

**Der renale Resistance Index zur Detektion einer akuten
Nierenschädigung und einer höhergradigen periprothetischen
Aortenklappeninsuffizienz nach
kathetergestützter Aortenklappenimplantation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

Viktoria Susanne Maria Adenauer

aus Bonn

2014

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. N. Werner

2. Gutachter: PD Dr. med. F. Mellert

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.04.2014

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Innere Medizin –
Kardiologie/Angiologie/Pneumologie, Universitätsklinikum Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Nickenig

Für Mama

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Abkürzungsverzeichnis.....	7
2. Einleitung.....	9
2.1 Aortenklappenstenose.....	9
2.1.1 Allgemein.....	9
2.1.2 Therapie.....	13
2.1.2.1 Konservativ: medikamentöse Therapie/Ballonvalvuloplastie.....	13
2.1.2.2 Operativer Aortenklappenersatz.....	14
2.1.2.3 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation.....	16
2.1.2.4 Therapieansätze im Vergleich.....	18
2.2 Acute kidney injury/akute Nierenschädigung.....	20
2.2.1 Allgemein.....	20
2.2.2 Akute Nierenschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen.....	23
2.2.3 Akute Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappen- implantation.....	24
2.3 Doppler-Duplex-basierter Resistance Index intrarenaler Arterien..	26
3. Fragestellung.....	28
4. Methodik.....	29
4.1 Patienten.....	29
4.2 Implantation der Aortenklappe.....	29
4.3 Bestimmung des Doppler-Duplex-basierten renalen Resistance Index.....	32
4.4 Labormethode.....	33
4.5 Statistische Analyse.....	33
5. Ergebnisse.....	36
5.1 Basischarakteristika.....	36
5.2 Akute Nierenschädigung nach TAVI.....	37

5.3	Renaler Resistance Index, Serumkreatinin und -Cystatin C nach TAVI.....	40
5.4	Assoziation des renalen Resistance Index mit anderen Charakteristika	44
5.5	Renaler Resistance Index und periprothetische Aortenklappeninsuffizienz.....	45
5.6	Renaler Resistance Index und klinisches Ergebnis.....	46
6.	Diskussion.....	54
6.1	Renaler Resistance Index im Vergleich zu Kreatinin und Cystatin C als früher Prädiktor einer AKI nach TAVI.....	54
6.2	Renaler Resistance Index und periprothetische Aortenklappeninsuffizienz.....	57
6.3	Renaler Resistance Index und klinisches Ergebnis.....	61
7.	Zusammenfassung.....	70
8.	Tabellenverzeichnis.....	72
9.	Abbildungsverzeichnis.....	73
10.	Vorabveröffentlichungen.....	74
11.	Literaturverzeichnis.....	78
12.	Danksagung.....	88

1. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AKI	Acute kidney injury/akute Nierenschädigung
AS	Aortenklappenstenose
AUC	Area under the curve/Fläche unter der Kurve
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BSA	Body surface area/Körperoberfläche
CABG	Coronary artery bypass grafting/koronare Bypass-Operation
CI	Confidence interval/Konfidenzintervall
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease/chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EDV	Enddiastolic velocity/enddiastolische Dopplergeschwindigkeit
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Estimated glomerular filtration rate/geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLM	Herzlungenmaschine
HR	Hazard ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention/perkutane Koronarintervention
periAI	periprothetische Aortenklappeninsuffizienz

PSV	Peak systolic velocity/maximale systolische Dopplergeschwindigkeit
ROC	Receiver Operating Characteristic
RRI	Renaler Resistance Index
SAVR	Surgical aortic valve replacement/operativer Aortenklappenersatz
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome/systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons Score
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation/kathetergestützte Aortenklappenimplantation
VARC	Valve Academic Research Consortium
Vmax	Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
ZVD	Zentralvenöser Druck

2. Einleitung

2.1 Aortenklappenstenose

2.1.1 Allgemein

Die Aortenklappenstenose (AS) ist in Europa und Nordamerika die häufigste Form der chronischen erworbenen Herzklappenerkrankungen mit einem Anteil von mehr als 30 %. In 80 % sind Männer davon betroffen (Iung et al., 2003; Schueler et al., 2010). Der häufigste Grund für die AS ist eine degenerative Sklerosierung der Klappensegel, deren Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt (Iung et al., 2003; O´Gara und Braunwald, 2008). Ungefähr 30 % der über 65-Jährigen weisen eine Aortenklappensklerose auf, die sich mit der Zeit zu einer schweren kalzifizierenden AS entwickeln kann (Bonow et al., 2006; Freeman et al., 2005; Otto, 2006; O´Gara und Braunwald, 2008). Patienten mit schwerer AS sind meistens älter (> 70 Jahre) und zeigen mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten (Iung et al., 2003). Weitere Ursachen einer AS sind kongenitale Stenosen, rheumatisches Fieber, welches zu einer Verschmelzung der Kommissuren führt, Endokarditis und andere inflammatorische Prozesse (Bonow et al., 2006; Iung et al., 2003; O´Gara und Braunwald, 2008).

