

Aus dem Herzzentrum der Uniklinik Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

# **Inzidenz, Risikofaktoren und Outcome des postoperativen Delirs nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Kevin Reuter  
aus Dorsten

promoviert am 28. März 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu  
Köln  
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachterin: Professorin Dr. med. T. Rudolph  
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. B. W. Böttiger

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- Herrn Dr. med. Victor Mauri
- Frau Prof. Dr. med. Tanja Rudolph

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Die verwendeten Falldaten wurden von mir selbst ausgewertet.

### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Dorsten, den 28.03.2023

Unterschrift:.....*K. Reuter*.....

## Danksagung

Ich möchte meinen besonderen Dank den Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Frau Prof. Dr. Rudolph und Herrn Prof. Baldus für die Betreuung dieser Arbeit und der Themenvergabe, die mir einen Zugang zu dieser Thematik eröffnete.

Ich danke besonders Herrn Dr. Mauri für die intensive Betreuung meiner Arbeit. Unsere zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation wahrgenommen.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Verlobten, Jennifer Simon, für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung und ihr außerordentliches Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit, sowie meinen Eltern, Ralf und Andrea Reuter, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widmen möchte. Ohne deren Geduld und liebevolles Verständnis in dieser herausfordernden Zeit ein solcher Arbeitsumfang niemals hätte gelingen können. Die Hilfe, die kritischen Betrachtungen, ihre differenzierten Anmerkungen aber vor allem ihr liebevoller Beistand und der familiäre Halt, haben mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben.

# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b>Das postoperative Delir</b> .....	<b>8</b>
2.1.1	Einführung .....	8
2.1.2	Definition .....	9
2.1.3	Diagnostik des Delirs.....	10
2.1.4	Pathophysiologie des Delirs .....	10
2.1.5	Therapie eines postoperativen Delirs.....	11
<b>2.2</b>	<b>Die Aortenklappenstenose</b> .....	<b>11</b>
2.2.1	Ätiologie und Epidemiologie .....	11
2.2.2	Pathogenese .....	11
2.2.3	Klinik der Aortenklappenstenose.....	12
2.2.4	Diagnose der Aortenklappenstenose .....	13
2.2.5	Einteilung der Aortenklappenstenose.....	17
2.2.6	Prognose der Aortenklappenstenose:.....	17
2.2.7	Therapie der Aortenklappenstenose .....	20
<b>2.3</b>	<b>Der kathetergestützte Aortenklappenersatz</b> .....	<b>23</b>
2.3.1	Entwicklung und Verlauf.....	23
2.3.2	Datenlage zur TAVI .....	24
<b>2.4</b>	<b>Fragestellung und Ziel der Arbeit</b> .....	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientenkollektiv und Inklusion</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2</b>	<b>Datenerhebung und Studiendesign</b> .....	<b>27</b>
<b>3.3</b>	<b>Monitoring und Scores/Klassifikationen</b> .....	<b>27</b>
3.3.1	CAM-ICU und RASS .....	28
3.3.2	EuroSCORE II .....	32
3.3.3	Essential Frailty Toolset .....	32
3.3.4	Valve Academic Research Consortium-2.....	33
<b>3.4</b>	<b>Software</b> .....	<b>35</b>
<b>3.5</b>	<b>Statistische Analyse</b> .....	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
<b>4.1</b>	<b>Population/Gesamtkollektiv/Baselinecharakteristik</b> .....	<b>37</b>

<b>4.2</b>	<b>Periprozedurale Faktoren/Komplikationen unter TAVI-Prozedur und Einfluss auf die Delirentwicklung .....</b>	<b>38</b>
<b>4.3</b>	<b>Ergebnisse zu Inzidenz, Risikofaktoren und Outcome des postoperativen Delir nach TAVI .....</b>	<b>40</b>
4.3.1	Inzidenz des postoperativen Delirs nach TAVI.....	40
4.3.2	Patienten Basis-Charakteristika für ein postoperatives Delir nach TAVI.....	40
4.3.3	Periprozedurale Faktoren und Prädiktoren für ein postoperatives Delir nach TAVI	43
4.3.4	Dauer des Krankenhaus- und ICU-Aufenthaltes nach TAVI .....	45
4.3.5	Prädiktoren des postoperativen Delirs nach TAVI.....	46
4.3.6	Überleben nach POD .....	47
<b>5</b>	<b><i>Diskussion</i> .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1</b>	<b>Entstehung eines postoperativen Delirs bezogen auf unterschiedliche Verfahrensanwendungen und Patientengruppen.....</b>	<b>48</b>
<b>5.2</b>	<b>Risikofaktoren im Kontext der Entstehung eines postoperativen Delirs</b>	<b>49</b>
<b>5.3</b>	<b>Limitationen .....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i> .....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b><i>Anhang</i> .....</b>	<b>58</b>
<b>7.1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>58</b>
<b>7.2</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b><i>Vorabveröffentlichung von Ergebnissen</i> .....</b>	<b>60</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Wortlaut
ACC	American College of Cardiology
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKK	Aortenklappenkalzifikation
AKP	Aortenklappenprothese
AS	Aortenklappenstenose
AVA	Aortic Valve Area
AKE	Aortenklappenersatz (chirurgisch)
BGA	Blugasanalyse
CAM	Confusion Assessment Method
COPD	Chronic Obstructiv Pulmonary Disease
CRP	C-Reaktives-Protein
CT	Computertomographie
DSE	Dobutaminstressechokardiographie
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
ECS	European Society of Cardiology
EEG	Elektroenzephalographie
EuroSCORE	European System of Cardiac Risk Evaluation
HI	Herzinsuffizienz
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
ICD-10	International Classification of Diseases 10 Version
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF/AVA	Klappenöffnungsfläche/Aortic Valve Area
LHK	Linksherzkratheter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MS-CT	Multischicht-Computertomographie
NYHA	New York Heart Association
PAPsys	Systolischer pulmonalarterieller Druck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
POD	Postoperatives Delir
PVL	Paravalvuläre Leckage
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
STS-Score	Society of Thoracic Surgery Score
SVI	Schlagvolumenindex
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VARC-2	Valve Academic Research Consortium 2 Consensus

# 1 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der POD-Inzidenz bei Patienten die eine TAVI-Prozedur erhalten haben. In diesem Rahmen wurden ein besonderes Augenmerk auf die Risikofaktoren und den Einfluss eines PODs auf das Outcome nach einer TAVI-Prozedur gelegt. Hierfür wurden fortlaufend Daten von 661 Patienten analysiert, die eine TAVI-Prozedur im Zeitraum von Januar 2016 bis Dezember 2017 erhalten haben. Die Patientendaten wurden hinsichtlich verschiedener Variablen untersucht. Das Delir Monitoring wurden unter anderem mittels CAM-ICU-Test in regelmäßigen Abständen am Patienten in der Follow-up Zeit auf den Intensiv Care Units und den Stationen erhoben.

Das POD in dieser Studie hat eine Inzidenz von 10%. Von POD betroffenen Patienten waren überwiegend männlichen Geschlechtes, zeigten einen hohen EuroSCORE II und wurden vermehrt als gebrechlich „frail“ eingestuft. Ebenfalls zeigte sich eine Assoziation des PODs mit multiplen periprozeduralen Komplikationen. Hierrunter zählen unter anderem Komplikationen am Gefäßsystem, Blutungen, Schlaganfälle, Pneumonie, sowie eine respiratorische Insuffizienz mit Indikation zur maschinellen Beatmung. Folglich wiesen Patienten mit POD signifikant längere Krankenhaus und Intensivaufenthalte auf. Ebenfalls ließ sich eine erhöhte Krankenhausmortalität bei besagtem Patientenkollektiv nachweisen. Außerdem ließ sich im Rahmen der Studie eine signifikant erhöhte Zwei-Jahres Mortalität bei POD-Patienten belegen.

In der Analyse mittels Regressionsmodell konnten im weiteren Verlauf mehrere unabhängige Prädiktoren für die POD-Entstehung ermittelt werden. Hierzu zählen das männliche Geschlecht, Vorhofflimmern, Frailty, Pneumonie, Schlaganfälle, Komplikationen am Gefäßsystem, sowie die Wahl eines Allgemeinanästhesie-Verfahrens.

Zusammenfassend zeigt sich ein häufiges Auftreten von POD bei TAVI-Patienten, welches mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert ist. Ebenfalls konnten konkrete periprozedurale Parameter, sowie grundlegende Patienteneigenschaften für die POD-Entstehung herausgearbeitet werden. Schlussfolgernd könnten zukünftige präventive Strategien, sowie eine frühzeitige POD-Diagnostik essentielle Mittel sein, um die Inzidenz des POD zu reduzieren. Ziel ist es dadurch konsekutiv die Mortalität nach TAVI zu senken und somit das Patientenoutcome zu verbessern.



## 2 Einleitung

### 2.1 Das postoperative Delir

#### 2.1.1 Einführung

Die Wortbildung des Begriffes Delirium stammt aus dem Lateinischen delio-delirare (de-lira) und bedeutet im Wortlaut soviel wie aus der Furche geraten, von der geraden Linie abweichend und im veralteten Gebrauch „Irrsein“. Es zeigt sich, dass der Begriff des Deliriums sich in der Geschichte durch verschiedene Eigenschaften immer wieder gewandelt hat, bis er heute durch die DSM-5 und ICD-Kriterien als hirnorganisches Syndrom vor allem einhergehend mit Beeinträchtigung des Bewusstseins, aber auch anderer Diagnosekriterien etabliert ist. So beschrieb schon Hippokrates 500 BC die Phrenitis, einen Symptomkomplex, welcher eine geistige Abnormität, bedingt durch Fieber, Kopftraumata und Vergiftung, beschreibt. Ebenfalls konnte Celsius im ersten Jahrhundert NC mentale Störungen, die durch Fieber oder Traumata des Schädels ausgelöst wurden als Symptom-Konstellation erfassen.<sup>1 2</sup>

Aber auch in der aktuellen medizinischen Praxis zeigt sich das Delir noch immer als wichtiger Interessenpunkt in der Forschung. Bereits die je nach Analyse der jeweiligen Kohorte in verschiedenen Studien hohe Inzidenz des PODs im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung zeigt die Wichtigkeit dieses Themas. Die Delirinzidenz schwankt studienabhängig stark und wird unter anderem in der deutschen AWMF Leitlinie für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement mit 20-80% angegeben. Siddiqi N. et al. konnten in einem systematischen Review von 42 Studien das Auftreten zwischen 11% und 42% beobachten.<sup>3 4 5 6</sup>

R. von Haken et al. verdeutlichen die Bedeutung des Intensiv-Delirs indem sie von einem Organversagen sprechen, welches eine weitreichende prognostische Relevanz für den Patienten hat.<sup>7</sup>

Für den Patienten und seine Angehörigen ist die Entwicklung eines Delirs im stationären Setting ein weitreichender Einschnitt der Lebensqualität und eine beängstigende Erfahrung, welche auch nach mehrmonatigem Zeitabstand einer intensivmedizinischen Betreuung als negative Erinnerung berichtet werden kann. Aber auch abgesehen von den subjektiven Komplikationen für den Patienten, zeigt sich mit der Delirentwicklung unter anderem eine erhöhte Mortalität, verlängerte Beatmungsdauer, verschlechtertes kognitives Outcome, die Entwicklung von Folgeerkrankungen, sowie eine verlängerte Liegezeit und somit Hospitalisierung. Dies zusammen lässt den Schluss zu, dass es vor allem von Interesse ist, Patienten mit einem Risikoprofil für die Entwicklung eines Delirs frühzeitig zu erkennen und auch weitere Risikofaktoren im Kollektiv herauszuarbeiten. Modifizierbare prädisponierende Faktoren sollen frühzeitig detektiert und angegangen werden, um so eine Risikoreduktion zu bewirken.<sup>8-</sup>

10

## 2.1.2 Definition

Besonders im klinischen Alltag und im allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch zeigen sich viele Umschreibungen, welche die Diagnosekriterien eines postoperativen Delirs versuchen zu erfassen. So sind Aussagen wie hirnormales Syndrom, psychoorganisches Syndrom, Durchgangssyndrom, nicht alkoholbedingte Verwirrtheit oder exogener Reaktionstyp in der innerklinischen Kommunikation zu finden. Doch zur präzisen Definition eines postoperativen Delirs sind besonders zwei Ansätze von Interesse. So hat die American Psychiatric Association in ihren DSM-5 Diagnosekriterien (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*) das Delir definiert. Zur Erfüllung der Diagnose müssen hier vier Kriterien erfüllt werden.<sup>11</sup>

1. Aufmerksamkeitsstörungen
2. Veränderungen in der Kognition unter anderem klinisch bemerkbar mit Gedächtnisstörungen, Sprachstörungen, Störung der Wahrnehmung oder Störung in der Orientierung
3. Der Verdacht, welcher durch klinische Untersuchung, Anamnese und laboratorischer Testung gestützt wird, dass ursächlich dem Delir eine Erkrankung, Entzug oder Intoxikation zugrunde liegt
4. Ein akuter Beginn und ein fluktuierender wechselnder Verlauf<sup>11</sup>

Weiter wurden Kriterien für ein Delir auch in der deutschen Version der International Classification of Diseases 10 Version 2019 festgelegt. Hier ist unter der Codierung F.05 das Delir, welches nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen ausgelöst wird, gelistet. Dieser Subtyp des Delirs, welcher überwiegend nach Operationen/Interventionen auftritt, ist vor allem Gegenstand dieser Arbeit.

Ein Delir wird hier beschrieben als ein hirnormales Syndrom, welches unspezifisch ist und durch das gemeinsame und gleichzeitige Auftreten von Störungen in unten aufgeführten Kategorien definiert wird. Die Dauer der Manifestation ist hierbei variabel und der Schweregrad ist mit Schwankungen von leicht bis sehr schwer angegeben.

Störung des Bewusstseins

Störung der Aufmerksamkeit

Störung des Gedächtnisses

Störung der Psychomotorik

Störung der Emotionalität

Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus

Weiter unterscheidet die ICD-10-Definition noch ein Delir als Folge eines Entzuges (Delirium Tremens) und das Delir bei Patienten mit diagnostizierter Demenz. Diese beiden aufgeführten Formen sind nicht in die Analyse und Erhebung mit eingegangen. Weiter kann ein Delir mittels Delirium Motor Subtype Scale (DMSS) und der

deutschen Version DMSS-G) in vier weitere Unterformen klassifiziert werden. Hierzu gehören das hypoaktive, hyperaktive, gemischt-aktive und nicht-motor-subtype Delir.<sup>12 13</sup> Diese klinisch nicht einfach zu trennende und angewendete Unterteilung wurde in die Analyse dieser Arbeit nicht übernommen.

### **2.1.3 Diagnostik des Delirs**

Die Diagnose des Delirs wird überwiegend klinisch gestellt. Zur Ursachenklärung können dann weiterführende Diagnostikverfahren angeschlossen werden. Zur Abklärung einiger der multifaktoriellen Auslöser eines Delirs bieten sich ebenfalls verschiedene Labor-Diagnostiken mit einigen gängigen Parametern an. Hier sollten zusätzlich zu einem Blutbild auch Natrium, Kalium, CRP, Transaminasen, Harnstoff, Kreatinin, Blutzucker, TSH basal und eine arterielle BGA erfolgen. Ebenfalls kann für eine spezifische Analyse ein cCT oder cMRT und eventuell ein EEG durchgeführt werden. Ausschlaggebend ist aber das frühzeitige Screening der DSM-Kriterien. Dies kann unter anderem mittels Confusion Assessment Method (CAM) durchgeführt werden. Das für diese Arbeit angewendete Assessment wird genauer im Methodenteil 3.3 erörtert und die Anwendung beschrieben.<sup>14</sup>

### **2.1.4 Pathophysiologie des Delirs**

Die genaue Pathophysiologie eines vor allem PODs ist schwierig festzulegen. Es werden aktuell mehrere Möglichkeiten, welche zu einer Delirentstehung führen könnten, diskutiert.

So zeigt sich, dass Vulnerabilitätsfaktoren wie ein passendes Risikoprofil, gepaart mit einem Stressor-Trigger zu einem Auftreten führen können.<sup>15,16,7</sup> Dies wird als Schwellenkonzept beschrieben. Patienten mit einem hohen Risikoprofil können durch minimale Trigger eher zur Entwicklung eines Delirs tendieren als zum Beispiel Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil. Klassische Trigger wie vorausgehende operative Eingriffe, Schmerzen, Intensivaufenthalte/Sedierungen werden beschrieben. So können größere Stressoren, wie eine schwere Infektion, ein Delir bei einer augenscheinlich gesünderen Person auslösen, aber eher kleinere Stressoren, wie das Umstellen einer Langzeitmedikation, nicht zu diesem Ergebnis führen. Anders ist dies bei Patienten, welche dieses hohe Risikoprofil erfüllen. Hier können auch kleinere Trigger ein Delir auslösen. Das Verhältnis von Vulnerabilität und Trigger in Bezug auf ein Delir hilft vor allem dabei, die Entstehung eines Delirs klinisch zu verstehen und dem möglichst entgegen zu wirken.<sup>17 18</sup>

Weiter zeigt sich, dass gewisse Medikamentenklassen einen Einfluss auf die Delirentstehung haben können. Diese stellen somit einen wichtigen Risikofaktor dar. Oft eingesetzte Medikamente in der Klinik haben einen Einfluss auf die Entstehung eines Delirs. So sind die Substanzklassen wie Benzodiazepine, Opiate und Medikamente mit einem anticholinergen Effekt mit der Entwicklung eines Delirs in Verbindung zu bringen. Unter anderem soll die Delirentwicklung zu 12-39% medikamentenassoziiert sein.<sup>19 6</sup>

Weitere Trigger können auch Exsikkose, Verschiebungen im Elektrolythaushalt, Alkoholentzug, Hypoglykämie, akutes Nierenversagen und Verschlechterungen der Aktivitäten des täglichen Lebens durch z. B. Immobilität sein.<sup>14</sup>

### **2.1.5 Therapie eines postoperativen Delirs**

Wenn die auslösende Ursache und die Triggerfaktoren identifiziert werden können, sollte eine kausale Therapie bezüglich dieses Auslösers erfolgen.

Ist dies nicht möglich schließt sich eine symptomatische Therapie an.

