden erneut die Ergebnisse von Opfermann et al zum Vergleich herangezogen. Bei den TAKI-Patienten lag die Fallzahl für TnT an Tag 5 bei n=13. Diese Patienten zeigten alle bereits an Tag 1 einen erhöhten TnT Wert, was sich dadurch erklärt, dass in der klinischen Routine nur bei Patienten mit anfänglich erhöhtem TnT eine engmaschige Kontrolle auch des TnT-Werts bis an Tag 5 erfolgte. Es erhob sich der Verdacht, dass der späte Gipfel und damit der biphasische Verlauf allein durch das Abnahmeverhalten und nicht durch die Markerkinetik verursacht wurden. Bei genauer Betrachtung der Patienten mit TnT-Abnahme an Tag 5 zeigte sich jedoch unter den durchgehend relativ hohen Werten ein deutlicher früher und später Anstieg. Der zweigipflige

Verlauf konnte somit trotz niedriger Fallzahl für die TAKI-Gruppe nachgewiesen werden, das Abnahmeverhalten kann jedoch mit dazu beigetragen haben, dass der zweite Peak höher ausfiel.

Auf mikroanatomischer Ebene entspricht die zweigipflige Freisetzung der frühen Ausschüttung von zytosolischem TnT und späten Freisetzung von Filament gebundenem TnT durch die Zerstörung von Aktin und Myosin (Katus et al., 1991). Die Freisetzung aus dem Zytosol kann nicht nur durch einen vollständigen Zelluntergang, sondern bereits durch eine geringfügige, reversible Myokardirritation wie unter Kardioplegie oder für Leistungssportler beschrieben erfolgen (Gurr and Leitz, 2004). Hingegen liegt der filamentären Zerstörung die Nekrose der Myozyten zu Grunde, wie sie auch am 4. Tag nach offener Herz-OP als Folge der irreversiblen, OP induzierten Myokardschädigung beobachtet wurde (Eikvar et al., 1994).

Wie bereits diskutiert ist die zytosolische Ausschüttung zeitlich und quantitativ von der Stärke der Belastung abhängig, was den Anstieg nach leichterer Belastung wie durch TAKI verzögert und niedriger ausfallen lässt. Der filamentären Freisetzung hingegen liegt die zeitlich einheitliche Abfolge der Nekroseschritte zu Grunde, wodurch nach schwerer Belastung wie SAVR sowie nach leichter Belastung wie bei TAKI am Tag 4-5 einheitlich ein zweiter, später Peak zu beobachten ist.

In der postinterventionellen Diagnostik können diese Beobachtungen eine entscheidende Rolle spielen. Bei niedrigerem, trägeren ersten Peak fällt der hohe Anstieg an Tag 5 stärker ins Auge, was zu diagnostischen Schritten führen kann, deren Notwendigkeit umstritten scheint. Eikvar et al. empfehlen, dass auch noch im späteren postoperativen Stadium der eingriffsbedingte Schaden bei der Diagnostik ischämischer Ereignisse berücksichtigt werden sollte (Eikvar et al., 1994). Auf Grund unserer Ergebnisse gilt dies auch für die Situation nach TAKI.

5.3. Markerfreisetzung transarteriell versus transapikal

5.3.1. Höhe der Markerkonzentration

Alle untersuchten Marker zeigten nach transapikaler TAKI signifikant höhere Werte als beim transarteriellen Zugang.

Durch Minithorakotomie und Ventrikelpunktion stellt der transapikale Zugang die deutlich invasivere Technik dar. Bereits die Thorakotomie führt durch Verletzung von Skelettmuskelfasern zur Freisetzung der CK und in geringerem Maße auch des Isoenzym CK-MB. Bei der Punktion am Apex kommt es durch Zerstörung von Gewebe zum Zelluntergang der Myozyten mit Markerausschüttung. Die liegende Einführungsschleuse kann während des gesamten Eingriffs zu weiterer Myokardverletzung führen. Einen weiteren belastenden Faktor stellt die Übernaht dar. Hingegen ist der Zugang über die A.femoralis bzw. die A.subclavia mit keiner relevanten Schädigung von Skelettmuskulatur sowie keinem direkten Einschnitt ins Myokard verbunden. Für die CK-MB fielen an den postoperativen Tagen in der transapikalen Gruppe sogar signifikant höhere Werte als nach konventioneller Operation auf, wobei die Aktivität des Gesamtzyms niedriger lag. Dies weist auf die Schwere der kardialen Verletzung durch den antegraden Zugang hin, während die Zerstörung von extrakardialen Gewebe deutlich geringer ausfällt als bei Sternotomie.

Unsere Daten unterstützen somit die Annahme eines stärkeren kardialen Stresses bei Patienten mit transapikalen im Vergleich zu transarteriellem Zugang.

Die kardiale Belastung unter transapikaler TAKI spiegelt sich auch in dem von Bleiziffer et al beobachteten häufigeren Auftreten intrainerventioneller kardialer Depression (28% vs. 18%, kein signifikanter Unterschied) sowie zugangsspezifischer kardialer Komplikationen wie postoperativer Blutung, Aneurysma und apikaler Hypokinesie wieder (Bleiziffer et al., 2009). Zudem stellen Patienten mit Indikation zum antegraden Zugang auf Grund der vorgeschädigten Gefäße eine kardiale Risikogruppe dar: Die Inzidenz der KHK lag in

unserem Kollektiv in der transapikalen Untergruppe höher als in der transarteriellen und der SAVR-Gruppe.

Die vermehrte Markerfreisetzung als Ausdruck des höheren kardialen Stress unter Patienten mit antegradem Zugang ist folglich nicht nur als stärkere eingriffsbedingte Beanspruchung, sondern auch als Vulnerabilität auf Grund von höherer kardialer Vorbelastung zu sehen.

5.3.2. Zeitlicher Verlauf der Marker

Für CK und TnT wurde in der transapikalen gegenüber der transarteriellen Gruppe ein rascherer Anstieg mit früherem maximalen TnT-Wert beobachtet. Die CK-MB hingegen erreichte ihr Maximum nach transarterieller TAKI früher. Jedoch zeigte sich in der transapikalen Gruppe bereits direkt postoperativ ein über 70 prozentiger und damit steilerer Anstieg der CK-MB. Die trägere Kinetik in der transarteriellen Gruppe konnte somit auch für die CK-MB beschrieben werden.