Die Pathogenese der kalzifizierenden AS ähnelt der der Arteriosklerose. In kleinen Läsionen der Klappensegel, meistens verursacht durch mechanischen Stress, sammeln sich Low Density Lipoproteine in der subendothelialen Region an, diese werden oxidiert und von Makrophagen aufgenommen, die sich zu Schaumzellen entwickeln (Freeman et al., 2005; O´Gara und Braunwald, 2008). Außerdem tragen T-Lymphozyten und andere Entzündungszellen zu Entzündungs- und Umbauvorgängen der extrazellulären Matrix bei und begünstigen im Endstadium ebenfalls Kalzifizierungen (Freeman et al., 2005). Risikofaktoren für die Entstehung sind dieselben wie für Arteriosklerose: hohes Alter, männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertension, Rauchen, Hypercholesterinämie und eine positive Familienanamnese (Freeman et al., 2005; O´Gara und Braunwald, 2008). So kommt es, dass mehr als 30 % der Patienten gleichzeitig an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) leiden (Otto, 2006). Da bikuspidale Aortenklappen einem höheren mechanischen Stress ausgesetzt sind als trikuspidale, kommt es leichter zu kleinen Läsionen der Klappensegel und Kalzifizierungen und eine AS manifestiert sich

ca. 2 Lebensdekaden früher (50. bis 70. Lebensjahr) als sonst üblich (70. bis 90. Lebensjahr) (Beppu et al., 1993; Pachulski und Chan, 1993).

Hauptsymptome der AS sind Angina pectoris, Synkope und kongestive Herzinsuffizienz mit Dyspnoe. Diese setzen nach einer längeren symptomlosen Latenzphase, aber meist erst ab einer Klappenöffnungsfläche $< 1,0 \text{ cm}^2$, ein (Bonow et al., 2006; Freeman et al., 2005; O’Gara und Braunwald, 2008). Von der Symptomatik lässt sich jedoch nicht auf den Schweregrad schließen, da deren Beginn oder deren Schwere nicht mit dem Grad der Stenose korreliert (Bonow et al., 2006).

Standardverfahren zur Diagnostik der AS ist die Echokardiographie (Bonow et al., 2006; Freeman et al., 2005; Otto, 2006). Damit lassen sich Kalzifizierung, Ätiologie, Obstruktionsgrad, Klappenbewegung, Aortenwurzel, Linksherzhypertrophie und hämodynamische Auswirkungen der Stenose beurteilen (Otto, 2006). Es können die Parameter bestimmt werden, die zur Festlegung des Schweregrades nötig sind: Klappenöffnungsfläche (KÖF), Klappenöffnungsflächenindex (KÖF Index), mittlerer Druckgradient über die Klappe (Δp), die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (V_{\max}) und die sogenannte velocity ratio (VR = Verhältnis der maximalen Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt zur maximalen aortalen Geschwindigkeit) (Vahanian et al., 2012).

Tab. 1: Evaluierung einer schweren Aortenklappenstenose

Bei Vorliegen der aufgeführten echokardiographischen Kriterien spricht man von einer schweren Aortenklappenstenose. KÖF = Klappenöffnungsfläche, Δp = Druckgradient über die Klappe, V_{\max} = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit, VR = velocity ratio (Verhältnis der maximalen Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt zur maximalen aortalen Geschwindigkeit) (Vahanian et al., 2012).

	KÖF (cm^2)	KÖF Index (cm^2/m^2 Körper- oberfläche)	Mittlerer Δp (mmHg)	V_{\max} (m/s)	VR
Schwere Stenose	$< 1,0$	$< 0,6$	> 40	$> 4,0$	$< 0,25$

Ist die Ejektionsfraktion schon stark vermindert, so kann eine hochgradige AS auch ohne einen hohen mittleren Druckgradienten und einer hohen maximalen Flussgeschwindigkeit vorliegen, eine sogenannte „low flow/low gradient“-Stenose (Bonow et al., 2006).

In der Auskultation ist der Leitbefund ein rauhes, spindelförmiges Systolikum mit Punctum maximum im 2. Interkostalraum rechts parasternal und über dem Erb-Punkt, welches in die Karotiden fortgeleitet wird. Im EKG und Röntgenbild des Thorax können sich Folgen der Stenose zeigen. Im EKG findet man häufig einen Linkslagetyp, einen erhöhte Sokolow-Lyon-Index oder eine T-Negativierung linkspräkordial bedingt durch eine Linksherzhypertrophie. Im Röntgenbild des Thorax kann sich eine Verbreiterung des linken Ventrikels, eine poststenotische Dilatation der Aorta ascendens und eine eventuelle Lungenstauung bei kardialer Dekompensation zeigen (O´Gara und Braunwald, 2008). Indikationen zur Katheterdiagnostik bestehen insbesondere bei einer Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatik und Ergebnissen der nicht-invasiven Diagnostik sowie bei Patienten, die einen Aortenklappenersatz erhalten sollen mit einem Risiko für koronare Herzkrankheit, ebenso vor kathetergestützter Aortenklappenimplantation (TAVI) (Bonow et al., 2006; Kahlert et al., 2009).