Allgemeine Maßnahmen können unter anderem die Vitalparameterüberwachung, Medikamentenoptimierung z.B. durch Absetzen externer Noxen, wie anticholinerge Medikamente und eine bedarfsgerechte Flüssigkeitssubstitution sein.<sup>14,20</sup>

Zusätzlich zu diesen allgemeinen Maßnahmen sind weitere nichtmedikamentöse Maßnahmen zu prüfen. Diese werden anhand der Empfehlung der American Psychiatric Association durchgeführt. Unter anderem finden sich hier die Reizabschirmung, gute Raumbelichtung, bessere persönliche Zuwendung durch Bezugspersonen und Orientierungshilfen.

Eine medikamentöse Therapie des Delirs steht im Kontrast mit dem Wissen über auslösende Noxen. Eine präventive Medikamententherapie erwies sich als nicht zielführend und wird somit nicht empfohlen.

<sup>14 21</sup>

## **2.2 Die Aortenklappenstenose**

### **2.2.1 Ätiologie und Epidemiologie.**

Die Aortenklappenstenose (AS) ist charakterisiert durch eine Beweglichkeitseinschränkung der Taschen. Dies hat unter anderem eine unterschiedlich starke Reduzierung der Klappenöffnungsfläche mit veränderter Blutströmung zur Folge. Sie stellt zum Erhebungszeitpunkt dieser Arbeit die dritthäufigste kardiovaskuläre Pathologie in Europa und der USA dar und ist hier ebenfalls der häufigste Klappenfehler mit 43% aller Vitien<sup>22</sup> Die Inzidenz wird unter anderem in der Leitlinie Klappenvitien<sup>23</sup> im Erwachsenenalter mit 2-9 % bei den über 65-Jährigen angegeben. Die Formen der Stenose sind ebenfalls in Ihrem Auftreten verschieden. So zeigt sich die kalzifizierende AS als die häufigste Form und ist in ihrer Inzidenz weiter zunehmend. Wesentlich seltener tritt die erworbene post rheumatische Form auf. Vorstufen der AS treten bereits bei 30% in dieser Population auf.<sup>24</sup>

### **2.2.2 Pathogenese**

Die Folgen einer AS sind bedingt durch die Reduktion der KÖF. Diese hat eine Norm beim Erwachsenen von ca. 2,6-3,5 cm<sup>2</sup> und nimmt in Folge der Krankheitsentwicklung

kontinuierlich ab. Die progrediente Abnahme wird mit ca. 0,1 cm<sup>2</sup> pro Jahr beschrieben, was eine Zunahme des maximalen Aortenklappenflusses von ca. 0,2-0,3 m/s entspricht.<sup>23</sup> Es kommt zu einer chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels und zu einer Abnahme der linksventrikulären Auswurffraktion. Dies hat eine Veränderung des Druckgradienten über der Aortenklappe zur Folge. Einfluss auf diesen Gradienten nehmen unter anderem auch die Herzfrequenz, Schlagvolumen und Kompressionskraft. Die Kardiomyozyten des linken Ventrikels reagieren meist mittels konzentrischer Hypertrophie. Dank dieser Kompensation wird der Gradient an der Klappe überwunden und es folgt erst spät eine Reduktion des Herzzeitvolumens. Bei Ineffizienz dieser Kompensation steigt die Nachlast des linken Ventrikels und es folgt eine Reduktion der Auswurffraktion. Dies passiert in einem Spätstadium der AS. Wesentlich früher zeigt sich eine, trotz länger erhaltener systolischer Funktion, diastolische Dysfunktion.<sup>22,23</sup> Sie entwickelt sich vor allem durch die Hypertrophie und durch die dauerhaften erhöhten Füllungsdrücke bedingte Abnahme der Relaxationsfähigkeit und Dehnbarkeit im linken Ventrikel. Ein Rückstau in den Lungenkreislauf mit Stauung und klinisch sichtbarer Dyspnoe und Leistungsminderung sind die Folge. Weitere Auswirkung der Hypertrophie ist ebenfalls der nun erhöhte kardiale Sauerstoffbedarf und der durch die veränderten Druckverhältnisse und Wandspannung bedingte verminderte subendokardialer Blutfluss. Dieses kann bei Patienten mit ausgeprägter AS zu klappenbedingter Angina-Pectoris-Symptomatik führen, auch wenn keine verursachende Koronarstenose vorliegt.<sup>25,26</sup>

Weiterhin treten mit der AS vor allem atriale Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern auf. Besonders bei symptomatischen Patienten kann der plötzliche Herztod eine weitere Folge der AS sein. Patienten mit asymptomatischer Stenose haben dementsprechend eine Inzidenz von weniger als 1 % pro Jahr, wogegen das mittlere Überleben nach Auftreten von Symptomen auf 2-3 Jahren reduziert wird.

<sup>22, 23</sup>

### 2.2.3 Klinik der Aortenklappenstenose

Klinisch auffällige Patienten befinden sich meistens in einem schwereren Stadium der AS. So wird beschrieben, dass eine Symptomatik oft erst bei einer KÖF von ca. <1 cm<sup>2</sup> und einem mittleren systolischen Gradienten von > 40mmHg auftritt. Typisch bei der AS ist eine Symptomtrias aus erstens einer belastungsinduzierten Dyspnoe, welche bedingt durch ein erniedrigtes Herzzeitvolumen und in einem späteren dekompensierten Stadium durch einen zusätzlichen Rückstau in den Lungenkreislauf entsteht. Zweitens einer Angina Pectoris, ausgelöst durch ein Missverhältnis aus erhöhtem Sauerstoffbedarf des hypertrophierten Ventrikels und dem verminderten Sauerstoffangebot bedingt durch schlechten subendokardialen Blutfluss/relative Koronarsuffizienz. Hier müssen Patienten an keiner vorbekannten Koronarstenose leiden, obwohl natürlich durch Alter und Risikofaktoren dies zusätzlich als Komorbidität in Frage kommt. Und zuletzt das Auftreten von Synkopen und Schwindelgefühl vor allem unter Belastung. Diese Klinik resultiert aus einer zerebralen Minderperfusion. Ursächlich wird hier eine belastungsinduzierte Fehlreaktion der linksventrikulären Barorezepto-

ren beschrieben, welche eine periphere Vasodilatation zur Folge hat. Weiterhin können aber auch die bereits beschriebenen Rhythmusstörungen und das reduzierte HMV ursächlich für die Synkopen sein.<sup>22,23</sup>

#### 2.2.4 Diagnose der Aortenklappenstenose

Zur klinischen Diagnostik gehört die Palpation am Patienten. Hier können bei der AS je nach Stärke der Ausprägung ein hebender breiter Herzspitzenstoß bei konzentrischer Linksherzhypertrophie palpiert werden. Als führender Befund zeigt sich bei der Auskultation ein spindelförmiges raues Systolikum mit Punctum maximum im 2. ICR parasternal rechtsseitig. Es kann eine Fortleitung des Geräusches in die Karotiden auskultiert werden. In der EKG-Diagnostik können unspezifische Zeichen, welche aber auch komplett fehlen können, auftreten. Dies sind unter anderem Zeichen der Linksherzhypertrophie mittels Sokolow-Lyon Index und druckbedingte T-Negativierung vor allem linkspräkordial sowie Lagetypveränderung in Linkslage.<sup>22</sup>

Aussagekräftiger zur Diagnosestellung und Schweregradklassifizierung einer AS sind die nicht invasiven Messungen mittels transthorakaler und bzw. transösophagealer Echokardiografie.

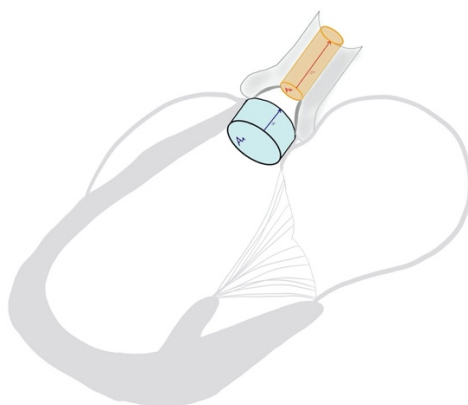
Die maßgeblichen Parameter des TTE sind die KÖF, die maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe, der maximale und mittlere Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt, die LVEF und der linksventrikuläre Durchmesser sowie die Wanddicke bei eventuell begleitender HI. Die Grundlage der Schweregrad-Evaluation beruht auf dem CW-Doppler.

Der mittlere transaortale Druckgradient wird beschrieben als Druckunterschied zwischen Aorta und linken Ventrikel während der Systole. Hierfür wird in der Dopplerfunktion aus der gemessenen Geschwindigkeit ( $v$ ) der Druckgradient  $\Delta P$  berechnet. Es wird hierfür die für die Klinik vereinfachte Bernoulli-Gleichung genutzt. Der maximale Gradient wird angepasst aus der maximal gemessenen Geschwindigkeit berechnet. Der mittlere Druckgradient wird nicht aus der mittleren Flussgeschwindigkeit berechnet, sondern indem die gemessenen Gradienten über eine Auswurfperiode gemittelt werden.

Die KÖF wird anhand der Kontinuitätsgleichung berechnet. Hierfür werden drei Messungen benötigt. Erstens die Messung der AS-Flussgeschwindigkeit, zweitens der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und zuletzt die LVOT-Geschwindigkeit, welche mittels gepulstem Doppler messbar ist.

$$A2 = \frac{A1 * v1}{v2}$$

A1 steht für die Oberfläche des LVOT, V1 für das Geschwindigkeits-Zeit Integral (VTI) des LVOT, V2 für die VTI der AS und A2 abschließend für die entscheidende Oberfläche der stenosierten Aortenklappe. Beispielhaft ist dies in nachfolgender Abbildung 1 skizziert.

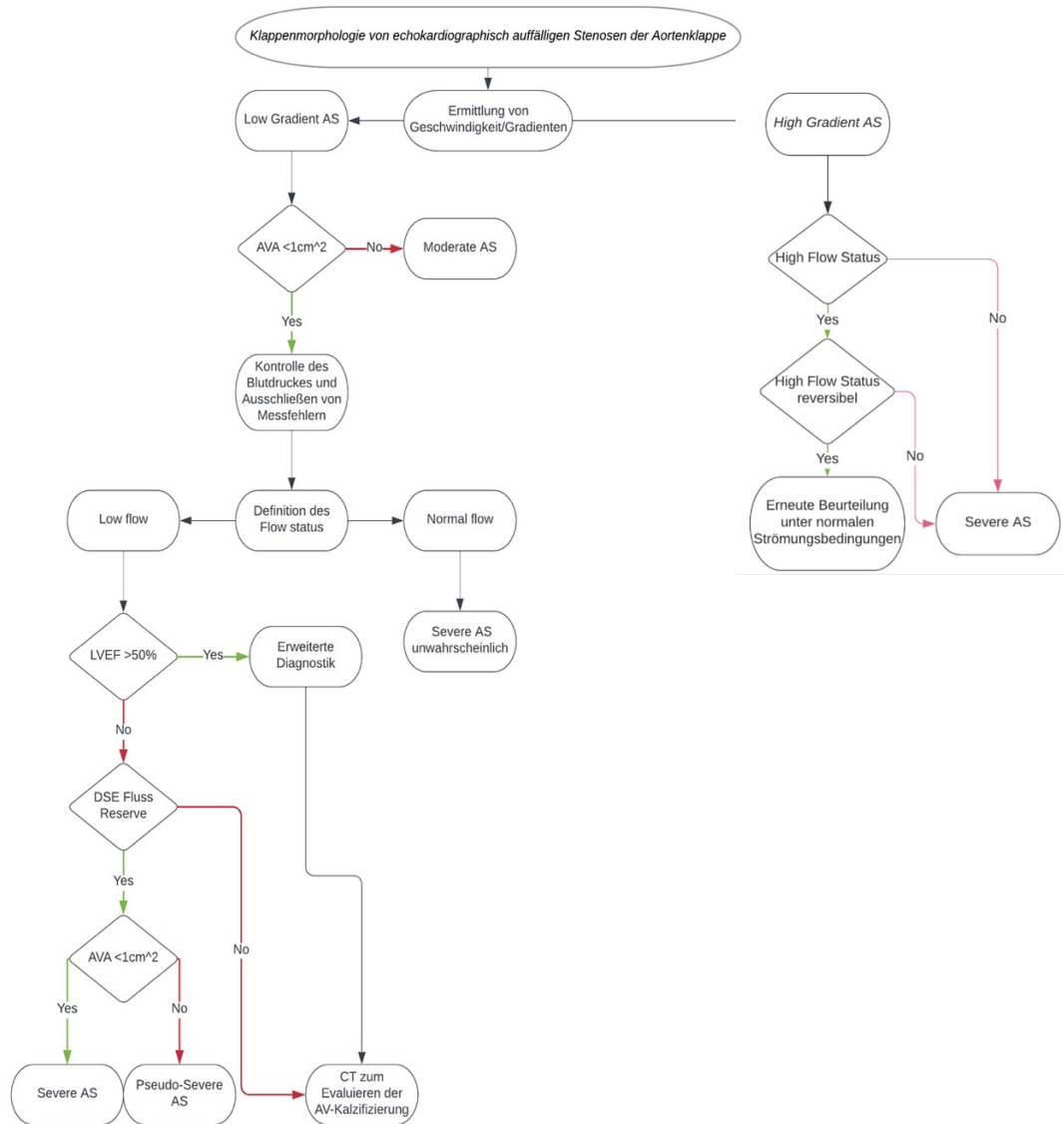


**Abbildung 1 : stilistisches Schema zur Berechnung der Kontinuitätsgleichung (selbst erstellt)**

In nachfolgender Tabelle sind zusammenfassend die Schweregradkriterien, welche in der Echokardiografie evaluiert werden, aufgelistet.

**Tabelle 1: Echokardiografische Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach Baumgartner et al. <sup>24</sup>**

Grad	Mittlerer Systolischer Druckgradient (Bernoulli-Gleichung)	Klappenöffnungsfläche (Kontinuitätsgleichung)	Maximale Flussgeschwindigkeit (mittels CW-Doppler)
normal	2-4 mmHg	3-4 cm <sup>2</sup>	<2,6 m/s
leichtgradig	<25 mmHg	1,5-2 cm <sup>2</sup>	2,6-2,9 m/s
mittelgradig	25-40 mmHg	1,0-1,5 cm <sup>2</sup>	3,0-4,0 m/s
hochgradig	>40 mmHg	<1,0 cm <sup>2</sup>	>4 m/s
Sehr kritisch	>70 mmHg	<0,6 cm <sup>2</sup>	>4 m/s



**Abbildung 2: Flussgrafik angelehnt an ESC Leitlinie: Vorgehen zur Evaluation einer AS <sup>27</sup>:**

Zusätzliche Diagnostik einer AS:

Die Bildgebung mittels Mehrschicht-Computertomografie und kardialer Magnetresonanztomografie stellen zusätzlich zur klassischen Echokardiografie eine gute Möglichkeit zu Aussagen über das Ausmaß einer Kalzifizierung und die Vermessung der aortalen Abschnitte. Vorteile dieser Maßnahmen finden sich vor allem bei Patienten



mit low-grade AS. Die Kalzifikation der Aortenklappe wird im MS-CT anhand eines Calcium-Scores angegeben (in Agatston- Units)

**Tabelle 2: Calcium Score im MS-CT und Wahrscheinlich für das Vorliegen einer hochgradigen AS**

Wahrscheinlichkeit	Units Mann	Units Frau
Sehr wahrscheinlich	>3000	>1600
Wahrscheinlich	>2000	>1200
Eher unwahrscheinlich	<1600	<800

Hier zeigt sich, dass die das Ausmaß einer Kalzifizierung mit der KÖF korreliert. Die Nutzung des MS-CT ist somit ein gutes additives Instrument bei der Evaluation des Schweregrades vor allem bei Fällen, wie unter anderem Patienten mit niedriger Auswurfraction oder Patienten welche mit Hilfe der Echokardiografie im Schweregrad unterschätzt werden. Ebenfalls kann das MS-CT durch die genaue Diagnostik für eine bessere Risikostratifizierung genutzt werden.<sup>28-30,31</sup>

Weiterhin erwies sich in der Labordiagnostik das natriuretische Peptid als funktionaler Parameter für eine Vorhersage über das symptomfreie Überleben und Outcome bei Patienten mit einer normal-flow und low-flow AS. Dieser Parameter wird in der Leitlinie für das Vitienmanagement und die optimale Terminierung einer Intervention bei asymptomatischen AS-Patienten sowie Aussagen über das Langzeit-Überleben/Sterblichkeit beschrieben.

<sup>32,33</sup>

Wie oben in der Flussgrafik „Vorgehen zur Evaluation einer AS“ zu erkennen ist, können zusätzlich Stress-Untersuchungen durchgeführt werden. Empfohlen wird dieses bei physisch tauglichen und aktiven Patienten, um verdeckte Symptome zu erkennen und zur Risiko-Abschätzung bei schwerer asymptomatischer AS.

Die Stress Echokardiografie zum Beispiel mittels Verabreichung von Dobutamin, ermöglicht die prognostische Analyse von Low Flow Low Gradient AS indem in der Untersuchung die Veränderung in der LVEF und Anstieg des mittleren Druckgradienten analysiert wird. Die Differenzierung von einer echten hochgradigen AS und einer pseudo hochgradigen AS wird dadurch möglich.

Abschließend wird in der Leitlinie zum Vitienmanagement eine invasive Messung der Druckgradienten nur noch für Patienten empfohlen, bei denen die nicht invasiven Untersuchungen zu keinen eindeutigen Ergebnissen geführt hat. Sie stellt somit keine Routineuntersuchung der AS dar.

<sup>31</sup>

## 2.2.5 Einteilung der Aortenklappenstenose

Für die Klassifikation der AS in Schweregrade ist das Dopplerverfahren, welches in der echokardiographischen Evaluation genutzt wird, entscheidend. Diese unterliegt gewissen technikbezogenen Messeinschränkungen. Ausgleichend werden zur klinischen Bestimmung des Schweregrades zusätzlich noch weitere Parameter erhoben. Diese setzen sich aus der maximalen Flussgeschwindigkeit, dem mittleren systolischen Druckgradienten (errechnet mit Hilfe der Bernoulli Gleichung), der Dicke, Größe und Funktion des linken Ventrikels, den Grad der Verkalkung und dem Blutdruck zusammen.

24

Die Kategorisierung der AS kann in vier Klassen erfolgen.

**Klasse 1: High Gradient AS**

Hierfür müssen die Kriterien der KÖF  $<1,0 \text{ cm}^2$  und einem mittleren systolischen Druckgradienten  $>40 \text{ mmHg}$  erfüllt sein.