Diese Beobachtungen zeigen analog zu den Gegensätzen zwischen Operation und Kathetermethode einen verzögerten Markeranstieg nach dem weniger invasiven Verfahren. Die Eingriffsdauer liegt für den antegraden Zugang höher als für den retrograden, an unserem Zentrum 95,4 versus 76,4 Minuten ($p < 0,001$) (Bleiziffer et al., 2009). Auf Grund oben beschriebener eingriffstechnischer Unterschiede kommt es bei transapikalem Zugang zu einer inhomogeneren, stärkeren und längeren Belastung mit irreversibler Myokardschädigung. Somit ist die Verzögerung nach transarteriellem Zugang als Ausdruck der lediglich leichten Irritation mit späterer Markerfreisetzung zu sehen. Desweiteren ist wegen der geringeren freigesetzten Menge wiederum ein späteres Erreichen nachweisbarer Konzentrationsschwankungen im Serum anzunehmen.

Der typisch biphasische Verlauf von TnT konnte in der transarteriellen Gruppe nicht nachgewiesen werden. Der Anstieg direkt nach Eingriff fiel deutlich niedriger und träger aus als in der transapikalen Gruppe, ohne dass sich ein klarer Peak abgrenzen ließ. Es ist daher

anzunehmen, dass die wie oben dargestellt von der Schwere des Eingriffs abhängige frühe zytosolische Freisetzung nach diesem wenig invasiven Verfahren zu gering ausfiel, um zu einem eindeutigen Peak zu führen. Folglich ist die Verzögerung und Abflachung des frühen TnT Verlaufs der gesamten TAKI-Patienten im Vergleich zu den SAVR-Patienten im Wesentlichen auf die transarterielle Gruppe zurück zu führen. Der Maximalwert an Tag 4 kann der filamentären Freisetzung entsprechen, der spätere Verlauf nach Tag 5 konnte in unserer Untersuchung nicht beurteilt werden. Die Kinetik von TnT nach transarterieller TAKI sollte daher Gegenstand weiterer Studien mit Untersuchung eines längeren postoperativen Zeitraums sein.

In der transapikalen Gruppe zeigt sich der beschriebene biphasische Verlauf mit einem ersten, höheren Peak an Tag 3 und einem zweiten Peak an Tag 5. Folglich erfolgt der erste, zytosolische Peak zwar später als nach konventioneller OP, führt jedoch wie bei den SAVR-Patienten bereits zum Erreichen des Maximalwertes. Der zugangsspezifisch höheren Belastung und Dauer des Eingriffs Rechnung tragend, ähnelt das Freisetzungsmuster von TnT nach transapikaler TAKI somit eher der Situation nach SAVR als der nach transarterieller TAKI.

Auf Grund dieser Ergebnisse ist bei der Beurteilung kardialen Marker in der postinterventionellen Ischämiediagnostik auch die Art des Zugangs zu berücksichtigen.

5.4. Abweichungen der Marker bei TAKI-Patienten mit Ischämie

5.4.1. Inzidenz und Ursachen

Perioperativer Myokardinfarkt stellt mit einer Inzidenz von 3-35% je nach Definition eine häufige Komplikation nach Operationen am Herzen dar (Opfermann et al., 2001). Durch die linksventrikuläre Hypertrophie sind Patienten, die sich dem Aortenklappenersatz unterziehen, besonders anfällig für Ischämie (Braathen and Tonnessen, 2010). Patienten, bei denen die Indikation zur TAKI gegeben ist, stellen durch das schwere kardiale Vorerkrankungsprofil eine Risikogruppe für ischämische Ereignisse dar. Zur Inzidenz von PMI in Verbindung mit TAKI liegen derzeit noch keine Daten vor. In unserem Kollektiv kam es bei 8 von 478 (1,7 %) der TAKI-Patienten periinterventionell zu ischämischen Ereignissen.

Zu den häufigen Ursachen für ischämische Ereignisse nach TAKI zählen die Koronarverlegung durch Kalk der nativen Klappe oder dislozierte Prothesenbestandteile sowie die Insuffizienz durch paravalvuläre Lecks, die auch noch im postoperativen Verlauf zu Ischämie führen können (Al-Attar et al., 2010, Stabile et al., 2010, Kukucka et al., 2011). Wir unterschieden Patienten mit intraoperativer Koronarverlegung und Patienten mit ischämischem Ereignis nach abgeschlossenem Eingriff.

5.4.2. Intraoperative Koronarverlegung

Bei unauffälligen Ausgangswerten zeigten alle Patienten mit intraoperativem Ereignis im beobachteten Zeitraum höhere Markerspiegel mit Erreichen von Maximalwerten, welche die der TAKI-Patienten ohne ischämische Komplikationen um ein Vielfaches überschritten. Auch unter Berücksichtigung der Invasivität des Zugangs lagen die Spitzenwerte bei den beiden Patientinnen mit transapikalem Zugang höher als in der Gruppe mit gleichem Zugang ohne Ischämie. Die intra- und postoperativen Charakteristika der Patienten mit intraoperativer Ischämie sind unter 4.4.1. in Tabelle 5 dargestellt.

Hinsichtlich des extrem hohen Markeranstiegs von Fall 2, einer 79jährigen niereninsuffizienten Patientin, auf das 20-30fache der bisher beobachteten Maximalwerte (CK_{48h}=4833 U/L, CK-MB_{24h}=645 U/L, TnT_{24h}=15 µg/L) ist zu beachten, dass es in diesem Fall postoperativ zu einer Lungenembolie und Blutungen aus dem Lebergefäßbett mit erneuter OP kam. Hämorrhagische Hypotension sowie extrakardiale Operationen können einen CK-Anstieg verursachen, Lungenembolie führt zur Ausschüttung sowohl der Herzenzyme als auch von TnT. Für niereninsuffiziente Patienten wurden stark erhöhte CK und moderat erhöhte CK-MB-Werte beschrieben. (Jaffe et al., 2000, Jaffe et al., 1984, Arfman et al., 1975) Diese Umstände verursachten folglich zusätzlich zur myokardialen Verletzung durch den Eingriff und durch die Ischämie eine Markererhöhung.

Fall Nr. 3, eine 89-jährige Patientin mit pulmonaler Hypertonie und Z.n. PTCA/Stent, zeigte bis 24h postoperativ deutlich höhere Peakwerte (CK_{8h}=4110 U/L, CK-MB_{8h}=319 U/L, TnT_{8h}=14 µg/L) als die Patienten 1 und 4 (CK_{24h}=838 U/L, CK-MB_{24h}=174 U/L, TnT_{24h}=1,35µg/L und CK_{8h}=161U/L, CK-MB_{2h}=44,22U/L, TnT_{8h}=1,4 µg/L) was abgesehen von der stärkeren zugangsspezifischen Gewebsverletzung auf eine Ventrikelperforation und notfallmäßige Bypass-OP zurück zu führen ist. Die niedrigsten Markerspiegel zeigte Fall 4, eine 91jährige Patientin mit Mortalitätsrisiko nach EuroScore 23%, bei der es im Vergleich zu den übrigen Patienten nicht zu einer Koronarverlegung durch Kalkeinschwemmung, sondern nur zu einer zeitlich begrenzten, partiellen Einengung der Koronarostien durch dislozierten Stent kam.