Zu der Linksherzhypertrophie kommt es durch den chronisch erhöhten Druck im linken Ventrikel. Da ca. 35-45 % der Patienten Hypertoniker sind, wird die Nachlast durch einen hohen systemischen Widerstand erhöht und der linke Ventrikel zusätzlich belastet (Freeman et al., 2005). Im Verlauf vermindert sich die Ejektionsfraktion und es kann zu einer Linksherzinsuffizienz kommen (Bonow et al., 2006; O´Gara und Braunwald, 2008). Diese ist aber zum Teil auch Folge der Hypertrophie, die zu einer relativen Myokardischämie führt, da es während der Diastole durch den verdickten Herzmuskel zu einer Kompression der Koronararterien kommen kann. Die Koronarreserve kann vor allem unter Belastung durch die verdickte Ventrikelwand nicht mehr ausgeschöpft werden (Bonow et al., 2006; Otto, 2006). Komplikationen sind Linksherzversagen mit Rückstau des Blutes in die Lunge und erhöhtem pulmonalkapillären Druck, was zu Lungenödem und Pleuraerguss führen kann, Rhythmusstörungen und plötzlicher Herztod (O´Gara und Braunwald, 2008).

Bei ca. 16 % der Patienten mit Aortenklappensklerose entwickelt sich eine AS, die zu 2,5 % schwergradig ist und die durchschnittlich innerhalb von 8 Jahren aus der Sklerose entsteht (Cosmi et al., 2002; Freeman et al., 2005).

Mit Auftreten der ersten Symptome ist die Prognose der AS schlecht, das durchschnittliche Überleben liegt bei 2-3 Jahren und die Wahrscheinlichkeit für einen plötzlichen Herztod ist hoch (Bonow et al., 2006; O’Gara und Braunwald, 2008).

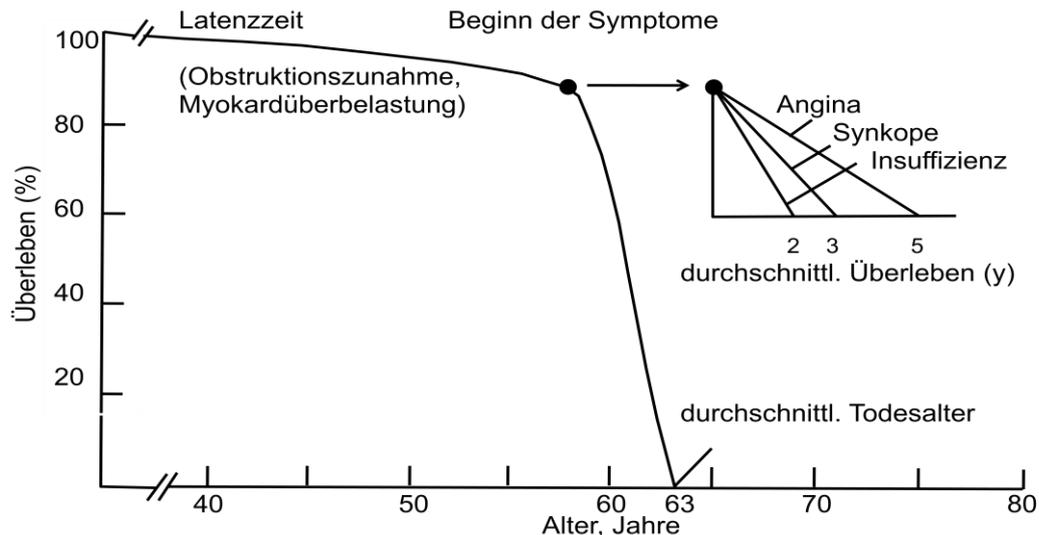


Abb. 1: Durchschnittlicher Verlauf der Aortenklappenstenose beim Erwachsenen (Ross und Braunwald, 1968). Das Überleben (%) ist gegen das Alter (Jahre) aufgetragen.

Bei symptomatischen wie auch bei asymptomatischen Patienten nimmt pro Jahr die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit um ca. 0,36 m/s zu, der mittlere Druckgradient um 8 mmHg zu und die KÖF pro Jahr um 0,1 cm² ab (Otto et al., 1989). Die Mortalitätsrate ist beim asymptomatischen Patienten gering (< 1 % Risiko für den plötzlichen Herztod), aber weniger als 33 % der Patienten sind nach vier Jahren noch asymptomatisch (Bonow et al., 2006; Freeman et al., 2005). Daher sollte genau evaluiert werden, wer wirklich asymptomatisch ist, zum Beispiel durch Belastungstests. Außerdem sollte der asymptomatische Patient über Symptome aufgeklärt werden, um bei Einsetzen dieser einen Arzt aufsuchen zu können, denn spätestens bei Beginn der Symptomatik muss mit einer Therapie begonnen werden. Der asymptomatische Patient sollte Risikofaktoren reduzieren und regelmäßig alle 3-6 Monate zur echokardiographischen Kontrolle gehen (Bonow et al., 2006; Otto, 2006; Vahanian et al., 2012).