**Klasse 2: Low Flow Low Gradient AS.**

Diese Form stellt eine besondere Herausforderung in der Differentialdiagnose der AS Typen dar. Sie erfüllt die Kriterien der Klappenöffnungsfläche von  $<1 \text{ cm}^2$  und einem mittleren systolischen Druckgradienten von  $<40 \text{ mmHg}$ , da die LVEF eingeschränkt ist und ein hoher Gradient dementsprechend nicht aufgebaut werden kann. Diese Form geht wie beschrieben mit einer reduzierten LVEF  $<40\%$  einher. Zur besseren Differenzierung wird hier eine Stressechokardiografie unter Dobutamingabe durchgeführt. Hierdurch kann eine echte AS von einer Pseudo-AS unterschieden werden. Entstehen die niedrigeren Druckwerte aufgrund einer Ventrikelschwäche, zeigt sich unter Dobutamin eine Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche in der Echokardiografie.

**Klasse 3: Paradoxe Low Flow Low Gradient AS.**

Bei dieser Form ist die Auswurfraction des Ventrikels erhalten, aber es wird dennoch, meist aufgrund einer diastolischen Funktionsstörung, ein vermindertes Schlagvolumen ausgeworfen ( $\text{SVI} <35 \text{ ml/m}^2$ ). Der mittlere systolische Druckgradient ist genauso wie die Klappenöffnungsfläche reduziert. Ein diastolisches Füllungsdefizit und ein kleines ventrikuläres Volumen werden als mögliche Ursache diskutiert.

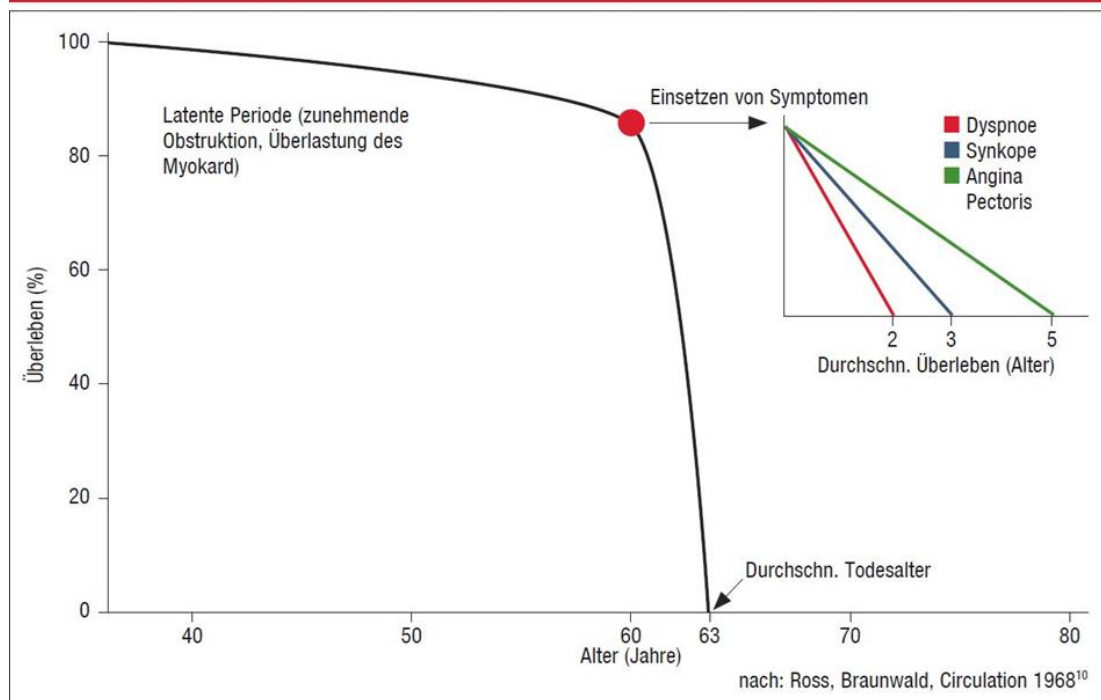
**Klasse 4: Normal Flow Low Gradient/ Mittelgradige AS.**

Erfüllt die Kriterien Klappenöffnungsfläche  $<1 \text{ cm}^2$ , mittlerer systolischer Druckgradient  $<40 \text{ mmHg}$ , Auswurfraction von  $>50\%$  und Schlagvolumen ( $>35 \text{ ml/m}^2$ ).<sup>31,34</sup>

## 2.2.6 Prognose der Aortenklappenstenose:

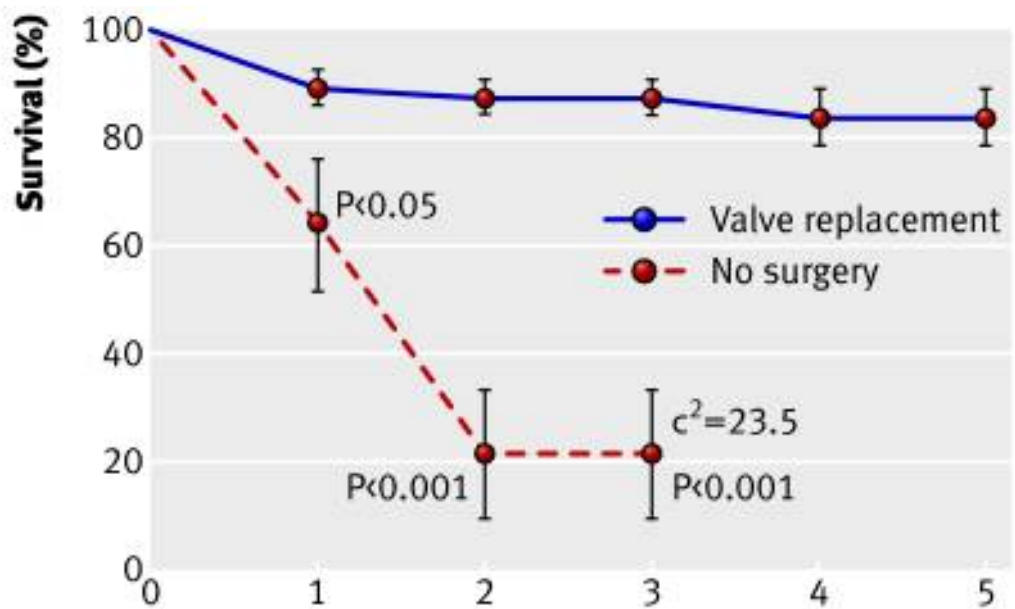
Die Prognose einer AS ist stark abhängig von dem Zeitpunkt des Symptombeginns. Es zeigt sich, dass nach Auftreten von Symptomen die Mortalität der Patienten stark ansteigt (Abb. 3).

**Abb.: Natürlicher Verlauf der Aortenstenose**



**Abbildung 3: Verlauf der Aortenklappenstenose nach Symptombeginn nach Ross und Braunwald et al. <sup>35</sup>**

Es zeigt sich unter anderem in den Grafiken, dass die unbehandelte symptomatische AS eine ausgeprägt hohe Mortalität von bis zu 80% nach 3 Jahre aufweist. Nach erfolgreichem Aortenklappenersatz (AKE) folgt eine normale altersentsprechende Lebenserwartung.



No at risk	Year					
	0	1	2	3	4	5
Valve replacement	125	87	51	35	9	0
No surgery	19	8	2	1	0	0

**Abbildung 4: Verlauf der Aortenklappenstenose nach Symptombeginn und Intervention nach Schwarz. F. et al.<sup>36,37</sup>**

In der Grafik nach Ross und Braunwald zeigt sich der Verlauf einer AS mit deutlicher Reduzierung des Überlebens direkt nach dem Einsetzen der Symptome und ausbleibender Therapie. Je nach Symptomart ließ sich eine unterschiedliche Überlebenszeit feststellen. So errechnet sich ein durchschnittliches Überleben mit AS und Dyspnoe von 2 Jahren, bei Synkopen von 3 Jahren und nach dem Einsetzen von pektanginösen Beschwerden von 5 Jahren.

Im Vergleich von medikamentösen Standardtherapien bei inoperablen Patienten und TAVI zeigte sich ebenfalls, dass 50,7% der TAVI inoperablen Patienten innerhalb eines Jahres verstarben, sofern sie keine TAVI erhalten haben. (TAVI 1-Jahresmortalität 30,7%). Ebenfalls wiesen die Patienten mit der Standardtherapie innerhalb eines Jahres zu 58,0% ein höheres Auftreten/Verschlechterung von kardialen Symptomen auf.<sup>38,39</sup>

Die Prognose nach Intervention und der Einfluss des Therapieverfahrens wurden anhand der 5 Jahres Daten in der PARTNER 1 Studie erarbeitet. Es erwies sich, dass

die beiden Therapieverfahren TAVI und AKE hinsichtlich der 5 Jahres Mortalität keinen signifikanten Unterschied aufweisen.

### **2.2.7 Therapie der Aortenklappenstenose**

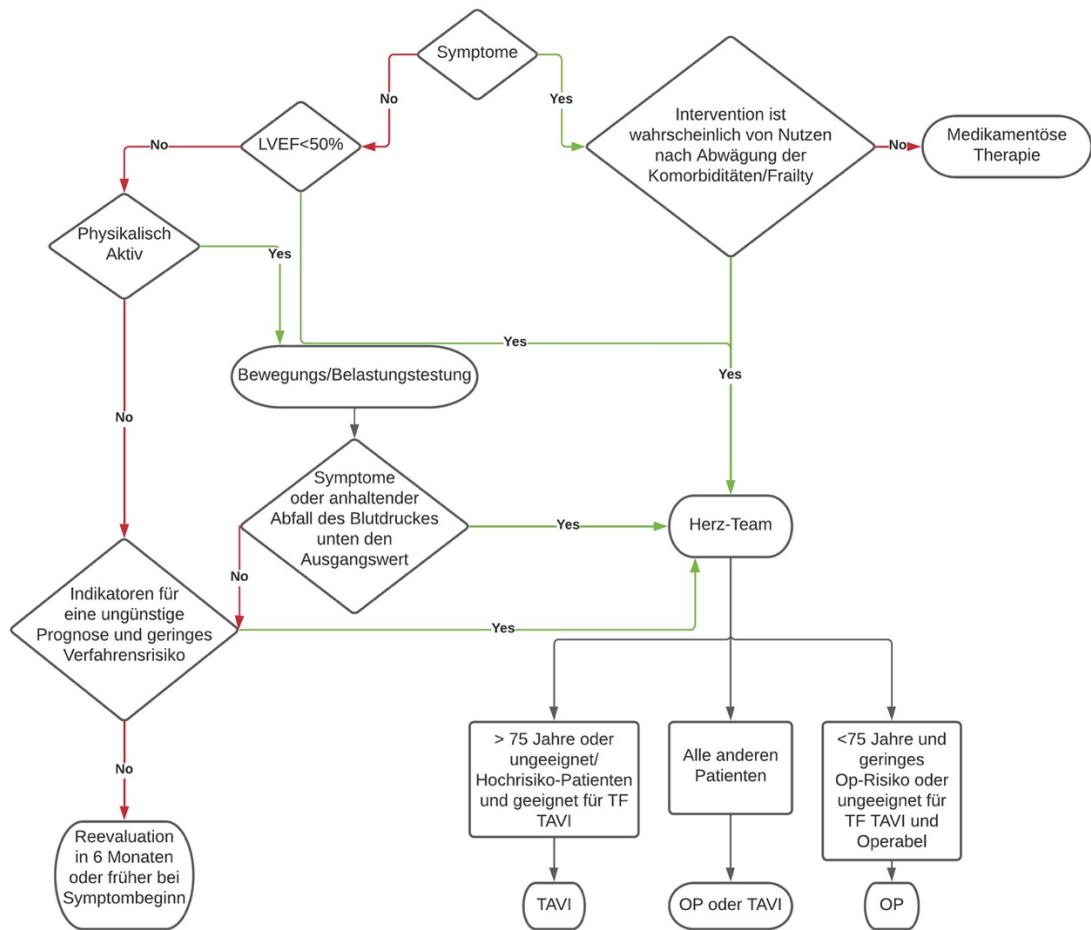
Der Nutzen einer Intervention bei Patienten mit AS übersteigt in der Effektivität die alleinige medikamentöse Therapie. Hier zeigt sich, dass eine medikamentöse Therapie keinen Einfluss auf das Outcome der Patienten hat. Einzig Patienten die Symptome einer Herzinsuffizienz im Sinne einer eingeschränkten LVEF aufweisen, sollen begleitend zur AS-Sanierung nach der Empfehlung der Leitlinie Herzinsuffizienz medikamentös therapiert werden.

31

So ergibt sich, dass eine interventionelle Therapie bei Patienten mit hochgradiger und symptomatischer AS eine frühe Option darstellt. Sollte der mittlere Druckgradient über 40mmHg liegen, gibt es keine feste LVEF-Grenze für eine Intervention sowohl als TAVI oder als operatives Verfahren. Eine Ausnahme stellen Patienten dar, welche bedingt durch ihre schweren Komorbiditäten eine Überlebenswahrscheinlichkeit unter einem Jahr besitzen oder die Intervention keinen starken Einfluss bedingt durch hohes Lebensalter und Situation auf die Lebensqualität hätte.

Besonders Patienten mit low-gradient AS stellen in der Entscheidung zur Therapie eine Herausforderung dar. Patienten mit diagnostizierter low flow low gradient AS und einer gleichzeitig reduzierten Auswurfraction sind demnach ebenfalls zur Intervention vorgesehen. Vorher sollte hier klar zwischen einer pseudo schweren AS und einer wirklichen schweren AS unterschieden werden. Pseudoschwere AS-Patienten sollten eine konventionelle Herzinsuffizienz-Therapie erhalten. Für eine endgültige Entscheidungsfindung sollten die klinischen Voraussetzungen wie Komorbiditäten und die schwere einer KHK einbezogen werden. Letzteres kann durch die Überlegung der Durchführbarkeit einer begleitenden Revaskularisation ergänzt werden. Unterstützend zur Identifikation von schweren AS kann das oben bereits erwähnte Calcium-Scoring CT genutzt werden.

Patienten mit einer low flow low gradient AS aber erhaltender LVEF werden in der Leitlinie als herausforderndste Untergruppe klassifiziert. In einer Arbeit von Ueyama et.al zeigte sich aber, dass in allen Subklassen der AS (low-flow-low-gradient, paradoxe-low-flow-low-gradient, normal-flow-low-gradient- AS) die operative Therapie und TAVI assoziiert sind mit einer Verbesserung der Mortalität.<sup>40</sup>



**Abbildung 5: Indikationen für eine AS Intervention und Ablauf der Entscheidungsfindung angelehnt an ESC-Leitlinie <sup>27</sup>**

Die Auswahl des richtigen Therapieverfahrens nach Indikationsstellung zwischen AKE und TAVI sollte anhand der nachfolgenden Kriterien erfolgen. Eine Evaluation der kardialen und extrakardialen Charakteristika des Patienten wie z.B Komorbiditäten, das individuelle Eingriffs-Risiko und Durchführbarkeit der TAVI welches von einem Herz-Team erhoben wird und die lokale Erfahrung in einem Vitienzentrum. Unter anderem sind in der folgenden Grafik Aspekte, die erfüllt werden sollten, für das jeweilige Therapieverfahren aufgeschlüsselt. Hierfür werden z.B Scores wie STS/EuroSCORE II eingesetzt.

Aspekte die für ein Vorgehen mittels AKE sprechen sind ein EuroSCORE II < 4% oder logistischer EuroSCORE I <10% bei jungen Patienten ( <75LJ) sowie die Erfüllung von anatomischen und technischen Gesichtspunkten, die gegen eine TAVI sprechen wie eine unpassende Größe des Aortenklappenannulus oder eine kurze Distanz zwischen den Koronarostien und dem Aortenklappenannulus. Patienten, welche nicht für eine AKE zugänglich sind, können von einer TAVI profitieren.<sup>41,38</sup>

Parameter	TAVI favorisieren	AKE favorisieren
EuroScore II < 4%		+
EuroScore II > 4%	+	
Schwere Komorbiditäten	+	
Alter <75 Jahre		+
Alter >75 Jahre	+	
Vorherige kardiochirurgische Eingriffe	+	
Frailty	+	
Reduzierte Mobilität/Rehabilitationsfähigkeit	+	
Verdacht auf eine Endokarditis		+
Favorisierter TF Zugang für TAVI	+	
Schlechte Zugänge für TAVI		+
Folgeerscheinungen der Sternotomie	+	
Porzellan Aorta		+
Risiken für koronare Bypässe nach Sternotomie	+	
Erwartbares Patienten-Prothesen Mismatch	+	
Schwere Thoraxdeformitäten/Skoliose	+	
Kurzer Abstand zwischen Koronarostien und Klap- penannulus		+
Aortenklappenannulusgröße nicht TAVI geeignet		+
Aortenwurzel-Morphologie nicht TAVI geeignet		+
Klappenmorphologie nicht TAVI geeignet		+
Thromben im linken Ventrikel oder Aorta		+
Nötige koronare Bypassversorgung		+
Schweres primäres Mitralklappenvitium mit operativer Versorgungsmöglichkeit		+
Schweres Trikuspidalklappenvitium		+
Aneurysma der A. ascendens		+
Septale Hypertrophie mit ggf Myektomie		+

**Abbildung 6: TAVI vs AKE Entscheidungsfindung angelehnt an ESC Leitlinie <sup>31</sup>**

Die Nutzung einer Valvuloplastie mittels Ballon kann als Überbrückung bei dringlich anstehenden anderweitigen Operationen genutzt werden. In der klinischen Nutzung wird die Valvuloplastie ebenfalls noch in einer palliativen Gesamtkonstellation genutzt. <sup>31</sup>

**2.3 Der kathetergestützte Aortenklappenersatz**

**2.3.1 Entwicklung und Verlauf**

Die Möglichkeit mittels Katheterverfahren eine vorgefertigte Klappe bis zur Klappen-ebene vorzubringen und als Ersatz zu expandieren, eröffnete in der Therapie der AS



neue Möglichkeiten. Das Problem, dass Patientengruppen mit ausgeprägten Komorbiditäten nicht operiert werden können, konnte so umgangen werden. Nach verschiedenen tierexperimentellen Versuchen mit unterschiedlichen Zugängen und Verfahren schaffte es im Jahr 2000 Bonhoeffer et. al. erstmals eine Klappe bei einem 12-jährigen Kind einzubringen.<sup>42</sup> Im Jahr 2002 folgte Alain Cribier mit dem Einsatz einer Rinderperikard-Ballonexpandierbaren-Aortenklappe mittels antegraden transseptalen Zugangsweg nach Punktion der V. femoralis<sup>43</sup>

Durch die Weiterentwicklung der Klappensysteme und Zugangswege konnte die Firma Medtronic als Alternativsystem selbstexpandierende Prothesen etablieren. Ebenfalls wurden durch Grube E. et al. bei Hochrisikopatienten mit schwerer AS andere Zugangswege getestet.<sup>44</sup> Initial erwies sich der antegrade Zugangsweg als komplikationsreicher und wurde im Verlauf zu Gunsten des komplikationsärmeren retrograden Vorgehens ersetzt. Hierfür wird unter anderem die A. femoralis des Patienten punktiert und unter Vorschub des Führungsdrahtes unter Passieren der A. Iliaca, Aorta abdominalis und thoracica in den linken Ventrikel eingebracht.<sup>45,46</sup>

Für Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für einen retrograden Gefäßzugang geeignet sind, bietet der transapikale Zugang mittels Minithorakotomie seit 2006 eine etablierte Therapiemöglichkeit.<sup>47,48</sup>

### **2.3.2 Datenlage zur TAVI**

Als relativ neues Verfahren zur Therapie der AS muss sich die TAVI gegenüber konventionellen Therapieverfahren durchsetzen. So zeigte sich, wie bereits oben erwähnt, dass eine TAVI-Prozedur im Vergleich zu einer konventionellen Therapie bezüglich Mortalität nicht unterlegen ist.