Somit kann bei allen Patienten über die eingriffsbedingte Markerfreisetzung hinaus eine Ausschüttung durch die intraoperative Ischämie angenommen werden, in ihrem Ausmaß abhängig vom Umfang der zusätzlichen Myokardschädigung.

Die Patientinnen 3 und 4 zeigen mit 2h für die CK-MB und 8h für die CK ein früheres Erreichen der Maximalwerte als Patienten ohne Ischämie. Bei Patient 2 kam es ebenfalls

bereits nach 8h zu einem ersten Gipfel der CK, die späteren Peakwerte der CK-MB und CK nach 24 und 48h sind am ehesten durch die oben beschriebenen zusätzlichen Ereignisse zu erklären.

Bei Patient 1, einem 85 jährigen Patienten mit Mortalitätsrisiko nach EuroScore 20%, ließ sich der Verlauf im Anschluss an die kathetergestützte Implantation nur eingeschränkt beurteilen, da es bei einem Markeranstieg an POD1 nach Herzkatheteruntersuchung mit Diagnose einer Koronarverlegung durch Nativkalk und deutlich reduzierter LVEF bei kardialer Dekompensation zum offen chirurgischen Ersatz der Core Valve durch eine Perimount-Prothese kam. Die Markerpeaks im weiteren Verlauf sind vorwiegend auf die Gewebsverletzung durch die konventionelle OP sowie den erneuten Herzkatheter zurück zu führen. Desweiteren können die tägliche Dialyse bei postoperativem Nierenversagen sowie das Leberversagen zur Markererhöhung beigetragen haben (Lemberg et al., 1981).

Die therapiebedürftigen Arrhythmien der Patientinnen 3 und 4 im späteren Verlauf fallen hingegen für unsere Beobachtung nicht ins Gewicht, da die von uns beurteilten Maximalwerte bereits deutlich früher erreicht wurden. Das Freisetzungsmuster von TnT ist auf Grund mangelnder Verlaufswerte nicht genauer beurteilbar.

Intraoperative Ischämie durch Koronarverlegung bzw. Stentdislokation verursacht parallel zur eingriffsbedingten Schädigung eine zusätzliche Belastung, meist verbunden mit einer Verlängerung bzw. Ausweitung des Eingriffs. Die vorzeitigen Maxima weisen darauf hin, dass die insgesamt stärkere Myokardschädigung während des Eingriffs bei sonst vergleichbarer Kinetik zu einer früheren Freisetzung bzw. früherem Erreichen relevanter Enzymkonzentrationen im Serum führt, als nach TAKI ohne Ischämie.

Kukucka et al berichteten eine verspätet aufgetretene Koronarverlegung nach erfolgreicher TAKI mit unauffälliger intraoperativer Diagnostik (Kukucka et al., 2011). Wie sich auch bei unserem Patienten 1 zeigte, kann die Koronarverlegung nicht immer bereits intraoperativ diagnostiziert und erfolgreich therapiert werden. Der frühe Anstieg der Marker auf

Konzentrationen, welche die nach unkomplizierter TAKI um ein Vielfaches überschreiten, kann in diesen Fällen folglich mit zur Diagnosestellung beitragen.

5.4.3. Ischämie nach abgeschlossenem Eingriff

Alle Patienten mit perioperativer Ischämie wiesen zusätzliche Markergipfel entsprechend dem an Hand weiterer Befunde vermuteten Zeitpunkt des Ereignisses auf. Die intra- und postoperativen Charakteristika dieser Patienten sind unter 4.4.2 in Tabelle 6 dargestellt.

Patientin 6 wies deutlich erhöhte Ausgangswerte der Enzyme auf, was abgesehen von der Linksherzinsuffizienz bei hochgradiger Aortenstenose durch die Rechtsherzbelastung bei pulmonaler Hypertonie erklärt werden kann. Auch in diesem Fall zeigte sich jedoch neben dem eingriffsbedingten Peak an POD 1 ein weiterer Anstieg der Enzyme um 100% sowie ein TnT-Wert auf 5,5 µg/L an Tag 5, analog zu einem therapiebedürftigen distalen LAD-Abbruch im Herzkatheter, wobei die Markerausschüttung durch wiederholte Dialyse und Kardioversion im späteren postoperativen Verlauf verstärkt worden sein kann. Der TnT Wert lag deutlich über dem nach transapikaler TAKI ohne Ischämie beobachteten 2. Peak-Wert an Tag 5 (TnT=5,5 vs 0,748 µg/L). Die Ausgangswerte der übrigen Patienten lagen im Normbereich oder allenfalls an dessen Grenze.

Die höchsten Peakwerte wurden trotz Anwendung der weniger invasiven retrograden Zugangstechnik in Fall 5 beobachtet ($CK_{Max}=2030$, $CK-MB_{Max}=269$, $TnT_{Max}=11,6$ µg/L), einer 85jährigen Patientin mit Z.n. PTCA/Stent bei Eingefäß-KHK. Bei postoperativem Verdacht auf Ischämie erfolgte die PTCA mit Thrombusextraktion aus der RCA und Stentsetzung. Der hohe Markeranstieg ist jedoch auch dem Auftreten von Kammerflimmern direkt postoperativ zu schreiben.

Was Fall 7 betrifft, einem 83jährigen Patienten mit Mortalitätsrisiko nach Euroscore von 7% ohne vorbestehende KHK, so zeigte sich nach Implantation in der TEE eine mittelgradige paravalvuläre Regurgitation der Prothese mit leichter Verbesserung in Folge einer

Nachdilatation. Im Verlauf ergab sich bei fortbestehender Insuffizienz der Verdacht auf Innenschichtischämie mit Indikation zur Reoperation am 2. POD. Die Ischämie äußerte sich laborchemisch bei gleichem Zugangsweg durch eine deutlich niedrigere Markerfreisetzung als im oben beschriebenen Fall 5 mit Koronarverschluss ($CK_{24h} = 882U/L$, $CK-MB_{24h} = 142U/L$, $TnT_{24h} = 3,07\mu g/L$). Die Markererhöhung im weiteren Verlauf mit Erreichen eines maximalen TnT-Wertes von $3,59\mu g/L$ scheint vorwiegend auf den 2. Eingriff zurückführbar.

Die Spitzenwerte von CK, CK-MB und TnT fallen folglich mit dem ischämischen Ereignis zusammen, dies zusätzlich zum oder in Überlappung mit dem bereits beschriebenen Freisetzungsmuster nach TAKI. Die Reihenfolge in der Freisetzung der einzelnen Marker lässt sich auf Grund dieser Überschneidungen nicht näher beurteilen. Die beobachteten Maximalwerte bei Koronarverschluss lagen niedriger als nach den Eingriffen in Verbindung mit intraoperativer Koronarverlegung, jedoch über dem Anstieg in Folge regurgitationsbedingter Ischämie.