2.1.2 Therapie

2.1.2.1 Konservativ: medikamentöse Therapie/Balloonvalvuloplastie

Als palliative Option steht unter anderem die medikamentöse Therapie zur Auswahl (Bonow et al., 2006; Kahlert et al., 2009; Vahanian et al., 2012). Da Hypertonie häufig in Kombination mit AS, vor allem beim älteren Patienten, vorliegt, sollte eine vorsichtige Therapie mit Antihypertensiva vorgenommen werden (Bonow et al., 2006). Bei Patienten mit Lungenstauung durch Linksherzinsuffizienz können Digitalispräparate, Diuretika und vorsichtig eindosiert auch ACE-Hemmer eingesetzt werden (Bonow et al., 2006). Beta-blocker können vorsichtig zur Behandlung der Angina pectoris Symptomatik genutzt werden (Bonow et al., 2006; O´Gara und Braunwald, 2008). Eine Endokarditisprophylaxe wird nach neuen Richtlinien nicht mehr empfohlen (Nishimura et al., 2008). Patienten mit einer KÖF < 1 cm² sollten sich keinen starken körperlichen Anstrengungen aussetzen, Hypovolämie und Dehydratation vermeiden (Bonow et al., 2006).

Die Balloonvalvuloplastie war bis zum Einsatz der kathetergestützten Aortenklappenimplantation die einzige interventionelle Option zur Therapie der AS (Cribier et al., 1986). Transluminal wird ein Ballonkatheter bis zur Aortenklappe vorgeschoben und die Klappe „gesprengt“. In den ESC Leitlinien aus dem Jahr 2012 besteht bei kalzifizierender AS nur eine IIbC Indikation zur Valvuloplastie, unter anderem als Bridging-Verfahren. Durch Anwendung dieses Verfahrens soll die Hämodynamik verbessert werden, sodass eine Operation oder eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation besser möglich wird, zum anderen als palliative Option für inoperable Patienten aufgrund von Komorbiditäten, bei denen eine TAVI nicht als Option verfügbar ist (Vahanian et al., 2012).

Entscheidende Nachteile der Aortenklappenvalvuloplastie sind eine hohe Restenose- und Komplikationsrate und eine nur geringe Verbesserung der Hämodynamik und Symptomatik (NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry participants, 1991; O´Neill, 1991; Robicsek et al., 1988). Die medikamentöse Therapie, auch in Kombination mit der Balloonvalvuloplastie, kann den natürlichen Krankheitsverlauf nicht entscheidend verbessern und ist mit einer 1-Jahres-Mortalität von fast 50 % verbunden, wie die PARTNER-Studie 2010 gezeigt hat (Leon et al., 2010).

2.1.2.2 Operativer Aortenklappenersatz

Die einzige kausale Therapie der Aortenklappenstenose ist der Aortenklappenersatz (Vahanian et al., 2012).

Tab. 2: Indikationen für Aortenklappenersatz

Aufgeführt sind die Leitlinien der European Society of Cardiology (Vahanian et al., 2012).

Evidenzlevel	Beschreibung
IB	Patienten mit symptomatischer schwerer Aortenklappenstenose (AS)
IC	Patienten mit schwerer AS, die eine Bypass-Operation oder eine Operation an der Aorta oder anderen Herzklappen erhalten
IC	Asymptomatische Patienten mit schwerer AS und linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion (EF) < 50 %) aufgrund der AS
IC	Asymptomatische Patienten mit schwerer AS mit Symptomen unter Belastungstests, die auf die AS zurückzuführen sind
IIaC	Asymptomatische Patienten mit schwerer AS und pathologischem Belastungstest (Blutdruckabfall unter den Ausgangswert)
IIaC	Patienten mit mittelgradiger AS, die eine Bypass-Operation oder eine Operation an der Aorta oder anderen Herzklappen erhalten
IIaC	Symptomatische Patienten mit low flow/low gradient (< 40 mmHg) AS mit erhaltener EF nach sorgfältigem Nachweis einer schwergradigen AS
IIaC	Symptomatische Patienten mit low flow/low gradient AS mit reduzierter EF und dem Nachweis der kontraktilen Reserve
IIaC	Asymptomatische Patienten mit erhaltener EF mit keiner der oben genannten Belastungstestauffälligkeiten, wenn das Operationsrisiko gering ist und mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft: <ul style="list-style-type: none"> - maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (Vmax) > 5,5 m/s - schwere Kalzifizierung und eine Vmax Zunahme von ≥ 0,3 m/s pro Jahr
IIbC	Symptomatische Patienten mit schwerer low flow/low gradient AS und linksventrikulärer Dysfunktion ohne kontraktile Reserve
IIbC	Asymptomatische Patienten mit schwerer AS mit keiner der oben genannten Belastungstestauffälligkeiten, wenn das Operationsrisiko gering ist und mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft: <ul style="list-style-type: none"> - durch mehrmalige laborchemische Messung nachgewiesenes erhöhtes Level des natriuretischen Peptids, das nur auf die AS zurückzuführen ist - Erhöhung des mittleren Druckgradienten unter Belastung > 20 mmHg - starke linksventrikuläre Hypertrophie ohne vorliegende Hypertonie