Die folgenden Studien zeigen die Datenlage zur TAVI-Prozedur im Vergleich zum AKE in verschiedenen Patientengruppen. So wurde die PARTNER I Studie als randomisierte prospektive Studie mit zwei Armen angelegt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Mortalität nach einem Jahr.

Arm A inkludierte 699 chirurgische Hochrisikopatienten mit einem STS score >10% und einer mit der Operation assoziierten Risiko Mortalität von >15%. Die 30-Tage Mortalität zeigte im Arm A von 3.4% für die TAVI und 6.5% für die chirurgische Versorgung. Die Einjahresmortalität zeigte sich mit 24,2 % (TAVI) und 26,8 % (AKE)

Der Arm B inkludierte 358 Patienten in inoperablen Zustand. Für den Arm B errechnete sich eine 30 Tage Mortalität für TAVI von 5.0% (P = 0,41) und eine 1-Jahr-Mortalität von 30.7% (P < 0,001). Die Einjahresmortalität zeigte sich mit 30,7 % (TAVI) und 50,7% (Medikamentös)<sup>49</sup>

Auch in Bezug auf eine Patientengruppe, welche ein hohes Operationsrisiko/Inoperabilität hat, konnte in der PARTNER Studie eine nicht Unterlegenheit der TAVI im Vergleich zur konventionellen Therapie festgestellt werden (Number need to treat 5)<sup>38</sup>

In der PARTNER II Studie, welche Patienten mit einem intermediären Operationsrisiko (STS-Score 4-8 %) einschloss, konnte in Bezug auf den kombinierten primären Endpunkte aus Tod und schwerem Schlaganfall eine Ebenbürtigkeit der TAVI zur OP gezeigt werden. Es konnte sogar in einer Subgruppe von 1550 Patienten mit transfemoralem Zugangsweg eine Überlegenheit in Bezug auf den primären Endpunkt aus Tod und schweren Schlaganfall im Vergleich zur OP festgestellt werden. Hier war die Rate mit 19,3% (AKE 21,1%) nach 2 Jahren signifikant geringer. Für die PARTNER II Studie wurde die Sapien XT-Klappe (Edwards Lifesciences) implantiert, welche aber bereits später (2013) von der weiterentwickelten SAPIEN 3 Klappe abgelöst wurde. Auch hier konnte in einem nicht randomisierten Teil der Hauptstudie gezeigt werden, dass auch die S3 mit ihrem kleineren Einführungsbesteck nach 1 Jahr eine niedrige Sterblichkeit aufweist (7,4% vs 13%).<sup>50,51</sup>

Wie bereits beschrieben ist die TAVI-Prozedur ein Haupteinsatzgebiet für Patienten mit schwerer AS und einem mittleren bis hohen operativen Risikoprofil. TAVI bei Niedrigrisikopatienten mit schwerer AS wurde in der PARTNER III und dem Medtronic Evolut Low Risk Trial untersucht. Im Evolut Low Risk Trial wurden Niedrig- -Risikopatienten (STS-Score 1,9%, Durchschnittsalter 74 Jahre) auf TAVI bzw. AKE randomisiert. Hierbei wurde eine Inzidenz des kombinierten primären Endpunktes bestehend aus Tod/Schlaganfall von 5,3% bzw. 6,7% im TAVI bzw. AKE-Arm nach 24 Monaten beschrieben. Der Evolut Low Risk Trial schloss daraus, dass die TAVI statistisch dem AKE nicht unterlegen ist.

In PARTNER III Studie wurden Niedrigrisikopatienten mit schwerer AS bezüglich ballonexpandierender transfemorale TAVI und AKE randomisiert (n=1000) (STS-Score 1,9%). Es zeigte sich in Bezug auf den kombinierten primären Endpunkt aus Tod, Schlaganfall und Rehospitalisation eine Risikoreduktion bei Anwendung der TAVI von 46% (Endpunkte erreicht bei TAVI 8,5% vs AKE 15,1%). Das Schlaganfallrisiko war mit 1,2 % wesentlich niedriger als bei der AKE (3,1%).

Es zeigen beide Studien, der Evolut low risk trial und die PARTNER III Studie, dass die Verwendung der TAVI über den bereits beschriebenen Rahmen der hoch und intermediären Risikogruppen auch zuletzt bei Niedrigrisikopatienten im Vergleich zur AKE Anwendung finden kann, wenn ein transfemorale Zugang gewählt wird.<sup>52</sup>

Dies lässt vermuten, dass in Zukunft auch jüngere Patienten von einer TAVI profitieren könnten.<sup>53,54</sup>

## **2.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Das postoperative Delir ist eine häufig auftretende Komplikation nach herzchirurgischen und interventionellen Eingriffen. Es besteht eine Inzidenz von bis zu 55% bei den >70-Jährigen.<sup>48,55</sup> Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Inzidenz, der Risikofaktoren und die Assoziation des Outcomes nach einem POD in Zusammenhang mit einer TAVI-Prozedur.

Denn das postoperative Delir (POD) ist assoziiert mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, funktionellen und kognitiven Einschränkungen, steigenden Behandlungskosten sowie einer höheren perioperativen und Langzeit-Mortalität.

Die TAVI hat sich in den letzten Jahren zum klinischen Standard für die Behandlung von schweren AS bei älteren Patienten und Patienten mit hohem operativen Risikoprofil entwickelt. Aufgrund von hohem Alter und Komorbiditäten stellen TAVI-Patienten eine Hoch-Risiko-Gruppe für die Entwicklung eines POD dar.

Da das Vermeiden eines POD somit ein mögliches wichtiges Behandlungsziel bei Anwendung von interventionellen Verfahren darstellt, ist es Ziel dieser Arbeit die Frage nach der Inzidenz, den Risikofaktoren und jeweiligem Outcome der postoperativen Delirentwicklung bei TAVI Patienten zu beantworten. Durch die steigende Mortalität, die mit einem Delir einhergeht, sind die Ergebnisse dieser Studie womöglich essentiell, um mit der Analyse der Risikofaktoren und Screening das Outcome der TAVI-Patienten weiter zu verbessern und so eine weitere TAVI- Komplikation zu minimieren. <sup>8-10,56-59,60,61</sup>

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv und Inklusion**

Im Rahmen der vorliegenden Promotionsschrift wurde ein Kollektiv mit insgesamt 661 Patienten in einem Zeitraum von 24 Monaten eingeschlossen. Es erfolgte der Einschluss aller Patienten im Zeitraum 2016/2017 nach TAVI-Prozedur in nativer Aortenklappe der Inneren Medizin III der Universitätsklinik Köln. Die Indikationen zur TAVI wurden durch das interdisziplinäre Herzteam der Universitätsklinik Köln gestellt. Die perkutane Therapie wurde basierend auf dem individuellen Operationsrisiko und verschiedenen Patientencharakteristika anhand der folgenden Leitlinien gewählt.<sup>31,62</sup>

Die Ethik-Kommission der Universität zu Köln hat ein positives Votum für dieses Projekt erteilt (Ethikvotum Nr. 19-1032).

### **3.2 Datenerhebung und Studiendesign**

Die Patienten im Kollektiv wurden nach erfolgreicher TAVI-Prozedur auf 81 verschiedene Variablen analysiert. Weiterhin wurden die hier verwendeten Variablen zur besseren Auswertung in Untergruppen eingeteilt. Klinische sowie Sicherheits-Endpunkte der Studie sind anhand der VARC-2 Endpunkt-Klassifikation für Blutungskomplikationen definiert worden.<sup>63</sup> Der Untersuchungspunkt Frailty wurde anhand des unten genauer aufgeführten Essential-Frailty-Toolsets bewertet, welches auf vier Basischarakteristika basiert<sup>64</sup>. Hierzu wurden die Patientenakten in digitaler und analoger Form in Bezug auf die aufgelisteten Variablen untersucht. Die Variablen für das Delir Monitoring, den Essential frailty toolset score, chair rising Test und den EuroSCORE (zu Einschlusszeitpunkt einmalig) wurden mit der freundlichen Hilfe der Stations-Gesundheits- und Krankenpfleger/innen und des behandelnden Teams in regelmäßigen Abständen am Patienten in der Follow-up Zeit, auf den Intensiv Care Units und den Stationen erhoben und zur Datenerhebung dokumentiert und bereitgestellt. Abschließend konnten die Daten später jeweils auf Fehler kontrolliert werden.

Diese Daten wurden in Microsoft Excel-Einzeltabellen zugetragen sowie vorbereitet und anschließend in eine finale Haupttabelle zur statistischen Analyse zusammengetragen und in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (V.25,26) eingepflegt.

### **3.3 Monitoring und Scores/Klassifikationen**

Zur Messung der Zielvariablen wurde in regelmäßigen standardisierten Abständen die deutsche Version des *Confusion Assessment Method of Intensive Care Units*-Score (CAM-ICU) vom behandelnden Team genutzt. Zusätzlich wurden Patienten, welche sich den standardisierten Messzyklen entzogen haben, durch das geschulte Pflegepersonal auf die Entstehung eines Delirs untersucht.

Die Auswahl dieser Tests richtet sich nach internationalen und nationalen Leitlinienempfehlungen.

Diese wurden in kurzer Zeit am Patientenbett durch Mitarbeiter mit einem Flussdiagramm und ohne weitere Hilfsmittel durchgeführt und später für die Datenerhebung dokumentiert.

### **3.3.1 CAM-ICU und RASS**

Der Cam ICU arbeitet mit einem zweistufigen Ansatz zur Messung des Bewusstseins durch Nutzung von Delirmonitoring und Sedierungszustandes.

Zuerst wurde am Patientenbett die erste Stufe des Testes durchgeführt. Stufe 1 erfasst durch die Nutzung der *Richmond Agitation and Sedation Scale* die Tiefe der Sedierung und gibt Aufschluss über die Bewusstseinslage des Patienten. Der RASS wird durch eine zehnstufige Skala und einer zugeordneten Punkteverteilung symbolisiert und kann mit der Hilfe von Beobachtung, gezielte Ansprache und Berührung bis zum Setzen eines Schmerzreizes erhoben werden. Diese Punkte reichen von einem Wert von -5 bis +4 und werden in der unten aufgeführten Tabelle noch einmal verdeutlicht. Erreicht der Patient bei der Testung einen RASS von -4 oder -5 wurde die weitere Testung, wie in der deutschen S3- Leitlinie für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin 2015, unterbrochen und zu einem späteren Zeitpunkt nochmals neu durchgeführt.

Erreicht der Patient einen RASS von -3 bis +4 wird nach dem Flussdiagramm zur zweiten Stufe übergegangen. Hier steht die Delireinstufung im Fokus.

Hierfür werden insgesamt vier Merkmalsausprägungen am Patienten untersucht. Diese werden in folgender Reihenfolge bearbeitet. Merkmal 1 ist die Beobachtung der Entwicklung des geistigen Zustandes des Patienten, welcher in zwei Merkmalsausprägungen aufgeteilt werden kann. Merkmalsprägung 1A des Patienten ist verändert im Vergleich vor der Intervention oder Merkmal 1B der geistige Zustand des Patienten hat sich in den letzten 24 Stunden verändert. Zur Beurteilung wird hier der RASS oder die Glasgow Coma Scale verwendet. Wurde keiner der Punkte 1A oder 1B erfüllt, gilt der Patient als negativ und leidet somit nicht unter einem Delir.

Wird einer dieser Punkte erfüllt, erfolgt die Testung auf das zweite Merkmal. Dieses bezieht sich auf die Entwicklung einer Aufmerksamkeitsstörung. Zum Testen einer Unaufmerksamkeit werden ASE-Buchstaben versucht. Hierzu wird die Hand des Patienten durch den Untersucher gehalten und dieser vorerst über den Test aufgeklärt. Der Patient soll bei dem anschließend in normaler Lautstärke vorgelesenen Wort ANANASBAUM bei jedem zu hörenden Buchstaben A die Hand des Untersuchers drücken. Als Fehler wird das Drücken bei einem falschen Buchstaben und das Fehlen des Drückens bei dem Buchstaben A gewertet. Für Analphabeten werden hier anstatt ASE- Buchstaben ASE-Bildertafeln verwendet. Das Merkmal 2 gilt als positiv, wenn einer der beiden Scores (ASE-Buchstaben oder Bilder) kleiner als 8 ist. Macht der Patient weniger als drei Fehler gilt der Test als negativ und er leidet somit nicht unter einem Delir. Werden mehr als drei Fehler detektiert, erfolgt der Übergang zum weiteren Schritt.

Hier wurde nun noch einmal der aktuelle RASS getestet. Ist dieser bei RASS=0 erfolgt die Testung des dritten Merkmals, welches das unorganisierte Denken untersucht. Dieses Merkmal gilt als positiv, wenn die Summe aus Test 3A oder 3B weniger als 4 Punkte ergeben. Für den 3A Test werden Ja/Nein Fragen gestellt, welche der Patient beantworten soll. Hier werden zwei verschiedene Fragensets mit jeweils 4 Fragen bereitgestellt und entweder Set 1 oder Set 2 abgefragt. Die Fragen sind nach einem simplen Schema konstruiert und können zum Beispiel wie folgt aussehen: „Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?“.

Für den 3B Test werden dem Patienten Handlungsaufforderungen angegeben, welche er nachahmen soll, so können sich zum Beispiel verschiedene Anzahlen von Fingern vorgezeigt werden lassen.

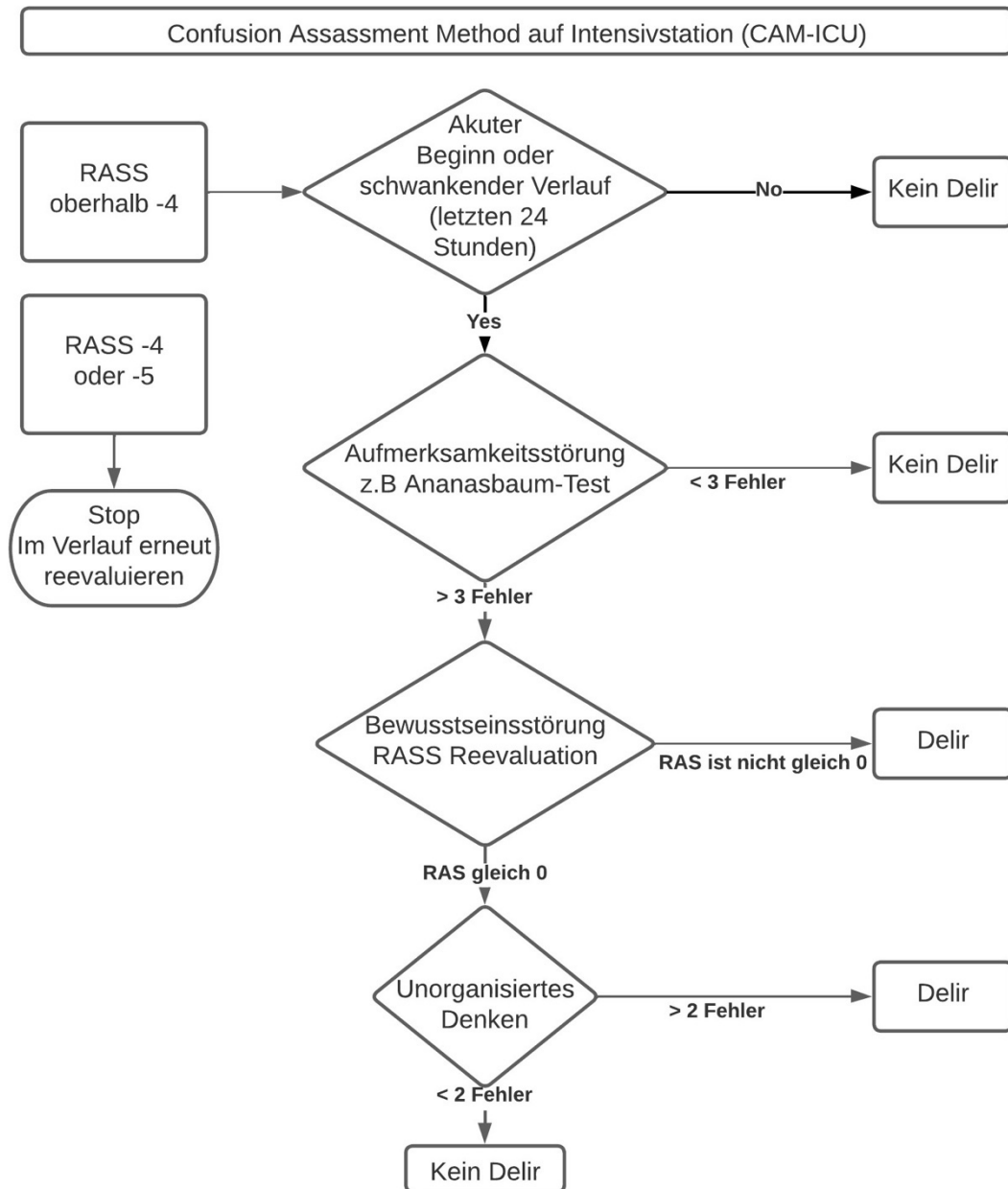
Der gesamte Test fällt positiv aus wenn:

1. Ein RASS- Score von „0“ erreicht wird, aber neue Auffälligkeiten in den Merkmalen Aufmerksamkeit und unorganisiertes Denken auffallen.
2. EIN RASS- Score von größer oder kleiner 0 und eine Auffälligkeit in dem Merkmal Aufmerksamkeit auffällt.