Somit kann der ischämiebedingte Anstieg sowohl zeitlich als auch quantitativ von dem eingriffsbedingten Freisetzungsmuster abgegrenzt werden. Die Quantität ist insbesondere von Bedeutung, wenn der Verdacht auf Ischämie mit den eingriffsbedingten Peaks zusammenfällt: ein postoperativer Koronarverschluss war bei unseren Patienten mit einem Anstieg der Enzyme auf das 10 fache des sonst nach TAKI beobachteten Werte im frühen postoperativen Verlauf verbunden. Nach intraoperativer Koronarverlegung traten 20fach höhere Werten auf. Im Falle der Insuffizienz zeigte sich eine plateauförmige Erhöhung auf das 5-6fache.

Die von Lehrke et al betonte Aussagekraft des 24h-Wertes bestätigte sich in unserer Untersuchung: alle Patienten mit perioperativer Ischämie, bei denen eine TnT-Kontrolle am 1. POD erfolgt war, zeigten einen höheren Wert als die TAKI-Patienten mit unauffälligem postinterventionellem Verlauf zum gleichen Zeitpunkt. Wie bereits diskutiert, ist die eingriffsbedingte Schädigung auch noch im späteren postoperativen Stadium zu berücksichtigen. Die Aussage von Eikvar et al bezüglich der besonderen diagnostischen

Bedeutung des TnT-Wertes an Tag 4 konnte auf Grund fehlender Werte bzw. Z.n. Reoperation zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht hinreichend analysiert werden.

Zusätzliche Peaks abseits des zugangsspezifischen Freisetzungsmusters nach TAKI sind somit als hochverdächtig für perioperative Ischämie zu sehen. Abweichungen in der Konzentrationshöhe können bei zeitlicher Überschneidung mit der eingriffsbedingten Freisetzung Hinweis auf ischämische Ereignisse sowie deren Kausalität geben. Die Laborwerte sind immer in Zusammenschau mit Klinik, TEE- und EKG-Befund zu sehen, desweiteren sind bei den TAKI-Patienten entsprechend dem hohen Euroscore häufig vorkommende weitere Ursachen für die Markererhöhung wie Niereninsuffizienz, pulmonale Hypertonie, schwere Herzinsuffizienz auf Grund der hochgradigen Stenose bzw. vorbestehende KHK in Erwägung zu ziehen. Obschon die Herzkatheteruntersuchung im Zweifelsfall unumgänglich ist, so mag doch durch diese Betrachtungsweise in bestimmten Fällen die Entscheidung zwischen weiterer Beobachtung und sofortigem Eingreifen erleichtert werden.

5.4.4. Patient mit Markeranstieg unklarer Genese nach transapikaler Implantation

Einen Sonderfall bildete Nummer 8, ein 69jähriger Patient mit Z.n. nach PTCA/Stent bei Eingefäß-KHK, COPD, Z.n. Grand-mal-Anfall und an kard. Risikofaktoren art. Hypertonie sowie D.m., ohne Hinweis auf Hypothyreose oder Myopathie in der Familienanamnese, welcher nach transapikalem Eingriff bei unter low-dose Katecholaminen stabiler Kreislaufsituation Thoraxschmerzen angab. Im Labor fand sich 8 und 24h postoperativ ein plateauförmiger Markeranstieg auf ein Vielfaches der nach TAKI ohne Ischämie beobachteten Maximalwerte ($CK_{8h}=1540$ U/L, $CK-MB_{8h}=174$ U/L, $TnT_{8h}=2,07\mu\text{g/L}$). Bei Einordnung des Labors unter Berücksichtigung der transapikalen Technik zeigte sich jedoch, dass die Markerkonzentrationen innerhalb oder an der Grenze des Streubereichs der

zugangsspezifischen 8h-Werte von Patienten ohne Ischämie lagen ($X_{\text{MedCK}}=256$ U/L [40;1470], $X_{\text{MedCK-MB}}=11$ U/L [27; 165], $X_{\text{MedTnT}}=0,45\mu\text{g/L}$ [0,07; 2,97]).

Die Herzkatheteruntersuchung ergab keinen Hinweis auf eine Stenose. Eine gravierende Protheseninsuffizienz konnte echographisch ausgeschlossen werden. Mehrfache RTx-Kontrollen blieben abgesehen von einem geringen apikalen Perikarderguß unauffällig.

Der Markeranstieg fiel zeitlich mit dem zu erwartenden eingriffsbedingten Anstieg zusammen. Die plateauartige Markererhöhung auf ein 5faches der sonst beobachtetenzugangsspezifischen Konzentrationen entsprach dem bei vorübergehender Ischämie wie durch Insuffizienz aufgetretenen Anstieg. Somit kann der Patient eine postoperative Ischämie unklarer Genese durchgemacht haben. Andererseits können die hohen Werte auch durch eine gegebenenfalls verstärkte intraoperative Myokardverletzung bei der kardial besonders belastenden transapikalen Zugangstechnik verursacht worden sein. Beschwerden im Brustbereich sind bei liegender Thoraxdrainage ein häufiger Befund.

Epileptische Anfälle führen durch tonisch-klonische Muskelaktivität und Freisetzung des zerebralen Isoenzym BB zur Erhöhung der Gesamt-CK (Goksu et al., 2009, Bell et al., 1978). Durch das Vorkommen im Skelettmuskel sowie subtile kardiale Schädigung kann die CK-MB geringfügig ansteigen (Alehan et al., 2009). Bei Grand-mal in der Vorgeschichte und relativ niedrigem CK-MB-CK-Ratios ($\text{CK-MB/CK}=11\%$) kommt somit auch ein erneuter, unbemerkt gebliebener Anfall als Erklärung in Frage, auch wenn dies hinsichtlich sorgfältiger perioperativer Patientenüberwachung und im Normbereich liegendem LDH-Wert wenig wahrscheinlich erscheint. Die Prolaktinkonzentration im Serum wurde nicht untersucht.

Desweiteren können präsymptomatische Muskelerkrankungen, Prädisposition zur malignen Hyperthermie sowie Hypothyreose zur CK-Erhöhung führen, wofür bei unserem Patienten jedoch kein anamnestischer Anhalt vorlag. (Joy and Oh, 1989, Weglinski et al., 1997, Giampietro et al., 1984)

Die renal-tubuläre Belastung durch die hohe zirkulierende CK-Menge kann neben zweifacher Kontrastmittelgabe, kardialen Stress und forcierter Diuretikagabe zum Anstieg der Retentionsparameter an POD5 beigetragen haben (Kreatinin 1,43 mg/dl, Harnstoff 62,6 mg/dl, K^+ 5,3 mmol/l).