Die Methode der Wahl ist der chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR) (Smith et al., 2011; Vahanian et al., 2012). Beim Standardverfahren wird ein Zugangsweg zum Herzen durch eine mediane Sternotomie geschaffen und der Klappenersatz unter Kardiooplegie, milder Hypothermie und extrakorporaler Zirkulation durchgeführt (Clavel et al., 2010; Rosengart et al., 2008). Es besteht die Möglichkeit mechanische Prothesen, Bioprothesen, Homo- (menschliche Spenderklappe) oder Autografts (patienteneigene Pulmonalklappe) zu implantieren (Lung et al., 2003). Es stehen auch minimalinvasive Methoden zur Verfügung, bei denen eine partielle Thorakotomie genutzt wird. Theoretisch besteht auch die Möglichkeit des Aortenklappen-Bypasses, wobei ein zweiter Ausflusstrakt, der mit einer Klappe versehen ist, aus dem apikalen Teil des linken Ventrikels zur Aorta descendens geleitet wird. Für alle diese Methoden ist allerdings eine Kardiooplegie und die extrakorporale Zirkulation mit Herzlungenmaschine (HLM) nötig (Rosengart et al., 2008).

Um das operative Risiko, insbesondere die Mortalität, abzuschätzen, können Risikoscores benutzt werden wie der Society of Thoracic Surgeons Score (STS-Score) von 1994 oder das European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE), das 1999 veröffentlicht wurde (Anderson, 1994; Nashef et al., 1999). Diese Risikoscores sind aber limitiert, denn Studien haben gezeigt, dass der EuroSCORE die operative Mortalität überschätzt bzw. der STS-Score sie eher unterschätzt (Clavel et al., 2010; Lung et al., 2005; Vahanian und Otto, 2010). Der EuroSCORE beinhaltet 18 Parameter, unter anderem Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Erkrankungen und Voroperationen (Nashef et al., 1999). Der STS-Score umfasst 40 Faktoren wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Vorerkrankungen und spezifische kardiovaskuläre Erkrankungen, Symptome und Eingriffe (Anderson, 1994).

Die operative Mortalität beim Aortenklappenersatz liegt bei ca. 2-5 % (Lung et al., 2003; Vahanian und Otto, 2010). Bei Patienten > 70 Jahre liegt die perioperative Mortalität bei 5-15 %, die 30-Tage-Mortalität bei 6,5 %, die 1-Jahres-Mortalität bei fast 27 % (Smith et al., 2011; Vahanian und Otto, 2010). Die operative Mortalität hängt vor allem von Faktoren wie Komorbiditäten, Alter, Grad der Stenose, vorangegangene Herzoperation und ob der Eingriff elektiv oder ein Notfall ist ab (Kahlert et al., 2009; Vahanian und Otto, 2010). Komplikationen des chirurgischen Aortenklappenersatzes können u.a. Herzin-

farkt, Schlaganfall, verlängerte künstliche Beatmung, Arrhythmien, Blutungen, Perikardtamponade, sternale Instabilität, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) und periprothetische Aortenklappeninsuffizienz (periAI) sein (Kolh et al., 2001).

2.1.2.3 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Der Euro Heart Survey on valvular heart disease hat gezeigt, dass 33 % der Patienten ≥ 75 Jahre, bei denen ein Aortenklappenersatz indiziert wäre, nicht operiert werden (lung et al., 2003). Hierfür sind meist hohes Alter und Komorbiditäten wie neurologische Dysfunktion, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Niereninsuffizienz, Porzellanaorta und Brustkorbdeformitäten verantwortlich. In den letzten 10 Jahren hat sich der kathetergestützte Aortenklappenersatz insbesondere für diese Patienten zu einer Alternative entwickelt und nimmt mittlerweile einen wichtigen Stellenwert ein (lung et al., 2005; Leon et al., 2010; Nishimura et al., 2008).

2002 wurde die erste ballonexpandierbare Aortenklappe perkutan kathetergeführt von Cribier et al. implantiert. Der Zugang erfolgte über die Vena femoralis mit einer transseptalen Punktion in den linken Vorhof über die Mitralklappe in den linken Ventrikel und antegrad über die Aortenklappe (Cribier et al., 2002). 2005 wurde der transarterielle Zugang über die Arteria femoralis von Hanzel et al. etabliert und von Webb et al. weiterentwickelt (Hanzel et al., 2005; Webb et al., 2006). Die erste selbstexpandierende Prothese wurde retrograd von Grube et al. implantiert (Grube et al., 2005). Kurz darauf wurde auch der transapikale Zugang entwickelt, bei dem sich über eine anterolaterale Thorakotomie (5-8 cm) nach Eröffnung des Perikards Zugang zur Spitze des linken Ventrikels verschafft wird und eine ballonexpandierbare Klappe die native Klappe ersetzt (Lichtenstein et al., 2006). Letztere Methode wird vor allem angewandt, wenn ein transfemorale Zugang nicht möglich ist (Kahlert et al., 2009; Wenaweser et al., 2008). Außerdem kann die Implantation bei schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) über die Arteria subclavia oder die Aorta ascendens (mit partieller Thorakotomie) erfolgen (Bruschi et al., 2010; Kahlert et al., 2009). Die perkutanen Methoden erfordern keine extrakorporale Zirkulation und keine Kardioplegie. Die native Klappe verbleibt in situ und wird lediglich von der eingesetzten Prothese bzw. durch vorangehende