Das POD wurde für diese Studie am ersten und zweiten postoperativen Tag für jeden Patienten, sowie bis zu 7 Tagen nach der initialen Prozedur für den Fall eines verspäteten vermutlichen Delirs, durch das bereits erwähnte geschulte Personal getestet. Ein POD wurde dokumentiert, wenn in der Untersuchungszeit ein CAM-ICU Test als positiv gewertet wurde. Eine frühe Mobilisation wurde zeitgleich zur Studie als präventive Maßnahme und Behandlungsansatz durch die Mitarbeiter der Physiotherapie durchgeführt.<sup>65</sup> In nachfolgender Tabelle zeigt sich noch einmal die genaue Punkteverteilung zur Benutzung der Richmond Agitation ans Sedation Scale.

**Tabelle 3: Punkteverteilung der Richmond Agitation and Sedation Scale<sup>65</sup>**

<b>Punkt-wert</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Erklärung</b>
+4	Sehr streitlustig	Gewaltbereites Handeln mit deutlicher Gefahr für das Personal
+3	Sehr agitiert	Entfernt Zugänge und Drainagen, Gewaltbereit
+2	Agitiert	Arbeitet gegen Beatmungsgerät, zeigt oft ungezielte Bewegungen.
+1	Unruhig	Bewegungen nicht gewaltsam oder heftig, ängstliches Verhalten
0	Ruhig und aufmerksam	
-1	schläfrig	Unaufmerksam, erweckbar nach Ansprache, Augenöffnung/Kontakt >10 Sekunden
-2	Leichte Sedierung	Wachphase kurz, Augenkontakt durch Ansprache > 10 Sekunden
-3	Mäßige Sedierung	Durch Ansprache Augenöffnung und Bewegung aber ohne gezielten Blickkontakt
-4	Tiefe Sedierung	Körperlicher Reiz führt zur Augenöffnung, nur Ansprache ohne Reaktion
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Reize.



**Abbildung 7: Anhang klinische Messinstrumente zur S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (Selbst erstellt) <sup>66</sup>**



### 3.3.2 EuroSCORE II

Eine weitere Variable ist der EuroSCORE II. Dieser etablierte Score zur Abschätzung des operativen Risikos hat in dieser Arbeit Anwendung gefunden.<sup>67</sup> Unter anderem zeigt sich, dass der additive sowie der logistische EuroSCORE die postoperative Mortalitätsrate überschätzt. Dementsprechend wurde der ursprüngliche Score überarbeitet und durch den EuroSCORE II ersetzt. Der EuroSCORE II beinhaltet 18 verschiedene Faktoren. Hierzu gehören unter anderem Alter, Geschlecht, Kreatinin-Clearance, extrakardiale Gefäßerkrankungen, Mobilität, Lungenerkrankungen, vorherige Herzchirurgische Operationen, aktive Endokarditis aber auch klinische Abfrage des NYHA Stadiums und einer Angina pectoris.<sup>68</sup>

**Tabelle 4: Gruppeneinteilung und 30-Tage Mortalität EuroSCORE II**<sup>68</sup>

Gruppeneinteilung	EuroSCORE II Wert in %	30-Tage Mortalitätsrate
Niedriges Risiko	<4%	1,2%
Mittleres Risiko	4-9%	8,6%
Hohes Risiko	>9%	17,1%

<sup>69</sup>

### 3.3.3 Essential Frailty Toolset

Eine weitere Analyse der Patientendaten erfolgte hinsichtlich des „Essential Frailty Toolsets (EFT)“, welcher sich unter anderem in der Frailty-AVR Study als einer der stärksten Prädiktoren für Invalidität innerhalb eines Jahres und für das Versterben nach 30 Tagen und ebenfalls nach einem Jahr darstellt.<sup>64</sup>

Gebrechlichkeit ist definiert als ein klinischer Zustand, in dem die Anfälligkeit eines Individuums für die Entwicklung einer medizinischen Abhängigkeit und einer erhöhten Sterblichkeit bei Kontakt zu verschiedenen Stressoren steigt. Dieser Zustand kann bereits vor dem 65 Lebensjahr beginnen. Die Vulnerabilität steigt aber deutlich ab einem Alter von 70 und älter. Zusammenfassend konnten zu dem Faktor Alter auch andere Langzeit-Risikofaktoren identifiziert werden. Hierzu gehören unter anderem Adipositas, physische Inaktivität, verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren und Alkoholkonsum.<sup>70</sup> Die Prävalenz von physischer Gebrechlichkeit wird mit 15% der über 65-Jährigen Europäer angegeben. Bei Menschen älter als 85 steigt dies auf über 25%.<sup>71,72</sup>

Das EFT beinhaltet vier verschiedene Items zur Analyse der Gebrechlichkeit. Diese sind vor allem speziell einsetzbar für die Gebrechlichkeits-Einschätzung vor herzchirurgischen Eingriffen und Transkatheter-Interventionen. Ein weiterer Vorteil dieses Scores ist die klinische Anwenderfreundlichkeit.

Für die Anwendung des EFT wurden die Patientendaten hinsichtlich folgender Parameter analysiert, um anschließend die EFT Punkte zu erhalten und einen EFT-Score berechnen zu können, welcher eine einschätzende Aussage über die 1 Jahres Mortalität nach TAVI ermöglicht.

**Tabelle 5: Essential Frailty Toolset bei älteren Erwachsenen unter TAVI**

64

Gruppe	Erklärung	Punkte
Präoperative Anämie	Hämoglobin >13,0g/dl Männer	0
	Hämoglobin >12,0g/dl Frauen	0
	Hämoglobin <13,0g/dl Männer	1
	Hämoglobin <12,0g/dl Frauen	1
Hypoalbuminämie	Serum Albumin >3,5g/dl	0
	Serum Albumin <3,5g/dl	1
Extremitäten-Muskelschwäche	Sitz-Stand-Wiederholungen ohne Armnutzung:	
	5 Sitz-Stand-Wiederholungen <15 Sekunden	0
	5 Sitz-Stand-Wiederholungen >15 Sekunden	1
	Unfähigkeit zur Erfüllung der Aufgabe	2
Beeinträchtigung kognitiv	Getestet mit Minimal Mental State Test	
	> 24 Punkte im Minimal Mental State Test	0
	< 24 Punkte im Minimal Mental State Test	1

Zur Auswertung des EFT wurde ebenfalls die 1-Jahres Mortalitätswahrscheinlichkeit aus der in der Frailty-AVR-Studie von Jonathan Afilalo et.al genutzt. Diese zeigt in der Skala von 0 Punkten die Patienten die am wenigsten Frail sind, bis zu 5 Punkten bei den Patienten mit der höchsten Frailty an. <sup>64</sup>

Dieser Score zeigt sich als valides Mittel und die Ergebnisse korrelieren mit dem Outcome der Patienten. Als Frail werden Patienten mit einem Punktwert vom  $\geq 3$  von 5 gewertet. <sup>64</sup>

### 3.3.4 Valve Academic Research Consortium-2

Bei der Planung der in dieser Arbeit zu erhebenden Untersuchungsvariablen wurde sich an einigen der Endpunktdefinitionen des VARC-2 Dokuments orientiert.

Ein Ziel im VARC-2 Konsensus war es ausgewählte Endpunkte im Bezug zur Prozedur, patientenbezogene Effektivität und Patientensicherheit der TAVI zu standardisieren. Und diese, im Vergleich zu VARC 1 Konsensus, zu reevaluieren und sie geeigneter für die aktuellen und zukünftigen klinischen Anforderungen zu gestalten. <sup>63</sup>

Zur Einteilung der periprozeduralen/Komplikations-Variablen in dieser Arbeit konnten folgende Punkte anhand der in dem Konsensus Dokument der Valve Academic Research Consortium erwähnten Kategorien erhoben, klassifiziert und analysiert werden.

- Sterblichkeit
- Blutungskomplikationen
- Gefäßkomplikationen
- Nierenversagen
- Leitungsstörungen des Herzens
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall/Stroke
- Sonstige TAVI-Komplikationen im Verlauf

**Tabelle 6: VARC-2 Klassifikation von Gefäß und Blutungskomplikationen:**<sup>63</sup>

<b>Gefäß-Komplikationen</b>	<b>Definition</b>	<b>Blutungs- Komplikationen</b>	<b>Definition</b>
Major	Unter anderem: Dissektion, Ruptur der Aorta, Ruptur des linken Ventrikels, OP würdige Gefäßverletzung die zum Tod führt, distale nicht zerebrale Embolisation mit nicht reversiblen Endorganschaden.	Lebensgefährlich	Fatale Blutung, Blutung in einem kritischen Organ, hypovolämischer Schock durch Blutung, fallen des Haemoglobin > 5g/dl, >4 Erythrozytentransfusionen
Minor	Unter anderem: OP würdige vaskuläre Verletzungen, welche nicht zum Tod führen, distale Embolisation ohne irreversiblen Endorganschaden, Notwendigkeit einer Gefäßreparatur	Major	Starke Blutung mit Fallen des Haemoglobinlevel von >3g/dl oder 2-3 Erythrozytentransfusionen, Grund für Hospitalisation, Operation oder dauerhafte Verletzung und die nicht die Kriterien für lebensgefährliche Blutung erfüllt.

Andere	Versagen eines Verschlussverfahrens was anschließend zu Nutzung eines alternativen Verfahrens führt (andere als manuelle Kompression oder endovaskuläres Ballooning)	Minor	Jede andere Blutung die klinische Beachtung findet und nicht in die anderen Gruppen fällt.
--------	--	-------	--

Zur Komplikationsanalyse wurde das Akute-Nierenversagen, welches mittels der KDIGO-Leitlinie <sup>73</sup> zum Akuten-Nierenversagen in drei Schweregrade eingeteilt wurde, in der Population anhand der Kreatininentwicklung dokumentiert.

**Tabelle 7: Ergebnisse Akutes Nierenversagen nach KDIGO:** <sup>73</sup>

Schweregrad ANV	Definition	Ergebnisse
1	Kreatininanstieg >0,3mg/dl oder um das 1,5-1,9 fache des Ausgangswertes oder Urinausscheidung <0,5ml/kg/KG/h für 6-12 Stunden	27 (4,1%)
2	Kreatininanstieg um das 2,0-2,9 fache des Ausgangswertes oder Urinausscheidung <0,5ml/kg/KG/h für >12 Stunden	19 (3,0%)
3	Kreatininanstieg auf >4,0 oder das > 3,0 fache des Ausgangswertes oder Urinausscheidung <0,3ml/kg/KG/h für >24 Stunden oder Anurie >12 Stunden oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei Patienten <18 Jahren Abnahme der eGFR auf <35ml/min/1,73m <sup>2</sup>	
Gesamt	/	(7,1%)

### 3.4 Software

Die benutzte Software für die Datenerhebung, Analyse und Schrift sind in folgender Tabelle 3 aufgeführt. Lizenzen und Genehmigungen wurden unter anderem durch das regionale Rechenzentrum der Universität zu Köln erworben. Eingelesene Dokumente, wie zum Beispiel Patientendokumentationskurven, Arztbriefe, OP- Dokumentationen und Verlaufsberichte wurden durch die Arbeitsplatzsysteme ORBIS der Universitätsklinik Köln zugänglich gemacht.

**Tabelle 8: Softwareprodukte**

<b>Gruppe</b>	<b>Name</b>	<b>Version</b>
Betriebssystem	Mac-Os	Catalina 10.15
Microsoft Office	Microsoft Word Mac	16.30
	Microsoft Excel Mac	16.30
	Microsoft Power Point Mac	16.30
Statistik	IBM SPSS Statistics Mac	25,26
Literatursysteme	Mendeley Desktop Mac	1.19.4
Datenerhebung	Orbis KIS Arbeitsplatzsys- teme	
	Terraconnect QIMS	

### **3.5 Statistische Analyse**

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte mit der Standardabweichung angegeben, kategorische Variablen werden mit Häufigkeiten und Prozentsätzen beschrieben. Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne POD wurden mittels exaktem Test nach Fischer für kategoriale Variablen evaluiert. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U Test sowie der T-Test abhängig von ihrer Verteilung analysiert.

Zur Ursachen- und Wirkungsanalyse sowie Prädiktorenanalyse wurde ein binär-logistisches Regressionsmodell verwendet. Es wurden die Patientenvariablen als unabhängige Variablen und die Delirausprägung als abhängige Variable auf kausalen Zusammenhang getestet.<sup>74</sup>

Weiter wurden zur Analyse der Störfaktoren der Mortalität und Sterbetafelanalyse eine Cox-Regression/Hazards Modell verwendet.<sup>75</sup>

Zur Überlebenszeitanalyse der u.a Zwei-Jahres Mortalität wurde als statistisches Mittel zur Visualisierung Kaplan-Meyer und zur Berechnung der Log-Rank-Test verwendet.<sup>75,76</sup>

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  für alle angewendeten zweiseitigen statistischen Tests gesetzt.<sup>74</sup>

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Population/Gesamtkollektiv/Baselinecharakteristik

Analysiert wurden insgesamt 661 Patienten. Folgende Verteilungen haben sich ergeben.

Die Analysestichprobe mit 661 TAVI Patienten, welche in dem Zeitraum vom Januar 2016 bis Dezember 2017 operiert wurden, bestand aus 322 Männern (48,7%) und 339 Frauen (51,3%).

Das mittlere Alter der Probanden befand sich bei 82 +/- 6 Lebensjahren.

Die eingeschlossenen Patienten wurden, wie im obigen Material und Methodenteil genauer erläutert, anhand der EuroSCORE II Klassifikation analysiert und eingeteilt. Ebenfalls wurde eine Analyse der Daten hinsichtlich des EF-Toolsets durchgeführt. Die Mittelwerte sind in folgender Tabelle einsehbar.

**Tabelle 9: Mittelwerte EuroSCORE II und EFT-Score:**

Log-EuroSCORE	EuroSCORE II	EFT-Score
4,0 (+/- 3,6%)	2,0 (+/- 0,96)	2,1 (+/- 1,0)

Zu den analysierten Variablen gehören bestimmte Vorerkrankungen des Patientenkollektives. Diese konnten anhand der Aufnahmediagnosen, Verlaufsdokumentationen und Vorbefunde erfasst und ausgewertet werden. Hier handelt es sich um wichtige Parameter, die für gewisse Stadieneinteilungen und zum Bestimmen der Scores genutzt werden können. Folgende Verteilungen der Erkrankungen der Population sind in nachstehender Tabelle 10 einsehbar.

Zur interventionellen Therapie der Aortenklappenstenose wurden verschiedene Aortenklappenmodelle zur Implantation genutzt. Die genaue Aufteilung der im Analysezeitraum verwendeten Modelle sind in Tabelle 11 aufgeführt.

**Tabelle 10: Erkrankungsverteilung:**

Erkrankung	n=661
COPD	111 (16,7%)
PAVK	132 (20%)
Vorhergegangene herzchirurgische Eingriffe	71 (10,7%)
Chronische Niereninsuffizienz	201 (30,4%)
Diabetes mellitus	208 (31,4%)
Diabetes mellitus unter Insulintherapie	62 (9,4%)
Arterieller Hypertonus	581 (87,9%)
Hyperlipidämie	444 (67,2%)

Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	94 (14,2%)
Koronare Herzerkrankung	415 (62,8%)
Vorhofflimmern	282 (42,6%)

Tabelle 11 zeigt die Verteilung der eingesetzten Klappensysteme.

**Tabelle 11: Klappenmodelle:**

Klappentyp/Modell	Anzahl n:661
SAPIEN 3	426 (64,4%)
ACURATE neo	166 (25,1%)
Evolut R	55 (8,3%)
Andere	14 (2,2%)

Die Verteilung der Anästhesieverfahren für die beschriebene TAVI Prozedur in dieser Population zeigte, dass 366 (55,3%) der Patienten den Eingriff in einer Allgemeinanästhesie unter Intubationsnarkose erhalten haben und dementsprechend 295 Patienten (44,7%) den Eingriff in Analgosedierung erhalten haben.

**Tabelle 12: Narkoseverteilung**

ITN	Analgosedierung	Gesamt
366 (55,3%)	295 (44,7%)	661

Die Mortalität während der stationären Therapie beläuft sich für die ausgewertete Patientenpopulation in dieser Arbeit auf 1,7 % (n= 11).

## 4.2 Periprozedurale Faktoren/Komplikationen unter TAVI-Prozedur und Einfluss auf die Delirentwicklung

Es wurden anhand der erhobenen Daten Parameter definiert, welche Komplikationen und periprozedurale Faktoren für eine TAVI darstellen. Diese Daten wurden während des Krankenhausaufenthaltes auf den Intensivstationen sowie den betreuenden Normalstationen in den Verlaufsakten, wie Arzt und Pflegedokumentationen festgehalten. Blutungskomplikationen wurden anhand der *Valvular Academic Research Consortium* (VARC-2) Kriterien klassifiziert und so in Major und Minor und lebensbedrohenden Gefäßkomplikationen/Blutungen eingeteilt.<sup>63</sup>

**Tabelle 13: Inzidenz von Blutungskomplikation :**

Gruppe	Blutung
Gesamt	40 (6,1%)
Minor	14 (2,11%)
Major	16 (2,42%)

Lebensbedrohlich	10 (1,51%)
------------------	------------

Zu der Komplikationsvariable wurden ebenfalls aufgetretene Gefäßkomplikationen gezählt, diese wurden ähnlich der Blutungsklassifikation anhand der VARC-2 Definition in drei Gruppen aufgeteilt. Nach Analyse und statistischer Testung, in Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit, wurden diese zur besseren Übersicht in die gemeinsame Gruppe „Gefäßkomplikation“ zusammengefasst. Dies wird in Tabelle 14 deutlich.