Bei rückläufiger Klinik wurden im Verlauf keine weiteren diagnostischen Maßnahmen eingeleitet und der Patient am 6. postoperativen Tag in die Nachbetreuung entlassen. Die Ursache der Markererhöhung blieb bei diesem Patienten ungeklärt, der Fall ist jedoch beispielhaft für die Relevanz von Zugangsweg und Begleiterkrankungen bei der Beurteilung der Markererhöhung.

5.5. SAVR-Patient mit hohen Markern ohne Hinweis auf Ischämie

Ein konventionell operierter Patient wurde wegen starker Erhöhung bereits der Baseline- sowie der postoperativen Werte ohne Hinweis auf PMI gesondert betrachtet: Der 79 jährige Patient mit kombiniertem Aortenklappen-Vitium mit Stenose III° und Insuffizienz II°, 1-Gefäß KHK, chronischer Niereninsuffizienz und an kardialen Risikofaktoren arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus II sowie Hypercholesterinämie wurde im kardiogenen Schock hochdosiert katecholaminpflichtig mit IABP aufgenommen. Bei Linksherzdekompensation auf Boden der Aortenstenose wurde der operative Aortenklappenersatz durchgeführt, pathologisch bestätigte sich eine Endokarditis. Postoperativ wurde der Patient bei Nierenversagen (akut auf chronisch) dialysiert, desweiteren wurden eine Klebsiellenpneumonie sowie ein zerebrales Multiinfarktsyndrom diagnostiziert. Der Patient verstarb vier Wochen nach dem Eingriff.

Wie beschrieben führen erhöhte Wandbelastung sowie Entzündung durch die damit verbundene Myokardverletzung zur Markerfreisetzung.(Jaffe et al., 2000) Niereninsuffizienz kann wie bereits erwähnt zur Erhöhung der CK und der CK-MB führen. (Jaffe et al., 1984) Durch das Vorkommen des Isoenzym CK-BB in Hirn und Lunge können Hirninfarkte sowie

schwere Erkrankung der Lunge ebenfalls eine CK-Erhöhung verursachen (Capocchi et al., 1987, Vrbica et al., 1997) In Anbetracht der Vorgeschichte lassen sich daher die stark erhöhten Baselinewerte der Herzenzyme auf die kardiale Vorschädigung bei dekompensierter Herzinsuffizienz und Endokarditis sowie die chronische Niereninsuffizienz zurückführen. Ebenso können im Verlauf akutes Nierenversagen, Pneumonie und Hirninfarkt zur postoperativen Erhöhung der Werte beigetragen haben.

Trotz der schweren Begleiterkrankungen lässt sich der von Opfermann et al beschriebene typische Verlauf der Enzyme nach SAVR mit frühem Anstieg und Abfall der CK-MB und 48h-Peak der CK erkennen. (Opfermann et al., 2001) Die fehlende Normalisierung der Werte lässt sich am ehesten auf die beschriebenen Vorerkrankungen sowie den postoperativen Verlauf zurückführen.

TnT zeigte sich mit einem Baselinewert von 14,7 und 18 µg/L am 4. postoperativen Tag ebenfalls stark erhöht, was als Ausdruck der oben dargestellten schweren kardialen Vorschädigung anzusehen ist, auf Grund der unvollständigen Werte kann der postoperative Verlauf jedoch nicht näher diskutiert werden.

5.6. Schlussfolgerungen

Angesichts der nachgewiesenen Unterschiede von Konzentrationshöhe und Freisetzungsmuster der Ischämie marker in Abhängigkeit von der Invasivität des Eingriffs sollte bei der Ischämiediagnostik nach TAKI der Zugangsweg berücksichtigt werden.

Die für die Ischämiediagnostik nach konventioneller Operation beschriebene besondere Aussagekraft des TnT-Werts nach 24h zeichnete sich auch für die Situation nach TAKI ab.

Auf Grund der niedrigen Anzahl an Patienten mit Anhalt für Ischämie und teilweise lückenhafter Verlaufswerte der Marker in unserer retrospektiven Untersuchung war die Berechnung von Cut-off-Werten jedoch noch nicht möglich. Die zugangsspezifischen Freisetzungsmuster und Konzentrationen der kardialen Marker nach TAKI in Korrelation mit

perioperativer Ischämie, insbesondere der positiv prädiktive Wert der 24h- TnT-Konzentration, sollten daher Gegenstand weiterer klinischer Forschung sein.

Eine standardisierte Definition für Myokardinfarkt nach TAKI muss noch gefunden werden.

Zur Verbesserung der Patientensicherheit empfehlen wir den Einbezug dieser Ergebnisse bei der perioperativen Überwachung von TAKI-Patienten in Zusammenschau mit den interdisziplinär zu erhebenden weiteren Befunden: Die Herausforderung besteht darin, „Ein Team zu bilden und zusammen zu arbeiten“. (Ruel et al., 2010)

6. Zusammenfassung

Es ist bekannt, dass nach chirurgischem Aortenklappenersatz ein Anstieg der kardialen Ischämie marker CK, CK-MB und TnT erfolgt. Nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation liegen hierzu bislang keine Verlaufswerte vor, was die Detektion periinterventioneller ischämischer Ereignisse bisher erschwerte.

Durch die isolierte Betrachtung des Markerverlaufs nach TAKI bei Patienten ohne jeglichen Hinweis auf perioperative Ischämie ermöglichte unsere Studie Aussagen über die Ausschüttung durch den Eingriff per se. Unter Vermeidung von Kardioplegie und extrakorporaler Zirkulation wurde für die TAKI-Gruppe ein niedrigerer und verzögerter Anstieg der Marker nachgewiesen als nach SAVR. Im Gegensatz zur transarteriellen Untergruppe wurden nach der invasiveren antegraden Technik frühe Freisetzungsmuster mit typisch biphasischer TnT-Kinetik und signifikant höheren Markerkonzentrationen beobachtet, wobei die CK-MB-Werte sogar über denen nach konventioneller Operation lagen. Unsere Ergebnisse weisen daraufhin, dass der Zugangsweg in der laborchemischen Ischämiediagnostik nach TAKI berücksichtigt werden sollte.

Hinsichtlich der Patienten mit Hinweis auf Ischämie wurden nach intraoperativem Ereignis bei sonst vergleichbarem Freisetzungsmuster höhere Markerkonzentrationen und frühere Maximalwerte beobachtet. Ischämie nach abgeschlossenem Eingriff war entsprechend dem vermuteten Zeitpunkt des Ereignisses mit zusätzlichen Markerpeaks außerhalb des für den betreffenden Zugangsweg beschriebenen Freisetzungsmusters verbunden.