Ballondilatation zur Seite gedrängt. Die in situ verbleibende Nativklappe und eine etwas größer gewählte Prothese („Oversizing“) helfen neben dem Design der Klappe bei der Verankerung (Clavel et al., 2010; Kahlert et al., 2009; Lichtenstein et al., 2006). Aktuell stehen zwei Prothesen zur Verfügung: die CoreValve Bioprothese von Medtronic und die Edwards-SAPIEN XT-Bioprothese von Edwards (Grube et al., 2007; Rodés-Cabau et al., 2012). Die CoreValve Prothese besteht aus einem Nitinolstent mit eingenähter trikuspidaler Klappe aus Schweineperikard. Sie ist selbstexpandierend nachdem sie freigesetzt wird und wird über eine 18 French Schleuse implantiert (Kahlert et al., 2009; Rosengart et al., 2008; Wenaweser et al., 2008). Sie steht in vier Größen zur Verfügung: 23 mm, 26 mm, 29 mm und 31 mm für Anulusgrößen von 18-29 mm. Der Zugang kann transfemorale, über die Arteria subclavia oder direkt über die Aorta ascendens erfolgen (Kahlert et al., 2009; Medtronic, 2011). Die Edwards-SAPIEN XT Klappe besteht aus einem Kobalt-Chrom-Stent mit integrierter trikuspidaler Klappe aus Rinderperikard und ist an ihrem zum Ventrikel gerichteten Teil PET-ummantelt, um besser abzudichten (Edwards Lifesciences, 2012). Sie wird über eine 18 French Schleuse implantiert, ist aber nicht selbstexpandierend und wird deshalb nach vorheriger Ballonvalvuloplastie auf einem Ballon sitzend über die native Klappe geschoben und dort aufdilatiert. Sie steht in den Größen 23 mm, 26 mm und 29 mm für Anulusgrößen zwischen 18-27 mm zur Verfügung, die Größte allerdings nur für den transapikalen Zugang (Edwards Lifesciences, 2012; Kahlert et al., 2009). Als Zugangsweg kommt transfemorale, transapikal und der direkte Weg über die Aorta ascendens in Frage (Kahlert et al., 2009).

Zurzeit werden Patienten für TAVI vorgesehen, die als inoperabel oder als Hochrisikopatienten eingestuft werden (Kahlert et al., 2009; Rosengart et al., 2008; Smith et al., 2011). Hochrisikopatienten sind vor allem ältere Patienten (> 75 Jahre) und diejenigen mit einem hohen STS-Score (> 10 %) oder EuroSCORE (15-20 %) (Kahlert et al., 2009; Rosengart et al., 2008; Wenaweser et al., 2008). Ob der Patient für die perkutane Methode geeignet ist, hängt entscheidend von den Zugangswegen ab. Der Gefäßdurchmesser muss groß genug sein (mindestens 18 F = 6 mm), es dürfen keine starken Verkalkungen in den zu passierenden Abschnitten vorliegen und der Anulusdurchmesser muss in der Größenspanne der erhältlichen Prothesen liegen (Kahlert et al., 2009; Wenaweser et al., 2008).

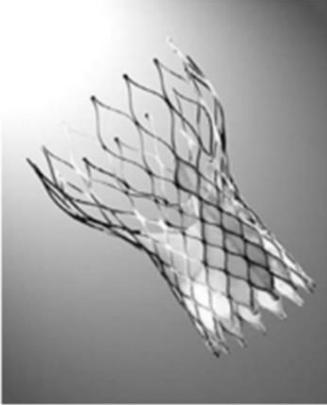


Abb. 2: Selbstexpandierende Medtronic CoreValve Bioprothese für die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (Medtronic, 2011).



Abb. 3: Edwards.SAPIEN XT-Bioprothese für die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (Edwards Lifesciences LLC, 2012).

Mögliche Komplikationen der TAVI-Prozedur sind Schrittmacherpflichtigkeit durch höhergradigen AV-Block, Blutungen, Dissektionen oder Rupturen, zerebrovaskuläre Ereignisse, Herzinfarkt, akute Nierenschädigung (AKI) und periprothetische Aortenklappeninsuffizienz (Abdel-Wahab et al., 2011; Kahlert et al., 2009; Smith et al., 2011; Wenaweser et al., 2008).