**Tabelle 14: Inzidenz von Gefäßkomplikationen**

Gruppe	Gefäßkomplikation
Gesamt	69 (10,42%)
Minor Komplikation	54 (8,16%)
Major Komplikation	15 (2,26%)

Eine weitere ausgewertete Komplikation ist das akute Nierenversagen, welches mittels der KDIGO-Leitlinie<sup>73</sup> zum akuten Nierenversagen in drei Schweregrade eingeteilt wurde. Später wurde die Patientengruppe mit Stadium 2 und 3 zusammengefasst. Die Analyse auf Korrelation mit der Delirentwicklung und die Auswertung des Outcomes der Patienten wird in einem der unteren Abschnitte genauer erläutert.

Weitere Komplikationsvariablen, welche innerhalb der intensivmedizinischen und stationären Dokumentation erhoben wurden, bezogen sich auf die Entwicklung einer zerebralen Ischämie/Stroke, das respiratorische Versagen, welches eine assistierte Beatmung zwingend zur Folge hatte und die Entwicklung einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie. Zusätzlich wurden für diese Arbeit die Patientendaten hinsichtlich des Einsatzes einer antibiotischen Therapie, wie in Tabelle 15 aufgeführt, untersucht und diese in die Analyse einbezogen.

Inbegriffen waren Einsätze einer antibiotischen Medikation für die folgenden gesicherten Arbeitsdiagnosen:

- Pneumonie
- Therapiebedürftige Harnwegsinfektion
- Sepsis
- Eradikation einer Helicobacter Pylori Infektion
- Thrombophlebitis und Erysipel
- Therapiebedürftige Diarrhoe
- Gesicherte positive Blutkulturen
- Empirische Therapie bei Fieber unklarer Genese
- Empirische Therapie bei einem unklaren Anstieg von C reaktiven Proteins



**Tabelle 15: Indikationen für eine antibiotische Therapie:**

<b>Indikation</b>	<b>Anzahl/Häufigkeit n:661</b>
Gesamte antibiotische Therapien	119 (18%)
Pneumonie	65 (9,8%)
Empirisch/unklarer Fokus/CRP-Anstieg	24 (3,6%)
Harnwegsinfektion	17 (2,6%)
Sepsis	6 (0,9%)
Eradikation bei H.Pylori	1 (0,2%)
Thrombophlebitis/Erysipel	2 (0,3%)
Diarrhoe	2 (0,3%)
Gesicherte Positive Blutkulturen	1 (0,2%)

**Tabelle 16: Inzidenz weiterer Komplikationen**

<b>Variable</b>	<b>Erkrankt</b>
Pneumonie	65 (9,8 %)
Respiratorisches Versagen	22 (3,3%)
Zerebrale Ischämie/Stroke	7 (1,1%)
Antibiotische Therapie	119 (18%)
Antibiose bei unklarem Fokus	24 (3,6%)

### **4.3 Ergebnisse zu Inzidenz, Risikofaktoren und Outcome des postoperativen Delir nach TAVI**

#### **4.3.1 Inzidenz des postoperativen Delirs nach TAVI**

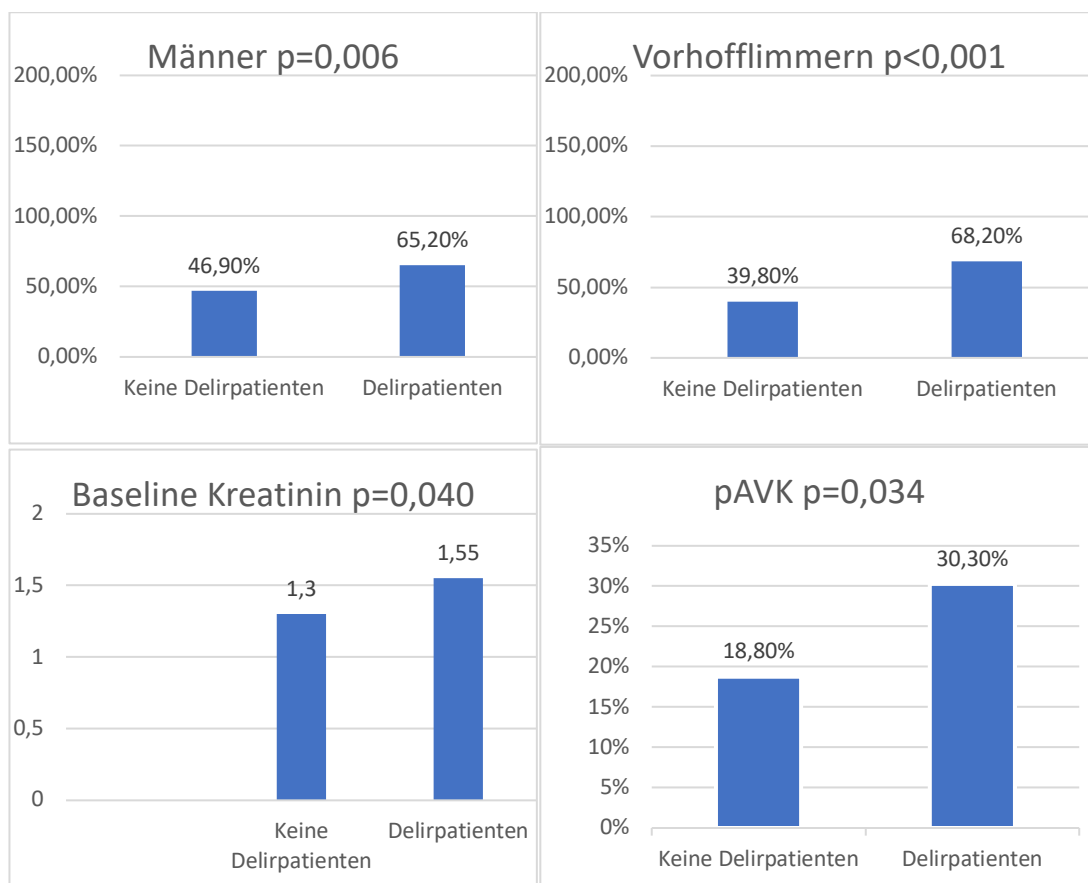
Die Inzidenz eines POD aller ausgewerteter Patienten, die mit Hilfe des CAM-ICU/RASS Verfahrens hinsichtlich einer Delirentwicklung nach TAVI an der Universitätsklinik zu Köln im Studienzeitraum von 24 Monaten untersucht wurden, beläuft sich auf 10% (66 Patienten).

#### **4.3.2 Patienten Basis-Charakteristika für ein postoperatives Delir nach TAVI**

Bei der Analyse der Patienten Basischarakteristika und der Korrelation mit der Entstehung eines postoperativen Delirs, haben sich einige signifikante Prädiktoren herausgestellt. Hier zeigte sich, dass Männer signifikant häufiger in der POD nach TAVI Gruppe vertreten waren als in der Nicht-POD Gruppe (65,2% vs 46,9%, P 0,006), sodass Patienten welche ein POD entwickelten überwiegend männlich waren.

Der Baseline-Kreatininwert erwies sich bei Delirpatienten deutlich erhöht. In der Gruppe, welche kein Delir entwickelt haben, ließ sich ein Baseline-Kreatinin von 1,3 +/- 0,9 mg/dl bestimmen. Im Vergleich hierzu ergab sich ein Baseline-Kreatinin vor OP von durchschnittlich 1,55 +/- 1,0 mg/dl in der Patientengruppe, die im Untersuchungszeitraum ein Delir entwickelt haben (P-Wert von 0,040).

Unter den Vorerkrankungen im Patientenprofil ergab sich in der Analyse vor allem, dass eine periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Vordiagnose mit einem P-Wert von 0,034 signifikant mit einer Delirentwicklung assoziiert war. In der Testpopulation hatten 20,0% (132 Patienten) der 661 Patienten eine pAVK. In der Delirpopulation (n=66) sind 30,3% an einer pAVK erkrankt. Auch das Vorhandensein eines Vorhofflimmerns erwies sich als bedeutsam in der Delirpopulation. Insgesamt hatten 42,6% (282 Patienten) der 661 Patienten ein bekanntes Vorhofflimmern. Bei den Patienten, die im Verlauf ein Delir entwickelten, sind 68,2% an einem Vorhofflimmern erkrankt. Bei der statistischen Testung ergab sich für das Vorhofflimmern unter Delirpatienten ein Signifikanzwert-P von <0,001.



**Abbildung 8: Basischarakteristika im Überblick**

Bei der Auswertung der Variablen, die zur Berechnung der in der Arbeit erwähnten Scoring-Systeme genutzt wurden, zeigten sich signifikante Auffälligkeiten bei den Ergebnissen Essential Frailty Toolset Score und EuroSCORE-2.

So ergab sich bei der Auswertung der Variablen hinsichtlich der Frailty Toolsets ein Durchschnittswert bei den 661 Patienten von 2,1 +/- 1,0. Bei der Patientengruppe, welche im untersuchten Zeitraum kein postoperatives Delir entwickelt haben, ergab sich ein Punktwert von 2,0 +/- 0,9. Bei der Patientengruppe, die nach der TAVI-Prozedur ein Delir entwickelt haben, ergab sich ein EFT-Durchschnitt von 2,9 +/- 0,9. Dieses Ergebnis zeigte in der Testung ein Signifikanzwert von <0,001.

Bei der Auswertung der Daten hinsichtlich des EuroSCORE II zeigte sich in der Gesamtheit der Patienten (n=661) ein durchschnittlicher Testwert von 4,0 +/- 3,6%. In diesem Bereich von 0,4 bis 7,6% befinden sich die Patienten durchschnittlich in einem niedrigen bis mittleren Risikobereich. Patienten, die kein Delir nach TAVI entwickelt haben, hatten einen durchschnittlichen EuroSCORE II Wert von 3,9 +/- 3,3% (Bereich 0,6-7,2 %) und befanden sich somit ebenfalls im niedrigen bis mittleren Risikobereich. Delirpatienten haben hier signifikant höhere Werte erreicht (p=0,041). Sie haben einen durchschnittlichen Wert von 5,4 +/- 5,4% und befinden sich somit im mittleren bis hohen Risikobereich der 30-Tage Mortalität, welcher der EuroSCORE II angibt.

**Tabelle 17: EFT und EuroSCORE-2-Profile und Delirentwicklung:**

Parameter	Gesamt (n=661)	Kein Delir (n=595)	Delir (n= 66)	P-Wert
Essential Frailty Toolset Score	2,1 +/- 1,0	2,0 +/- 0,9	2,9 +/- 0,9	<0,001
EuroSCORE II	4,0 +/- 3,6%	3,9 +/- 3,3%	5,4 +/- 5,4%	0,041

Bei der Auswertung der bei der TAVI verwendeten Anästhesie-Protokollen ließ sich ebenfalls eine Aussage hinsichtlich der Delirdaten treffen. So zeigte sich im Vergleich von Allgemeinanästhesie in Intubationsnarkose und einer angewendeten Analgosedierung, dass das allgemeinanästhetische Verfahren bei 72,7% der Patienten mit Delir zur Anwendung gekommen ist. Bei 54,1 % der Patienten ohne Delirentwicklung kam das allgemeinanästhetische Verfahren zum Einsatz. Insgesamt nutzten von 661 Patienten 55,3% (365 Patienten) dieses Narkoseverfahren. Mit einem P-Wert von 0,004 erwiesen sich diese Ergebnisse als signifikant. Somit ist das Risiko für ein POD höher, wenn ein allgemeinanästhetisches Verfahren im Gegensatz zur Analgosedierung angewendet wird.

Sämtliche Basischarakteristika von Patienten mit bzw. ohne Delirentwicklungen sind in Tab. 18 dargestellt.

**Tabelle 18: Baseline-Charakteristika und Delirentwicklung**

Parameter	Gesamt n:661	Delir n:66	Kein Delir n:595	P-Wert
Männer	48,7%	65,2%	46,9%	0,006
Kreatinin	1,3+-0,9	1,55+-1,0	1,30+-0,9	0,040
pAVK	20,0%	30,3%	18,8%	0,034
Vorhofflimmern	42,6%	68,2%	39,8%	<0,001
Essential-Frailty Toolset Score	2,1+-1,0	2,9+-0,9	2,0 +-0,9	<0,001
Log EuroSCORE 2	4,0+-3,6%	5,4+-5,4%	3,9+-3,3%	0,041
Allgemeinanästhe- sie	55,3%	72,7%	54,1%	0,004
COPD	16,7%	19,7%	16,5%	0,490
KHK	62,8%	71,2%	61,8%	0,142
Diabetes Mellitus	31,4%	24,2%	32,3%	0,210
Alter	82,2+-5,7	82,4+-5,1	82,2+-5,7	0,904

Hinsichtlich der Parameter Alter, COPD, KHK und Diabetes mellitus zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne POD.

#### **4.3.3 Periprozedurale Faktoren und Prädiktoren für ein postoperatives Delir nach TAVI**

Auch periprozedurale Faktoren wurden auf eine Assoziation mit einem POD untersucht.

So zeigten verschiedene VARC-2-Endpunkte einen Zusammenhang mit der Delirentwicklung nach TAVI. Vaskuläre Komplikationen hatten 10,4 % der eingeschlossenen Patienten. In der Gruppe ohne Delirentwicklung erlitten 9,4% vaskuläre Komplikationen. Und 19,7 % der Delirpatienten hatten eine Gefäßkomplikation definiert nach VARC-2, mit einem Signifikanzwert von  $p=0,017$ . Auch bei den durch VARC-2 definierten Blutungskomplikationen zeigte sich, mit einem p-Wert von 0,050, ein signifikantes Ergebnis. So haben in der Gesamtpopulation dieser Arbeit 6,1 % der 661 Patienten eine Blutungskomplikation erlitten. 5,1% der Patienten, die kein Delir entwickelt haben, erlitten Blutungskomplikationen. In der Patientengruppe, welche ein Delir in der Nachbetreuung aufgewiesen haben, erlitten 12,1% eine Blutungskomplikation ( $p=0,050$ ).

Die Diagnose einer zerebralen Ischämie/Stroke ereignete sich bei 7 Patienten (1,1%). Bei den Delirpatienten erlitten 4,5% einen Stroke ( $p= 0,025$ ). In der nicht vom Delir betroffenen Patientengruppe erlitten 0,7% einen Stroke.

Bei der Variablen „Pneumonie“ haben 9,8% der Gesamtpatientenzahl (661) im Behandlungszeitraum eine nosokomiale Pneumonie entwickelt. 48,8% der Patienten mit einer Delirentwicklung sind im Behandlungszeitraum ebenfalls an einer Pneumonie erkrankt ( $P < 0,001$ ). Im Vergleich hierzu erkrankten 7,1% ( $n=595$ ) der Patienten, welche kein postoperatives Delir aufwiesen an einer nosokomialen Pneumonie.

Ebenfalls erwies sich die Untersuchungsvariable „akutes Nierenversagen“ als signifikant. Insgesamt zeigten 7,1 % der Gesamt-Patienten nach TAVI ein akutes Nierenversagen, hiervon befanden sich 3,0% bereits in Stadium 2 oder 3 nach KDIGO. Von den 66 Delirpatienten zeigten 16,6% ein akutes Nierenversagen, wobei sich 6,0% in Stadium 2 oder 3 befanden ( $P=0,009$ ). Die Patienten, welche im Testzeitraum kein postoperatives Delir entwickelten, erlitten zu 5,9% ein akutes Nierenversagen, wobei 2,5 % sich bereits im Stadium 2 oder 3 befunden haben.

**Tabelle 19: Periprozedurale Faktoren und Delirentwicklung:**

Parameter	Gesamt n=661	Delir n=66	Kein Delir n=595	P-Wert
Vaskuläre Komplikationen	10,4%	19,7%	9,4%	0,017
Blutungen	6,1%	12,1%	5,4%	0,050
Stroke	1,1%	4,5%	0,7%	0,025
Pneumonie	9,8%	34,8%	7,1%	<0,001
Akutes Nierenversagen (Alle Stadien)	7,1%	16,6%	5,9%	0,009
Stadium 2 und 3	3,0%	6,0%	2,5%	

Eine weitere untersuchte Variable zeigte, dass 18,0% der Gesamtpopulation während ihres Aufenthaltes eine antibiotische Therapie erhalten haben. Von den Patienten, die ein Delir entwickelten ( $n=66$  Patienten), haben 45,5% eine antibiotische Therapie erhalten ( $P=0,001$ ). Im Vergleich hierzu bekamen 15,0% der Patienten ohne eine Delirentwicklung eine antibiotische Behandlung.

Die Daten zum respiratorischen Versagen mit einhergehender Beatmung zeigten, dass insgesamt von 661 Patienten 3,3% betroffen waren. In der Delirgruppe hatten 16,7% der Delirpatienten ein respiratorisches Versagen ( $P= < 0,001$ ). Im Vergleich zu dieser Gruppe erlitten 1,8% der Nicht-Delir Patienten ( $n=595$ ) ein respiratorisches Versagen.

**Tabelle 20: Antibiotische Therapie und respiratorisches Versagen und Delirentwicklung:**

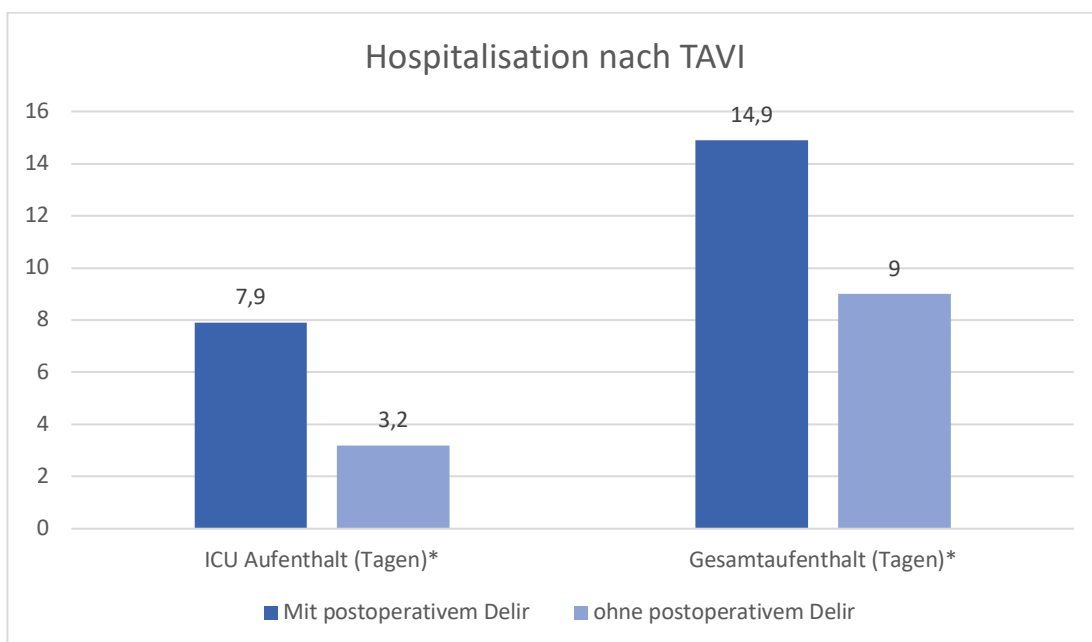
Parameter	Gesamt n=661	Delir n=66	Kein Delir n=595	P-Wert
Antibiotische Therapie	18,0%	45,5%	15,0%	<0,001
Respiratorisches Versagen	3,3%	16,7%	1,8%	<0,001

#### **4.3.4 Dauer des Krankenhaus- und ICU-Aufenthaltes nach TAVI**

Eine weitere Analyse der erhobenen Daten bezog sich auf die Verweildauer der Patienten an der Universitätsklinik zu Köln nach ihrer TAVI. Hierzu wurden Aufnahme und Entlassungsdokumentation hinsichtlich der Patientenverweildauer und der postoperativen Tage untersucht. Zusätzlich wurde sich die Verweildauer auf den Normalstationen und die Verweil-/Behandlungsdauer auf den Intensivstationen angeschaut. Diese wurden dann statistisch auf eine Korrelation mit einer postoperativen Delirentwicklung hin getestet.