Die in dieser Studie erhobenen Daten können zur Findung einer standardisierten Definition des Myokardinfarkts nach TAKI beitragen.

Literatur

- AL-ATTAR, N., HIMBERT, D., VAHANIAN, A. & NATAF, P. 2010. Severe intraprosthetic regurgitation by immobile leaflet after trans-catheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*.
- ALEHAN, F., EROL, I., CEMIL, T., BAYRAKTAR, N., OGUS, E. & TOKEL, K. 2009. Elevated CK-MB mass and plasma brain-type natriuretic peptide concentrations following convulsive seizures in children and adolescents: possible evidence of subtle cardiac dysfunction. *Epilepsia*, 50, 755-60.
- ALPERT, J. S., THYGESEN, K., ANTMAN, E. & BASSAND, J. P. 2000. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 36, 959-69.
- AMBLER, G., OMAR, R. Z., ROYSTON, P., KINSMAN, R., KEOGH, B. E. & TAYLOR, K. M. 2005. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation*, 112, 224-31.
- ARFMAN, R. C., LOEGERING, D. J. & SMITH, J. J. 1975. Changes in plasma levels of lysosomal and non lysosomal enzymes during hemorrhagic hypotension. *Proc Soc Exp Biol Med*, 149, 1029-31.
- BEKEREDJIAN, R. & GRAYBURN, P. A. 2005. Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation*, 112, 125-34.
- BELL, R. D., ROSENBERG, R. N., TING, R., MUKHERJEE, A., STONE, M. J. & WILLERSON, J. T. 1978. Creatine kinase BB isoenzyme levels by radioimmunoassay in patients with neurological disease. *Ann Neurol*, 3, 52-9.
- BENDER, R., ZIEGLER, A. & LANGE, S. 2007. Multiple regression. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1, e30-2.
- BLEIZIFFER, S., RUGE, H., HORER, J., HUTTER, A., GEISBUSCH, S., BROCKMANN, G., MAZZITELLI, D., BAUERNSCHMITT, R. & LANGE, R. 2010. Predictors for new-onset complete heart block after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*, 3, 524-30.
- BLEIZIFFER, S., RUGE, H., MAZZITELLI, D., HUTTER, A., OPITZ, A., BAUERNSCHMITT, R. & LANGE, R. 2009. Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: talking about two different patient populations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138, 1073-80.
- BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., CHATTERJEE, K., DE LEON, A. C., JR., FAXON, D. P., FREED, M. D., GAASCH, W. H., LYTLE, B. W., NISHIMURA, R. A., O'GARA, P. T., O'ROURKE, R. A., OTTO, C. M., SHAH, P. M. & SHANEWISSE, J. S. 2008. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 52, e1-142.
- BRAATHEN, B. & TONNESSEN, T. 2010. Cold blood cardioplegia reduces the increase in cardiac enzyme levels compared with cold crystalloid cardioplegia in patients undergoing aortic valve replacement for isolated aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139, 874-80.
- BYRNE, J. G., KARAVAS, A. N., ADAMS, D. H., AKLOG, L., ARANKI, S. F., COUPER, G. S., RIZZO, R. J. & COHN, L. H. 2000. Partial upper re-sternotomy for aortic valve replacement or re-replacement after previous cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 18, 282-6.
- CAPOCCHI, G., TASSI, C., RICCI, S., ZAMPOLINI, M., FAUSTI, R. & ROSSI, A. 1987. Creatine kinase BB activity in serum of patients with acute stroke: correlation with the severity of brain damage. *Ital J Neurol Sci*, 8, 567-70.
- CHAITMAN, B. R., ALDERMAN, E. L., SHEFFIELD, L. T., TONG, T., FISHER, L., MOCK, M. B., WEINS, R. D., KAISER, G. C., ROITMAN, D., BERGER, R., GERSH, B., SCHAFF, H., BOURASSA, M. G. & KILLIP, T. 1983. Use of survival analysis to determine the clinical significance of new Q waves after coronary bypass surgery. *Circulation*, 67, 302-9.

- CRIBIER, A., ELTCHANINOFF, H., BASH, A., BORENSTEIN, N., TRON, C., BAUER, F., DERUMEAUX, G., ANSELME, F., LABORDE, F. & LEON, M. B. 2002. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106, 3006-8.
- DAS, P., RIMINGTON, H. & CHAMBERS, J. 2005. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*, 26, 1309-13.
- DE JAEGERE, P., VAN DIJK, L. C., LABORDE, J. C., SIANOS, G., ORELLANA RAMOS, F. J., LIGHART, J., KAPPETEIN, A. P., VANDER ENT, M. & SERRUYS, P. W. 2007. True percutaneous implantation of the CoreValve aortic valve prosthesis by the combined use of ultrasound guided vascular access, Prostar(R) XL and the TandemHeart(R). *EuroIntervention*, 2, 500-5.
- DGTHG/ONLINE. 2010. *Ein Meilenstein zur Verbesserung der Patientensicherheit* [Online]. Available: www.dgthg.de/node/157 [Accessed 29.10.2010].
- DRENCKHAHN, D. 2004. Herz-Kreislauf-System. In: BENINGHOFF, A., DRENCKHAHN, D. (ed.) *Anatomie*. 16 ed. München: Elsevier.
- EDWARDSLIFESCIENCES. 2011. *Edwards SAPIEN Transkatheter-Herzklappe* [Online]. Irvine, CA, USA. Available: www.edwards.com [Accessed 6/1/2011].
- EIKVAR, L., PILLGRAM-LARSEN, J., SKJAEGGESTAD, O., ARNESEN, H. & STROMME, J. H. 1994. Serum cardio-specific troponin T after open heart surgery in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*, 54, 329-35.
- FREED, B. H., SUGENG, L., FURLONG, K., MOR-AVI, V., RAMAN, J., JEEVANANDAM, V. & LANG, R. M. 2010. Reasons for nonadherence to guidelines for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and potential solutions. *Am J Cardiol*, 105, 1339-42.
- GAASCH, W. H. 2010. *Percutaneous aortic valvotomy and catheter-based aortic valve implantation* [Online]. UpToDate. Available: www.uptodate.com [Accessed 24.10.2010].
- GALLA, J. M., MAHAFFEY, K. W., SAPP, S. K., ALEXANDER, J. H., ROE, M. T., OHMAN, E. M., GRANGER, C. B., ARMSTRONG, P. W., HARRINGTON, R. A., WHITE, H. D., SIMOONS, M. L., NEWBY, L. K., CALIFF, R. M. & TOPOL, E. J. 2006. Elevated creatine kinase-MB with normal creatine kinase predicts worse outcomes in patients with acute coronary syndromes: results from 4 large clinical trials. *Am Heart J*, 151, 16-24.
- GIAMPIETRO, O., CLERICO, A., BUZZIGOLI, G., DEL CHICCA, M. G., BONI, C. & CARPI, A. 1984. Detection of hypothyroid myopathy by measurement of various serum muscle markers--myoglobin, creatine kinase, lactate dehydrogenase and their isoenzymes. Correlations with thyroid hormone levels (free and total) and clinical usefulness. *Horm Res*, 19, 232-42.
- GIANNITSIS, E., KURZ, K., HALLERMAYER, K., JARAUSCH, J., JAFFE, A. S. & KATUS, H. A. 2010. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*, 56, 254-61.
- GOKSU, E., OKTAY, C., KILICASLAN, I. & KARTAL, M. 2009. Seizure or syncope: the diagnostic value of serum creatine kinase and myoglobin levels. *Eur J Emerg Med*, 16, 84-6.
- GRUBE, E., SCHULER, G., BUELLESFELD, L., GERCKENS, U., LINKE, A., WENAWESER, P., SAUREN, B., MOHR, F. W., WALTHER, T., ZICKMANN, B., IVERSEN, S., FELDERHOFF, T., CARTIER, R. & BONAN, R. 2007. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*, 50, 69-76.
- GURR, E. & LEITZ, K. 2004. Comparison of cardiac troponin T and I in healthy men and in aortic valve replacement. *Clin Chem Lab Med*, 42, 1020-6.
- HAMM, C., DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE - & E.V., H.-U. K. 2009. Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTE-ACS). *Der Kardiologe*, 3, 81-100.
- HERRMANN, J. 2005. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*, 26, 2493-519.
- HORSTKOTTE, D. 2009. Krankheiten des Herzens und des Kreislaufs. In: CLASSEN, M., DIEHL, V., KOCHSIEK, K. (ed.) *Innere Medizin*. 6 ed. München: Elsevier.
- JAFFE, A. S., RAVKILDE, J., ROBERTS, R., NASLUND, U., APPLE, F. S., GALVANI, M. & KATUS, H. 2000. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*, 102, 1216-20.