2.1.2.4 Therapieansätze im Vergleich

In der PARTNER B Kohorte verglichen Leon et al. bei 358 inoperablen Patienten mit hochgradiger AS den Einfluss einer konservativen Standardtherapie auf Lebensqualität

und Überleben mit dem einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation. Die konservative Therapie umfasste Medikamente und bei 83,8 % der Patienten dieser Gruppe auch eine Ballonvalvuloplastie. Die 1-Jahres-Mortalität unterschied sich signifikant zwischen der konservativ behandelten Gruppe und der Gruppe, die einen kathetergestützten Aortenklappenersatz erhielten (50,7 % vs. 30,7 %, $p < 0,001$). Auch die kardiovaskuläre Mortalität nach einem Jahr unterschied sich zwischen den beiden Kollektiven signifikant zugunsten der TAVI. Kardiale Symptomatik nach einem Jahr, gemessen an der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation, lag beim TAVI Kollektiv signifikant seltener vor (NYHA-Klasse \leq II: 42,0 % vs. 74,8 %, $p < 0,001$). Auch im 6-Minuten-Gehtest zeigte sich nach TAVI eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu vorher, bei der konservativ behandelten Patientengruppe ergab sich kein Unterschied. Vaskuläre Komplikationen (30,7 % vs. 5,0 %, $p < 0,001$), major strokes (5,0 % vs. 1,1 % nach 30 Tagen, $p = 0,06$) und schwere Blutungen (16,8 % vs. 3,9 %, $p < 0,001$) kamen signifikant häufiger in der TAVI Gruppe vor. Diese Studie zeigt, dass eine konservative Therapie der schweren AS inklusive Ballonvalvuloplastie den natürlichen Krankheitsverlauf nicht beeinflussen bzw. die Prognose nicht eindeutig verbessern kann. Der kathetergestützte Aortenklappenersatz führt verglichen mit der Standardtherapie zu einer signifikant niedrigeren 1-Jahres-Mortalität und Hospitalisationsrate sowie zu einer Besserung der kardialen Symptomatik. Es kann aber durch die Intervention häufiger zu Schlaganfällen, schweren Blutungen und vaskulären Komplikationen als bei der konservativen Therapie mit Ballonvalvuloplastie kommen (Leon et al., 2010).

Das Überleben von Patienten mit schwerer AS, die primär operabel waren und entweder einen operativen oder einen kathetergestützten Aortenklappenersatz erhielten, wurden in der PARTNER A Kohorte verglichen. Dabei zeigte sich, dass die perkutane Variante der operativen bezüglich der Mortalität nicht unterlegen ist (30-Tage-Mortalität TAVI vs. SAVR: 3,4 % vs. 6,5 %, $p = 0,07$; 1-Jahres-Mortalität 24,2 % vs. 26,8 %, $p = 0,44$). Überlegen zeigte sich die kathetergestützte Methode im Hinblick auf schwere Blutungen (9,3 % vs. 19,5 %, $p < 0,001$), neu aufgetretenes Vorhofflimmern (8,6 % vs. 16,0 %, $p = 0,006$), Verbesserung der Symptomatik gemessen an der NYHA-Klassifikation (Klasse II oder kleiner, $p < 0,001$) und am 6-Minuten-Gehtest ($p < 0,001$) nach 30 Tagen (nach einem Jahr kein Unterschied mehr). Die Verbesserung der Klappenöffnungsfläche nach 30 Tagen und einem Jahr war bei beiden Kollektiven gleich gut. Unterlegen zeigte

sich TAVI bezüglich des Auftretens von vaskulären Komplikationen nach 30 Tagen (11 % vs. 3,2 %, $p < 0,001$) sowie von periaI (30 Tage: 12,2 % vs. 0,9 %, $p < 0,001$; 1 Jahr: 6,8 % vs. 1,9 %, $p < 0,001$). Der Aufenthalt auf der Intensivstation war beim TAVI Kollektiv signifikant kürzer (3 vs. 5 Tage, $p < 0,001$), ebenso wie die gesamte Dauer des Krankenhausaufenthaltes (8 vs. 12 Tage, $p < 0,001$) (Smith et al., 2011).

In der PARTNER B Kohorte zeigte sich die klare Überlegenheit der TAVI gegenüber der konservativen Therapie (Leon et al., 2010). TAVI hat sich daher zu einer etablierten Alternative zur konservativen Behandlung bei inoperablen Patienten entwickelt (Leon et al., 2010; Smith et al., 2011). Der PARTNER A Trial zeigte sogar, dass selbst bei primär operablen Hochrisikopatienten TAVI dem operativen Ersatz nicht unterlegen ist. Die Entscheidung für oder gegen eine interventionelle, chirurgische oder konservative Therapie sollte von Kardiologen und Herzchirurgen gemeinsam unter Berücksichtigung der Morbidität des individuellen Patienten getroffen werden. Dabei sollten auch periprozedurale Komplikationen wie Schlaganfall, vaskuläre Komplikationen, akute Nierenschädigung und eventuelle postinterventionelle Schrittmacherabhängigkeit bedacht werden (Smith et al., 2011).

2.2 Acute kidney injury/akute Nierenschädigung

2.2.1 Allgemein

Eine AKI ist eine der häufigsten schweren Komplikationen während eines Krankenhausaufenthaltes (Waikar et al., 2006). Die Angaben zur Prävalenz bei hospitalisierten Patienten schwanken zwischen 2-7 %, bei Intensivpatienten sogar zwischen 7-30 % (Hou et al., 1983; Liangos et al., 2006; Liu und Chertow, 2008; Monedero et al., 2011; Nash et al., 2002).

Tab. 3: Klassifikation der akuten Nierenschädigung

Eine akute Nierenschädigung liegt vor, wenn mindestens eines der aufgeführten Kriterien erfüllt ist (Mehta et al., 2007).