Es errechnet sich aus den Daten eine durchschnittliche Liegedauer an der Universitätsklinik zu Köln nach einer TAVI von 9,0 Tagen, wenn der behandelte Patient kein POD entwickelt. Die durchschnittliche Verweildauer auf den Intensivstationen nach TAVI der Universitätsklinik zu Köln beträgt 3,2 Tage, wenn der Patient kein Delir entwickelt.

Hierzu stehen im Vergleich dazu die Krankenhaustage der Patienten, welche in ihrem Aufenthalt nach TAVI einen deliranten Verlauf zeigten. Die totale Verweildauer im Krankenhaus beträgt bei den Delirpatienten durchschnittlich 14,9 Tage. Ebenfalls bei der Liegedauer auf den Intensivstationen (ICU) ist, bei den Patienten, welche ein POD entwickelten, eine signifikante Erhöhung der Liegezeit zu erkennen. Hier zeigte sich, dass die Intensivzeit im Durchschnitt bei 7,9 Tagen lag. Die Analyse ergab hierzu einen Signifikanzwert von  $P=0,001$ . Die Vergleiche der Aufenthaltsdauern von Patienten mit und ohne Delir nach TAVI wird in Abb. 8 übersichtlich dargestellt.



**Abbildung 9: ICU- und Krankenhausaufenthalt nach TAVI bei Patienten mit und ohne POD**

#### 4.3.5 Prädiktoren des postoperativen Delirs nach TAVI

Ein multivariablen Regressionsmodell wurde erstellt, um Prädiktoren für ein POD zu identifizieren. In der Analyse stellte sich heraus, dass das männliche Geschlecht [odds ratio (OR) 2.2 (95% Konfidenzintervall (CI) 1.2–4.0);  $P = 0.012$ ], Vorhofflimmern [OR 3.0 (CI 1.6–5.6);  $P < 0.001$ ], frailty [OR 4.3 (CI 2.4–7.9);  $P < 0.001$ ], Pneumonieentwicklung [OR 4.4 (CI 2.3–8.7);  $P < 0.001$ ], Schlaganfälle [OR 7.0 (CI 1.2–41.6);  $P = 0.031$ ], Gefäßkomplikationen [OR 2.9 (CI 1.3–6.3);  $P = 0.007$ ] und die Wahl einer Allgemeinanästhesie [OR 2.0 (CI 1.0–3.7);  $P = 0.039$ ] unabhängige Prädiktoren für ein POD sind. Zusammenfassend werden die Prädiktoren in Tabelle 21 aufgeführt.

**Tabelle 21: Prädiktoren des postoperativen Delirs nach TAVI:**

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenz-Intervall	P-Wert
Männliches Geschlecht	2.18	1.19—3.98	0,012
Allgemeinanästhesie	1.96	1.04—3.72	0,039
Vorhofflimmern	3.04	1.63—5.65	<0,001
Gefäßkomplikationen	2.9	1.35—6.30	0,007
Pneumonie	4.44	2.26—8.72	<0,001
Frailty (EFT >3)	4.31	2.37—7.87	<0,001
Schlaganfall	7.03	1.19—41.58	0.031

### 4.3.6 Überleben nach POD

Die Mediane-Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektiv war 384 Tage (IQR 226 - 518). Die Krankenhausmortalität (6.1 vs. 1.2 %, P 0.017) und die Kaplan-Meier-geschätzte Zwei-Jahres Mortalität (39.1 vs. 19.0%, HR 3.68 (95% CL 2.18-6.21; log-rank P<0.001) erwiesen sich signifikant höher bei den Patienten, welche ein POD entwickelt haben. Nach Adjustierung der Daten für die Faktoren Alter, Geschlecht, EuroSCORE II, chronischer Nierenerkrankung, Vorhofflimmern, Gebrechlichkeit und periprozedurale Komplikationen zeigte sich, dass nur relevante periprozedurale Komplikationen einen signifikanten Einfluss auf die Krankenhausmortalität haben. Jedoch erwies die Berechnung mittels multivariabler Cox-Regression, dass POD sehr wohl ein signifikanter Prädiktor für die 2 Jahres Mortalität darstellt ( HR 1.9 (CL 1.1-3.4); P= 0.030), auch nach Adjustierung für die oben beschriebenen Parameter (Tab. 22).

**Tabelle 22: Prädiktoren für die 2 Jahres-Mortalität (Cox-Regression):**

Parameter	Hazard Ratio	95%-Konfidenz Intervall	P-Wert
Alter	1.00	0.96-1.04	0.912
Männliches Geschlecht	2.04	1.29-3.23	0.002
Vorhofflimmern	1.20	0.77-1.88	0.416
Chronisches Nierenversagen	2.83	1.58-5.07	<0.001
EuroScore II	1.03	0.98-1.08	0.290
POD	1.89	1.06-3.36	0.030
Gebrechlichkeit (EFT>3)	2.06	1.31-3.23	0.002
Allgemeinanästhesie	1.21	0.76-1.93	0.417
Wichtige Komplikationen	2.03	1.04-3.96	0.039

Als kurze Zusammenfassung der Ergebnisdaten dieser Arbeit lässt sich beschreiben, dass die Inzidenz des PODs in der Testpopulation bei 10% lag. Diese Delirform mit einem längeren Krankenhausaufenthalt und einer höheren Krankenhausmortalität assoziiert ist. Eine mögliche Korrelation wird im Diskussionsteil weiter erörtert. Charakteristika wie Pneumonie, männliches Geschlecht, Allgemeinanästhesie und vaskuläre Komplikationen sind nach Analyse der Ergebnisse Prädiktoren für eine Delirentwicklung.



## 5 Diskussion

Die oben beschriebene Studie hat zum Ziel die Inzidenz, Risikofaktoren und das klinische Outcome eines POD nach TAVI zu untersuchen.

Die wichtigsten Ergebnisse lassen sich nachstehend zusammenfassen:

1. In der für diese Arbeit zur Untersuchung zugrundeliegende Patientenkohorte zeigte sich eine Inzidenz des postoperativen Delirs nach TAVI von 10 %.
2. Die Patientencharakteristika männliches Geschlecht, Gebrechlichkeit/Schwäche, sowie die Auswahl des Anästhesieverfahrens und Komplikationen, welche während der TAVI-Prozedur entstehen können, zeigten sich als wichtige Risikofaktoren eines postoperativen Delirs nach TAVI.
3. Das Delir nach TAVI-Prozedur ist mit einer signifikant längeren Intensiv- und Gesamtbehandlungsdauer assoziiert.
4. Assoziation von POD und Überleben

### 5.1 Entstehung eines postoperativen Delirs bezogen auf unterschiedliche Verfahrensanwendungen und Patientengruppen.

Wie bereits umfassend durch die American Psychological Association beschrieben, ist das POD eine häufig zu beobachtende Komplikation nach operativen Prozeduren und kardiovaskulären Interventionstechniken. Charakteristisch zeigt sich ein POD durch einen akuten Beginn und nachfolgend entstehende schwankende Störung des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit und der Wahrnehmung. Verstärkt oder ausgelöst unter anderem durch eine mangelnde Kompensationsfähigkeit von Umweltstressoren und Noxen.

Besonders stellen Faktoren wie Alter, Gebrechlichkeit und kognitive Einschränkungen praedisponierende Eigenschaften für ein Delir dar. Auch Komplikationen ausgelöst durch eine Intervention erhöhen das Risiko eines PODs.<sup>17</sup> Besonders kardiologische Patienten erfüllen vor TAVI-Intervention einige durch die APA beschriebenen Faktoren. So erfolgen diese im Vergleich zu anderen kardiovaskulären Operationen im höheren Alter und die Patienten weisen gehäuft multiple Komorbiditäten auf.<sup>77</sup> Dies konnte auch anhand der im Ergebnisteil erhobenen Daten gezeigt werden. Somit erfüllt dieses Patientenkollektiv mit hohem Alter und vielen Komorbiditäten typische Faktoren, welche mit einem gehäuften Auftreten eines PODs assoziiert sind.

Im Vergleich hierzu zeigten sich nach einem chirurgischen Aortenklappenersatzes ungleich höhere Inzidenzraten für ein Delir. Hier kann eine Inzidenzrate von über 55% beschrieben werden, wobei hierfür das Patientenalter im Vergleich zu TAVI-Patienten über 70 beschrieben wird. Bei chirurgisch versorgten Patienten zeigt sich mit der Entstehung eines PODs eine erhöhte Mortalität und prolongierte Hospitalisation,

ähnlich wie nach TAVI in dieser Studie. So beschreibt Smulter N. et al eine Delir Inzidenz nach herzchirurgischen Eingriffen von bis zu 54,9%.

Auch in den Studien von Bakker et al. bestätigen sich höhere Inzidenzraten. Nach koronararteriellen Bypassoperationen zeigte sich in den Analysen von Norkiene et al. ebenfalls eine erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit POD.<sup>55,77,78</sup>

Es zeigte sich ein deutlicher Kontrast zwischen interventionellen und operativen Verfahrensweisen. Trotz höheren Alters der TAVI-Patienten und vermehrten Komorbiditäten wurde eine im Durchschnitt niedrige Inzidenz eines postoperativen Delirs ermittelt.<sup>59 79</sup> 2016 beschreiben Abawi et al. eine Inzidenz von 13.4% (n= 36) nach TAVI. In einer Metaanalyse wird ebenfalls eine niedrigere Inzidenz vom POD, welche zwischen 0% und 44.6% liegt, beschrieben.<sup>57,58</sup> Es ist zu beachten, dass eine niedrigere Inzidenz auftritt wenn ein schonenderer transfemorale Zugang für die TAVI-Prozedur gewählt wird. Im Vergleich hierzu stehen die eher komplikationsreicheren nicht transfemorale Zugangswege. Diesbezüglich wird in der Studie von Abawi et. al eine Delir-Inzidenz von 21.4% (95% CI=10.3-32.5%) für eine nicht transfemorale Zugangsart beschrieben. Auch in der Arbeit von Bagienski wies ein transapikaler Zugang eine erhöhte Delirinzidenz auf. (51.7% vs 8.9%, p <0.001).<sup>80</sup> In der für diese Arbeit genutzten Patientendaten wurden hauptsächlich transfemorale TAVI-Prozeduren analysiert.

Bedingt durch eine niedrige Patientenanzahl mit einem alternativen nicht transfemorale Zugangsweg (2.6% der Probanden) kann durch die Ergebnisse dieser Arbeit eine erhöhte Inzidenz bei Nutzung eines nicht transfemorale Zugangsweges nicht bestätigt/bekräftigt werden.

## **5.2 Risikofaktoren im Kontext der Entstehung eines postoperativen Delirs**

Vorhofflimmern, Männer und Gebrechlichkeit/Frailty zeigten sich in dieser Arbeit als signifikante Prädiktoren für die Entstehung eines postoperativen Delirs. Vorhofflimmern scheint die Entstehung eines POD durch zerebrale Hypoperfusion und thromboembolische Ereignisse zu bedingen.<sup>57,79 81</sup>

Ebenfalls ist das Auftreten eines POD mit dem männlichen Geschlecht assoziiert. Dies ist am ehesten mit einem gleichzeitigen höheren Auftreten von prädisponierenden Faktoren bei Männern begründet.<sup>79 82</sup> Ebenfalls hat die Wahl des Anästhesieverfahrens Einfluss auf die Entstehung eines POD. Der hier zugrundeliegende Vergleich von Allgemeinanästhesie und Analgosedierung konnte bereits in anderen retrospektiven Studien erhoben werden. Jedoch ist ein kausaler Zusammenhang zwischen einem Delir und dem Anästhesieverfahren durch Mangel an randomisierten Studien nicht klar zu bestätigen.<sup>83</sup> Die Entscheidung für eine Allgemeinanästhesie kann bedingt durch die selektive Patientenauswahl bei hoher Morbidität und andere gemeinsame POD-Risikofaktoren beeinflusst sein. Im allgemeinen wurde über die Identifizierung von Risikofaktoren unabhängig von der TAVI-Prozedur auch bereits in anderem operativen Kontext z.B. in der Orthopädie und Allgemeinchirurgie berichtet.<sup>82 84</sup>

Weiterhin ließ sich in der Auswertung hinsichtlich der Grundcharakteristika zeigen, dass die Delirentstehung assoziiert ist mit einer erhöhten Rate von periprozeduralen Komplikationen wie Schlaganfälle, Blutungen, Infektionen und Gefäßverletzungen. Insgesamt waren 62,1% der POD-Fälle assoziiert mit dem Auftreten von periprozeduralen Komplikationen. Als Folge der Komplikationen ist ein Anstieg der Intensivstation- und Gesamt Krankenhausliegedauer zu beobachten. Dies konnte ebenfalls in einer größeren, auf Abrechnungsdaten basierenden Studien von Stachon et. al. gezeigt werden.<sup>79</sup> Besonders dieser Punkt lässt vermuten, dass die Entwicklung eines postoperativen Delirs alleine nicht als Komplikation mit deutlich erhöhter Mortalität gewertet werden kann, sondern a.e. selbst als Folge relevanter periprozeduraler Komplikationen zu werten ist.

Jedoch zeigt sich nach Adjustierung der Patientendaten auf das Auftreten von periprozeduralen Komplikationen sowie Baselinecharakteristika, dass die Entwicklung eines POD nach TAVI ein unabhängiger Prädiktor für die 2-Jahres Mortalität ist.

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Auswirkungen des POD wie die deutlich erhöhte Mortalität und verlängertem Krankenhausaufenthalt zeigen Studien unter anderem von Shi et al., Koster et al., Rudolph et al. und Potter et al., dass ein POD ebenfalls für erhöhte Krankenhaus/Behandlungskosten, bestehende kognitive Einschränkungen sowie für ein erhöhten Bedarf an anschließenden Rehabilitationsmaßnahmen verantwortlich ist.<sup>8-10,85</sup>

Die Schwierigkeit besteht nun zu differenzieren, welchen Anteil das POD alleinig an der erhöhten Mortalität und Morbidität hat. Patienten, welche ein POD entwickeln, stellen a.e. eine Untergruppe dar, welche aufgrund ihrer Basischarakteristika prädisponiert für ein schlechteres Outcome sind.

Auch die Gebrechlichkeit wurde als relevanter Faktor für das Outcome im allgemeinen sowie nach TAVI im Speziellen beschrieben.<sup>64,84 86</sup> Zu beachten ist, dass der prädiktive Wert der Diagnose „Frailty“ dann überlegen ist, wenn die Gebrechlichkeit mittels objektivierbarem Testverfahren anstatt z.B. einem Eyeball-Test ermittelt wird.<sup>57,87</sup> Der für diese Studie genutzte EFT-Score wurde bereits zur Abschätzung der 1 Jahresmortalität nach TAVI genutzt und beschrieben.<sup>64</sup> Ebenfalls zeigte sich in dieser Studie ein EFT-Score von >3 als signifikanter Prädiktor für ein POD und darüber hinaus ebenfalls als ein unabhängiger Prädiktor für die 2 Jahres Mortalität. Obwohl eine enge Korrelation von POD und Gebrechlichkeit zu erwarten ist, zeigten beide auch einen unabhängigen Einfluss auf das verminderte Überleben nach TAVI.

Zusammenfassend ist die Entwicklung eines POD nach TAVI mit einem schlechteren Ergebnis des Patienten korreliert. Auch wenn das postoperative Delir nicht direkt mit der Mortalität in einem kausalen Zusammenhang steht, scheint die Vermeidung eines POD besonders in der vulnerablen TAVI-Patientenpopulation sehr wichtig. Präventive und unterstützende Maßnahmen gepaart mit einer Früherkennung haben gezeigt, dass hierdurch eine Reduzierung der Inzidenz des PODs und damit verbundene Behandlungsfolgen

erfolgen kann. Diese Maßnahmen besitzen ggf. das Potential das Patienten-Outcome maßgeblich zu verbessern.<sup>60</sup>

Die Prädiktoren, welche in dieser Studie ermittelt werden konnten, können bei der Identifizierung von POD-Risikopatienten helfen. Diese könnten dann gezielt von einer Früherkennung und entsprechender Prävention und Therapie profitieren. Nicht alle Prädiktoren und Prädispositionen für das POD lassen sich direkt beeinflussen. Dennoch gibt es auch für diese Patientengruppen einige nicht pharmakologische Therapieansätze, welche vor der Entwicklung eines POD schützen könnten. Diese umfassen unter anderem die frühe postoperative Mobilisation, Optimierung des Schlaf-Wachrhythmus, die kognitive Stimulation und Training während der stationären Behandlung.<sup>60,88</sup>

In zukünftigen aufbauenden Studien sollten mögliche weitere präventive Behandlungsstrategien und deren Effektivität bezogen auf das kognitive und funktionale Outcome nach TAVI und POD evaluiert werden.