- JAFFE, A. S., RITTER, C., MELTZER, V., HARTER, H. & ROBERTS, R. 1984. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med*, 104, 193-202.
- JOY, J. L. & OH, S. J. 1989. Asymptomatic hyper-CK-emia: an electrophysiologic and histopathologic study. *Muscle Nerve*, 12, 206-9.
- KATUS, H. A., REMPPIS, A., SCHEFFOLD, T., DIEDERICH, K. W. & KUEBLER, W. 1991. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 67, 1360-7.
- KRANE, M., DEUTSCH, M. A., BLEIZIFFER, S., SCHNEIDER, L., RUGE, H., MAZZITELLI, D., SCHREIBER, C., BROCKMANN, G., VOSS, B., BAUERNSCHMITT, R. & LANGE, R. 2010. Quality of life among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*, 160, 451-7.
- KUKUCKA, M., PASIC, M., DREYSSE, S. & HETZER, R. 2011. Delayed subtotal coronary obstruction after transapical aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 12, 57-60.
- KVIDAL, P., BERGSTROM, R., HORTE, L. G. & STAHL, E. 2000. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 35, 747-56.
- LANGE, R. 2006. Herzchirurgie. In: SIEWERT, J. R. (ed.) *Chirurgie*. 8 ed. Berlin: Springer.
- LEHRKE, S., STEEN, H., SIEVERS, H. H., PETERS, H., OPITZ, A., MULLER-BARDORFF, M., WIEGAND, U. K., KATUS, H. A. & GIANNITSIS, E. 2004. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. *Clin Chem*, 50, 1560-7.
- LEMBERG, A., SCHON, M., MACCHI, M. C., GALANTERNIK, L. & BENGOCHEA, L. 1981. Serum creatine kinase isoenzymes behavior in hepatic failure with encephalopathy. *Dig Dis Sci*, 26, 917-21.
- LEON, M. B., SMITH, C. R., MACK, M., MILLER, D. C., MOSES, J. W., SVENSSON, L. G., TUZCU, E. M., WEBB, J. G., FONTANA, G. P., MAKKAR, R. R., BROWN, D. L., BLOCK, P. C., GUYTON, R. A., PICHARD, A. D., BAVARIA, J. E., HERRMANN, H. C., DOUGLAS, P. S., PETERSEN, J. L., AKIN, J. J., ANDERSON, W. N., WANG, D. & POCOCCO, S. 2010. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363, 1597-607.
- MORENO, P. R., JANG, I. K., NEWELL, J. B., BLOCK, P. C. & PALACIOS, I. F. 1994. The role of percutaneous aortic balloon valvuloplasty in patients with cardiogenic shock and critical aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 23, 1071-5.
- MOSS, D., HENDERSON AR, KACHMAR JF 1987. Enzymes. In: NM, T. (ed.) *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders.
- NASHEF, S. A., ROQUES, F., MICHEL, P., GAUDUCHEAU, E., LEMESHOW, S. & SALAMON, R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 16, 9-13.
- O'BRIEN, S. M., SHAHIAN, D. M., FILARDO, G., FERRARIS, V. A., HAAN, C. K., RICH, J. B., NORMAND, S. L., DELONG, E. R., SHEWAN, C. M., DOKHOLYAN, R. S., PETERSON, E. D., EDWARDS, F. H. & ANDERSON, R. P. 2009. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 88, S23-42.
- OPFERMANN, U. T., PEIVANDI, A. A., DAHM, M., HILGENSTOCK, H., HAFNER, G., LOOS, A. & OELERT, H. 2001. Postoperative patterns and kinetics of cTnI, cTnT, CK-MB-activity and CK-activity after elective aortic valve replacement. *Swiss Med Wkly*, 131, 550-5.
- PELLIKA, P., SARANO, ME, NISHIMURA, RA ET AL. 2005. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*, 3290-3295.
- PEREIRA, J. J., LAUER, M. S., BASHIR, M., AFRIDI, I., BLACKSTONE, E. H., STEWART, W. J., MCCARTHY, P. M., THOMAS, J. D. & ASHER, C. R. 2002. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 39, 1356-63.
- PIAZZA, N., GRUBE, E., GERCKENS, U., DEN HEIJER, P., LINKE, A., LUHA, O., RAMONDO, A., USSIA, G., WENAWESER, P., WINDECKER, S., LABORDE, J. C., DE JAEGERE, P. & SERRUYS, P. W. 2008. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic

- valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention*, 4, 242-9.
- PIAZZA, N., NUIS, R. J., TZIKAS, A., OTTEN, A., ONUMA, Y., GARCIA-GARCIA, H., SCHULTZ, C., VAN DOMBURG, R., VAN ES, G. A., VAN GEUNS, R., DE JAEGERE, P. & SERRUYS, P. W. 2010. Persistent conduction abnormalities and requirements for pacemaking six months after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 6, 475-84.
- PRELLWITZ, W., KAPP, S., NEUMEIER, D., KNEDEL, M., LANG, H. & HEUWINKEL, D. 1978. Isoenzymes of Creatine Kinase: Distribution in the Skeletal muscle and in Sera of Patients with Muscular Disease or Damages. *Journal of Molecular Medicine*, 56, 559-565.
- PULEO, P. R., MEYER, D., WATHEN, C., TAWA, C. B., WHEELER, S., HAMBURG, R. J., ALI, N., OBERMUELLER, S. D., TRIANA, J. F., ZIMMERMAN, J. L. & ET AL. 1994. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 331, 561-6.
- R.D.C.TEAM/ONLINE. 2010. *R: A language and environment for statistical computing*. [Online]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available: <http://www.R-project.org/> [Accessed 10.12.2010].
- ROCHE 2008. Creatine Kinase Liquid Reagent. *COBAS INTEGRA 400/800 Product Information*. Mannheim: Roche Diagnostics.
- ROCHE 2009. Creatine Kinase-MB Liquid Reagent. *COBAS INTEGRA 400/800 Product Information*. Mannheim: Roche Diagnostics.
- ROCHE 2010. Troponin T hs STAT. *COBAS Elecsys Product Information*. Mannheim: Roche Diagnostics.
- RUEL, M., DICKIE, S., CHOW, B. J. & LABINAZ, M. 2010. Interventional valve surgery: building a team and working together. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 22, 145-9.
- SAADEDIN, S. M., HABBAB, M. A., SOBKI, S. H. & FERNS, G. A. 2001. Minor myocardial injury after elective uncomplicated successful PTCA with or without stenting: detection by cardiac troponins. *Catheter Cardiovasc Interv*, 53, 188-92.
- SIEVERS, H. H. 2010. Erworbene Vitien der Aortenklappe. In: ZIEMER, G. (ed.) *Herzchirurgie*. 3 ed. Berlin: Springer.
- SMITH, N., MCANULTY, J. H. & RAHIMTOOLA, S. H. 1978. Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement. *Circulation*, 58, 255-64.
- STABILE, E., SORROPAGO, G., CIOPPA, A., COTA, L., AGRUSTA, M., LUCCHETTI, V. & RUBINO, P. 2010. Acute left main obstructions following TAVI. *EuroIntervention*, 6, 100-5.
- THOMAS, I., MÜLLER, M., SCHUHMANN, G., WEIDEMANN, G., ET AL 2005. Consensus of DGKL and VDGH for interim reference intervals on Enzymes in Serum. *J Lab Med*, 301-308.
- VAHANIAN, A., ALFIERI, O., AL-ATTAR, N., ANTUNES, M., BAX, J., CORMIER, B., CRIBIER, A., DE JAEGERE, P., FOURNIAL, G., KAPPETEIN, A. P., KOVAC, J., LUDGATE, S., MAISANO, F., MOAT, N., MOHR, F., NATAF, P., PIERARD, L., POMAR, J. L., SCHOFER, J., TORNOS, P., TUZCU, M., VAN HOUT, B., VON SEGESSER, L. K. & WALTHER, T. 2008. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European association of cardio-thoracic surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention*, 4, 193-9.
- VILLARI, B., VASSALLI, G., BETOCCHI, S., BRIGUORI, C., CHIARIELLO, M. & HESS, O. M. 1996. Normalization of left ventricular nonuniformity late after valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 78, 66-71.
- VRBICA, Z., DUROVIC, O. & OREB, N. 1997. [Interference of CK-BB isoenzyme in the determination of CK-MB using the immunoinhibition method in patients with pulmonary diseases]. *Lijec Vjesn*, 119, 263-5.
- WALTHER, T., SCHULER, G., BORGER, M. A., KEMPFERT, J., SEEBURGER, J., RUCKERT, Y., ENDER, J., LINKE, A., SCHOLZ, M., FALK, V. & MOHR, F. W. 2010. Transapical aortic valve implantation in 100 consecutive patients: comparison to propensity-matched conventional aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 31, 1398-403.

- WEBB, J. G., PASUPATI, S., HUMPHRIES, K., THOMPSON, C., ALTWEGG, L., MOSS, R., SINHAL, A., CARERE, R. G., MUNT, B., RICCI, D., YE, J., CHEUNG, A. & LICHTENSTEIN, S. V. 2007. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*, 116, 755-63.
- WEBB, J. G., WOOD, D. A., YE, J., GURVITCH, R., MASSON, J. B., RODES-CABAU, J., OSTEN, M., HORLICK, E., WENDLER, O., DUMONT, E., CARERE, R. G., WIJESINGHE, N., NIETLISPACH, F., JOHNSON, M., THOMPSON, C. R., MOSS, R., LEIPSIC, J., MUNT, B., LICHTENSTEIN, S. V. & CHEUNG, A. 2010. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation*, 121, 1848-57.
- WEGLINSKI, M. R., WEDEL, D. J. & ENGEL, A. G. 1997. Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels. *Anesth Analg*, 84, 1038-41.
- WENDLER, O., WALTHER, T., NATAF, P., RUBINO, P., SCHROEFEL, H., THIELMANN, M., TREEDE, H. & THOMAS, M. 2010. Trans-apical aortic valve implantation: univariate and multivariate analyses of the early results from the SOURCE registry. *Eur J Cardiothorac Surg*, 38, 119-27.
- ZAJARIAS, A. & CRIBIER, A. G. 2009. Outcomes and safety of percutaneous aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1829-36.
- ZILE, M. R. & GAASCH, W. H. 2003. Heart failure in aortic stenosis - improving diagnosis and treatment. *N Engl J Med*, 348, 1735-6.

Danksagung

Ich danke besonders meiner Doktormutter Sabine Bleiziffer für das gut durchdachte Thema und die zuverlässige Betreuung sowie den Menschen, die mir nahe stehen, für ihre Unterstützung. Mein Dank gilt auch Nicolò Piazza und dem gesamten Team der Herzchirurgie für die Ermöglichung der zügigen Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Christine Schneider

Eduard-Schmid-Str.27

81541 München

geboren am 17.3.1982 in München

1987-1991	Grundschule am Mariahilfplatz in München
1991-2001	Städt. Luisengymnasium in München
2001-2002	Sprachkurs und Praktikum in Italien
2003-2005	Vorklinisches Studium an der Ludwigs-Maximilians-Universität Ärztliche Vorprüfung mit Note 1,66
2005-2010	Klinischer Studienabschnitt an der Technischen Universität München 2.Abschnitt der ärztlichen Prüfung mit Note 1,5
2010	Approbation als Ärztin