### **5.3 Limitationen**

Diese Studie wurde als Single-Center-Beobachtungs-Studie mit den damit einhergehenden Limitationen geplant und durchgeführt. Der bereits validierte CAM-ICU Score wurde genutzt, um das Auftreten eines postoperativen Delirs zu detektieren. Die Auswahl folgte den aktuellen Leitlinienempfehlungen. Trotzdem kann das POD leicht unterdiagnostiziert bleiben. Dies trifft vor allem auf die spezielle hypoaktive Form zu. Dies führt zu einer möglichen Unterschätzung der tatsächlichen Inzidenz eines postoperativen Delirs nach TAVI.

Ebenfalls könnten weitere wichtige Risikofaktoren, welche vorher bereits assoziiert waren mit einer POD Entwicklung nicht in diese Studie miteingeschlossen worden sein. Hierunter könnten stille vorher bereits bestehende ischämische zerebrale Läsionen, Bildungs- und sozialer Hintergrund, Schlafapnoeerkrankungen und Depressionen zählen. Zusätzlich zeigte sich in der Auswertung der Daten eine relativ hohe Rate an Patienten ohne Follow-Up nach zwei Jahren.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJD, Macdonald AJDA. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Psychiatry* 2007; **18**. DOI:10.1177/0957154X07076467i.
- 2 Francis J. Three Millennia of Delirium Research: Moving Beyond Echoes of the Past. *J Am Geriatr Soc* 1999; **47**: 1382–1382.
- 3 Siuciuno T, Shimakawa N, Shibuya H, *et al.* [A Multicenter Questionnaire Survey of Postoperative Delirium -National Hospital Organization, Surgery and Anesthesia Network Group-]. *Masui* 2016; **65**: 756–62.
- 4 Bürkle H, Waydhas C, *et al.* S3 Leitlinie Analgesie, Sedierung, Delirmanagement und Intensivmedizin 01.08.2015. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-012l\\_S3\\_Analgesie\\_Sedierung\\_Delirmanagement\\_Intensivmedizin\\_2015-08\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf) (accessed Feb 3, 2020).
- 5 Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. *Age Ageing*. 2006; **35**: 350–64.
- 6 Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *Br. Med. J.* 2007; **334**: 842–6.
- 7 Von Haken R, Groß M, Plaschke K, *et al.* Delir auf der Intensivstation. *Anaesthesist*. 2010; **59**: 235–47.
- 8 Shi SM, Sung M, Afilalo J, *et al.* Delirium Incidence and Functional Outcomes After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Geriatr Soc* 2019; **67**: 1393–401.
- 9 Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. Consequences of Delirium After Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 2012; **93**: 705–11.
- 10 Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, *et al.* Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc* 2010; **58**: 643–9.
- 11 Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, *et al.* European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017; **34**: 192–214.
- 12 Garcia Nuñez D, Boettger S, Meyer R, *et al.* Validation and Psychometric Properties of the German Version of the Delirium Motor Subtype Scale (DMSS). *Assessment* 2019; **26**: 1573–81.
- 13 O’Keeffe ST. Clinical subtypes of delirium in the elderly. In: *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1999: 380–5.
- 14 Herold G. Gerd Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin, Kapitel Delir. In: *Innere Medizin*, Gerd Herold 2020, Auflage Ja. 50737 Köln, 2020: 957.
- 15 Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, Kiely DK, Yang F, Marcantonio ER. Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Arch Intern Med* 2007; **167**: 1406–13.
- 16 Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM. Nurses’ Recognition of Delirium and Its Symptoms: Comparison of Nurse and Researcher Ratings. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 2467–73.
- 17 Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: Predictive model and interrelationship with baseline

- vulnerability. *J Am Med Assoc* 1996; **275**: 852–7.
- 18 Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, *et al.* A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; **340**: 669–76.
- 19 Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad. Med. J.* 2004; **80**: 388–93.
- 20 Hübscher A, Isenmann S. [Delirium: Concepts, Etiology, and Clinical Management]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016; **84**: 233–44.
- 21 Girard TD, Exline MC, Carson SS, *et al.* Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 2018; **379**: 2506–16.
- 22 Herold G. Gerd Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin, Kapitel Erworbene Herzklappenfehler. In: Innere Medizin , Gerd Herold 2020, Edition 20. Köln, 2020: 166–80.
- 23 Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, *et al.* LEITLINIEN Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 2006; **95**: 620–41.
- 24 Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, *et al.* Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; **22**: 1–23.
- 25 Flachskampf FA, Daniel WG. Aortenstenose. *Der Internist* 2004 4511 2004; **45**: 1281–92.
- 26 Fuchs RM, Becker LC. Pathogenesis of Angina Pectoris. *Arch Intern Med* 1982; **142**: 1685–92.
- 27 Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2022; **43**: 561–632.
- 28 Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, *et al.* Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: Correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011; **97**: 721–6.
- 29 Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, *et al.* The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: New insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**: 2329–38.
- 30 Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, *et al.* Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: Results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**: 1202–13.
- 31 Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; **38**: 2739–91.
- 32 Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, *et al.* Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; **109**: 2302–8.
- 33 Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, *et al.* B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: Impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 2016–25.

- 34 Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; **52**: 616–64.
- 35 Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968; **38**: 61–7.
- 36 Schwarz F, Baumann P, Manthey J, *et al.* The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982; **66**: 1105–10.
- 37 Ramaraj R, Sorrell VL. Degenerative aortic stenosis. *BMJ*. 2008; **336**: 550–5.
- 38 Leon MB, Smith CR, Mack M, *et al.* Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1597–607.
- 39 Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J* 1973; **35**: 41–6.
- 40 Ueyama H, Kuno T, Harrington M, *et al.* Impact of Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Gradient Aortic Stenosis: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; **14**: 1481–92.
- 41 Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, *et al.* 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**: 2565–74.
- 42 Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, *et al.* Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet* 2000; **356**: 1403–5.
- 43 Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 2002; **106**: 3006–8.
- 44 Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, *et al.* 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* 2007; **50**: 69–76.
- 45 Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; **64**: 322–6.
- 46 Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, *et al.* Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006; **113**: 842–50.
- 47 Lichtenstein S V., Cheung A, Ye J, *et al.* Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: Initial clinical experience. *Circulation* 2006; **114**: 591–6.
- 48 Walther T, Falk V, Kempfert J, *et al.* Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2008; **33**: 983–8.
- 49 Svensson LG, Tuzcu M, Kapadia S, *et al.* A comprehensive review of the PARTNER trial. In: *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. DOI:10.1016/j.jtcvs.2012.11.051.
- 50 Leon MB, Smith CR, Mack MJ, *et al.* Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1609–20.
- 51 Eggebrecht H. Transfemorale TAVI bei Patienten mit intermediärem Risiko

- überlegen | Kardiologie.org. <https://www.kardiologie.org/transfemorale-tavi-bei-patienten-mit-intermediaerem-risiko-ueber/9996404> (accessed June 19, 2020).
- 52 Braghiroli J, Kapoor K, Thielhelm TP, Ferreira T, Cohen MG. Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: A review of PARTNER 3 and Evolut low risk trials. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2020; **10**: 59–71.
- 53 Popma JJ, Michael Deeb G, Yakubov SJ, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1706–15.
- 54 Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1695–705.
- 55 Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, Olofsson B, Engström KG. Delirium after cardiac surgery: Incidence and risk factors. In: *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. Oxford University Press, 2013: 790–6.
- 56 Gleason LJ, Schmitt EM, Kosar CM, *et al.* Effect of delirium and other major complications on outcomes after elective surgery in older adults. *JAMA Surg* 2015; **150**: 1134–40.
- 57 Abawi M, Nijhoff F, Agostoni P, *et al.* Incidence, Predictive Factors, and Effect of Delirium after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; **9**: 160–8.
- 58 Abawi M, Pagnesi M, Agostoni P, *et al.* Postoperative Delirium in Individuals Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc* 2018; **66**: 2417–24.
- 59 van der Wulp K, van Wely M, van Heijningen L, *et al.* Delirium After Transcatheter Aortic Valve Implantation Under General Anesthesia: Incidence, Predictors, and Relation to Long-Term Survival. *J Am Geriatr Soc* 2019; **67**: 2325–30.
- 60 Hshieh TT, Yue J, Oh E, *et al.* Effectiveness of Multicomponent Nonpharmacological Delirium Interventions. *JAMA Intern Med* 2015; **175**: 512.
- 61 Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, *et al.* ESC-Guidelines for Valvular Heart Disease 2017. *Eur Heart J* 2017. DOI:10.1016/j.jacc.2016.02.065.
- 62 Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012. DOI:10.1093/eurheartj/ehs109.
- 63 Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, *et al.* Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document†. *Eur Heart J* 2012; **33**: 2403–18.
- 64 Afilalo J, Lauck S, Kim DH, *et al.* Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; **70**: 689–700.
- 65 Guenther U, Popp J, Koecher L, *et al.* Validity and Reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care* 2010; **25**: 144–51.
- 66 Bürkle H, Waydhas C, *et al.* S3 Leitlinie Analgesie, Sedierung,



- Delirmanagement und Intensivmedizin 01.08.2015 webpage.  
[https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/001\\_Anaesthesiologie\\_und\\_Intensivmedizin/001-012a-km\\_S3\\_Analgesie\\_Sedierung\\_Delirmanagement\\_Intensivmedizin\\_2015-08.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/001_Anaesthesiologie_und_Intensivmedizin/001-012a-km_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08.pdf) (accessed July 20, 2020).
- 67 Nishida T, Sonoda H, Oishi Y, *et al.* The novel EuroSCORE II algorithm predicts the hospital mortality of thoracic aortic surgery in 461 consecutive Japanese patients better than both the original additive and logistic EuroSCORE algorithms. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; **18**: 446–50.
- 68 Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, *et al.* EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; **41**: 734–45.
- 69 Stähli BE, Tasnady H, Lüscher TF, *et al.* Early and Late Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparison of the Novel EuroScore II with Established Risk Scores. *Cardiology* 2013; **126**: 15–23.
- 70 Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, *et al.* Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Heal Aging* 2019; **23**: 771–87.
- 71 O’Caoimh R, Galluzzo L, Rodríguez-Laso Á, *et al.* Prevalence of frailty at population level in European ADVANTAGE Joint Action Member States: A systematic review and meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita* 2018; **54**: 226–38.
- 72 Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; **60**: 1487–92.
- 73 Bienholz A, Kribben A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen: Deutsche Übersetzung. *Nephrologe* 2013; **8**: 247–51.
- 74 Faik J. Statistik in SPSS Alles in einem Band, 1 Auflage. Wiley-VCH Verlag, 2018 DOI:978-3-527-71367-7.
- 75 Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Ärzteblatt Übersichtsarbeit Überlebenszeitanalyse. 2019; : Heft 10 Seite 163 ff.
- 76 Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Deutsches Ärzteblatt, Jg, |108 | Heft 10 | 11. *Dtsch Arztebl Int* 2011; **108**: 163–72.
- 77 American Psychiatric Association. American Psychological Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Depressive Disorders. 2013., 5th edn. 2013.
- 78 Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, *et al.* Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2007; **41**: 180–5.
- 79 Stachon P, Kaier K, Zirlik A, *et al.* Risk factors and outcome of postoperative delirium after transcatheter aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol* 2018; **107**: 756–62.
- 80 Bagiński M, Kleczynski P, Dziewierz A, *et al.* Incidence of Postoperative Delirium and Its Impact on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2017; **120**: 1187–92.
- 81 Banach M, Mariscalco G, Ugurlucan M, Mikhailidis DP, Barylski M, Rysz J. The significance of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: Preoperative atrial fibrillation - Still underestimated opponent.

- Europace. 2008; **10**: 1266–70.
- 82 Oh ES, Sieber FE, Leoutsakos JM, Inouye SK, Lee HB. Sex Differences in Hip Fracture Surgery: Preoperative Risk Factors for Delirium and Postoperative Outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2016; **64**: 1616–21.
- 83 Husser O, Fujita B, Hengstenberg C, *et al.* Conscious Sedation Versus General Anesthesia in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The German Aortic Valve Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; **11**: 567–78.
- 84 Saljuqi AT, Hanna K, Asmar S, *et al.* Prospective Evaluation of Delirium in Geriatric Patients Undergoing Emergency General Surgery. *J Am Coll Surg* 2020; **230**: 758–65.
- 85 Potter BJ, Thompson C, Green P, Clancy S. Incremental cost and length of stay associated with postprocedure delirium in transcatheter and surgical aortic valve replacement patients in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; **93**: 1132–6.
- 86 Persico I, Cesari M, Morandi A, *et al.* Frailty and Delirium in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018; **66**: 2022–30.
- 87 Goudzwaard JA, de Ronde-Tillmans MJAG, El Faquir N, *et al.* The Erasmus Frailty Score is associated with delirium and 1-year mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in older patients. The TAVI Care & Cure program. *Int J Cardiol* 2019; **276**: 48–52.
- 88 O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of Delirium. *Ann Intern Med* 2011; **154**: 746–51.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Beschreibung	Seitenzahl
Abbildung 1	Stilistisches Chema zur Berechnung der Kontinuitätsgleichung	S. 14
Abbildung 2	ESC-Leitlinie Flussgrafik Vorgehen zur Evaluation einer Aortenklappenstenose	S. 15
Abbildung 3	Verlauf der Aortenklappenstenose nach Symptombeginn nach Ross und Braunwald et.al	S. 18
Abbildung 4	Verlauf der Aortenklappenstenose nach Symptombeginn und Intervention nach Schwarz F. et.al	S. 19
Abbildung 5	Indikation für eine AS-Intervention und Ablauf der Entscheidungsfindung	S. 21
Abbildung 6	TAVI vs SAVR Entscheidungsfindung	S. 23
Abbildung 7	Anhang klinische Messinstrumente zur S3-Leitlinie 001/012 Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin	S. 31
Abbildung 8	Basischarakteristika im Überblick	S. 41
Abbildung 9	Aufenthaltsdauer nach TAVI und Delirentwicklung nach TAVI	S. 46

### 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Echokardiographische Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach Baumgartner H. et. al	S. 14
Tabelle 2	Calcium Score im MS-CT	S. 16
Tabelle 3	Punktverteilung der Richmond Agitation and Sedation Scale	S. 30
Tabelle 4	Gruppeneinteilung und 30 Tage Mortalität EuroSCORE 2	S. 32
Tabelle 5	Essential Frailty Toolset bei älteren Erwachsenen unter TAVI	S. 33
Tabelle 6	VARC-2 Klassifikation von Gefäßkomplikationen und Blutungskomplikationen	S. 34
Tabelle 7	Ergebnisse Akutes Nierenversagen nach KDIGO	S. 35
Tabelle 8	Softwareprodukte	S. 36
Tabelle 9	Mittelwerte EuroSCORE und EFT-Score	S. 37

Tabelle 10	Erkrankungsverteilung	S. 37
Tabelle 11	Klappenmodelle	S. 38
Tabelle 12	Narkoseverteilung	S. 38
Tabelle 13	Gruppierung der Blutungskomplikationen nach VARC-2 Kriterien	S. 38
Tabelle 14	Gefäßkomplikationen nach VARC-2 Kriterien	S. 39
Tabelle 15	Indikationen für eine antibiotische Therapie	S. 40
Tabelle 16	Erkrankungshäufigkeit: Pneumonie, respiratorisches Versagen, Stroke, antibiotische Therapie	S. 40
Tabelle 17	EFT und EuroSCORE-2 Profile und Delirentwicklung	S. 42
Tabelle 18	Baseline-Charakteristika und Delirentwicklung	S. 43
Tabelle 19	Periprozedurale Faktoren und Delirentwicklung	S. 44
Tabelle 20	Antibiotische Therapie und respiratorisches Versagen und POD	S. 45
Tabelle 21	Prädiktoren des POD nach TAVI	S. 46
Tabelle 22	Prädiktoren für die 2-Jahres Mortalität	S. 47

## 8 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Mauri V, **Reuter K**, Körber MI, Wienemann H, Lee S, Eghbalzadeh K, Kuhn E, Baldus S, Kelm M, Nickenig G, Veulemans V, Jansen F, Adam M and Rudolph TK (2021)

Incidence, Risk Factors and Impact on Long-Term Outcome of Postoperative Delirium After Transcatheter Aortic Valve Replacement.

Front Cardiovasc Med. 2021 Mar 26;8:645724. doi: 10.3389/fcvm.2021.645724.

## Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

Name: Kevin Reuter

Kontaktdaten:

E-Mail-Adresse: kevin-reuter@online.de

Telefonnummer: 015771576026

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Geburtsdatum: 27.12.1990

Familienstand: Verheiratet

### **Studium:**

12.05.2020 Erlangen des dritten Staatsexamens

11.04.2019 Erlangen des zweiten Staatsexamens

29.03.2016 Erlangen des ersten Staatsexamens

02.04.2015- 12.05.2020

Studienortswechsel zur Universität zu Köln im SS 2015 Studium an der Universität zu Köln

01.04.2014- 02.04.2015

Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Georg August Universität Göttingen

### **Promotion**

11.07.2017 Promotion an der Klinik III für allgemeine und interventionelle Kardiologie der

Universitätsklinik Köln

Thema „Incidence, risk factors and outcome of postoperative delirium after transcatheter aortic valve replacement“.

Poster Präsentation für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 24-27.04.2019 in Mannheim und Posternominierung.

Publikation: Incidence, Risk Factors and Impact on Long-Term Outcome of Postoperative Delirium After Transcatheter Aortic Valve Replacement. In *Frontier Cardiovasc. Med.* 8:645724. doi: 10.3389/fcvm.2021.645724

## **KLINISCHE ERFAHRUNGEN**

01.05.2022- Aktuell: Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin/Kardiologie des Klinikums Vest Recklinghausen

01.11.2020- 31.03.2022: Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln

01.07.2020-31.10.2021: Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin im St. Vinzenz-Hospital Köln

2017-2019 Operative Assistenz in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Gefäßchirurgie, Orthopädie, Unfallchirurgie und Sporttraumatologie am St. Elisabeth Krankenhaus Dorsten

08.2013- 01.04.2014 Anstellung als Gesundheits- und Krankenpfleger auf der Orthopädischen und Unfallchirurgischen Station im St. Elisabeth Krankenhaus Dorsten

## **Ausbildung/Schulabschluss**

30.08.2013 Erlangen des Staatsexamens zum Gesundheits und Krankenpfleger

01.10.2010- 2013 Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger am St. Elisabeth

Bildungsinstitut Dorsten

25.06.2010 Erlangen des Abiturs

2000-2010 Besuch des Gymnasium Petrinum Dorsten

## **Ehrenämter:**

11.2008 Mitglied beim Deutschen Roten Kreuz Stadtverband Dorsten

- - mehrere Weiterbildungen in den Bereichen Einsatzeinheit, Rettungsdienst, Sanitätsdienst.
- - Übernahme/Mitarbeit und Planung von Sanitätsdiensten