Serumkreatininanstieg innerhalb von 48 Stunden	$\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ μ mol/l) als der Ausgangswert oder ≥ 50 % oder das 1,5-fache des Ausgangswertes
Urinausscheidung	$< 0,5$ ml/kg Körpergewicht/Stunde für ≥ 6 Stunden

Sie lässt sich anhand der Ätiologie in drei Gruppen einteilen: prärenale (ca. 60 %), intrarenale (ca. 35 %) und postrenale (ca. 5 %) akute Nierenschädigung (Liu und Chertow, 2008; Monedero et al., 2011). Bei der prärenal AKI kommt es aufgrund einer Hypoperfusion der Niere zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und dadurch zu einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen und Vasopressin. Die Diurese nimmt ab, die Urinosmolalität steigt. Definitionsgemäß ist das Nierenparenchym nicht geschädigt. Diese Form ist in der Regel nach Beseitigung der Ursache (häufig Volumenmangel) reversibel (Lameire et al., 2005; Liu und Chertow, 2008). Bei der intrarenalen AKI kommt es öfter zu irreversiblen Schäden, das Parenchym ist direkt geschädigt (Liu und Chertow, 2008). Zugrunde liegt eine akute Tubulusnekrose aufgrund von Ischämie, Toxizität bestimmter Arzneimittel oder Sepsis, mikro- oder makrovaskulären Erkrankungen der Nierengefäße oder einer akuten interstitiellen Nephritis (Hou et al., 1983; Liu und Chertow, 2008). Bei der postrenalen AKI liegt eine Abflussstörung des Urins vor. Auch diese Form ist im Regelfall nach Entfernung des Abflusshindernisses reversibel (Liu und Chertow, 2008). Bei hospitalisierten Patienten liegt die Ursache zumeist an einer Minderperfusion der Niere, vor allem im septischen oder kardiogenen Schock, gefolgt von größeren Operationen, Kontrastmittelnephropathie und Behandlung mit Aminoglykosiden (Hou et al., 1983; Nash et al., 2002; Uchino et al., 2005; Waikar und Bonventre, 2009).

Anfangs sind die Patienten meist asymptomatisch mit einer Erhöhung harnpflichtiger Stoffe im Blut. Es kommt zu einer oligurischen oder nicht-oligurischen Phase mit Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, welche am Ende in eine polyurische Phase übergeht (Liu und Chertow, 2008; Yong et al., 2011). Es können sich Wassereinlagerungen, Erhöhung des zentralvenösen Druckes (ZVD), Hyperkaliämie und metabolische Azidose, Lungenödem mit ggf. konsekutiver respiratorischer Insuffizienz, Herzrhythmusstörungen und in der Spätphase eine Anämie durch verminderte Synthese von Erythropoetin zeigen. Weitere Komplikationen beinhalten Perikarditis, Perikarderguss, Hirnödem und Enzephalitis, urämische Blutungsneigung, Linksherzinsuffizienz und Infektionen. Hinzu kommt die Symptomatik der zugrunde liegenden Ursache (Liu und Chertow, 2008). Zu Risikofaktoren der Entwicklung einer AKI zählen höheres Alter, schlechter Allgemeinzustand, langer Krankenhausaufenthalt, Sepsis, kardiovasku-

läre Operationen, Diabetes mellitus und chronische Leberinsuffizienz sowie eine vorbestehende renale Dysfunktion (Brivet et al., 1996; Kellum et al., 2002; Liangos et al., 2006; Mehta et al., 2004; Nash et al., 2002; Uchino et al., 2005).

Diagnostisch wichtig ist die entsprechende Klinik, der Serumkreatininwert und die Diuresemenge (Leon et al., 2011; Mehta et al., 2007). Vorherige Kreatininwerte sollten als Vergleichswerte vorliegen (Mehta et al., 2007). Mittels Sonographie können Abflusshindernisse detektiert, die Nierenperfusion in der Duplex-Sonographie und Organgröße bestimmt werden. Dabei sind normal große oder vergrößerte Nieren für eine akute, kleine Nieren dagegen eher für eine chronische Nierenschädigung typisch (Liu und Chertow, 2008).

Als Therapie einer AKI sollte zunächst die Ursache diagnostiziert und behandelt werden (Liu und Chertow, 2008; Lewington und Kanagasundaram, 2011). Auf die Flüssigkeits-Elektrolytbilanz sollte geachtet werden, wobei ein oligurischer Verlauf vorsichtig mit Schleifendiuretika behandelt werden kann, sowie auf eine ausreichende Kalorienzufuhr. Auch eine Volumengabe sollte vorsichtig in Abhängigkeit vom Volumenstatus des Patienten erfolgen. Wann und ob eine Nierenersatztherapie zu beginnen hat, sollte zum einen eine klinische Entscheidung sein unter Berücksichtigung von Flüssigkeitshaushalt, Elektrolytwerten und metabolischem Status. Zum anderen sollte aber bei Entwicklung einer AKI oder wenn eine Entwicklung unvermeidbar erscheint damit begonnen werden, bevor weitere Komplikationen auftreten, insbesondere dann, wenn die AKI als Teil eines Multiorganversagens auftritt (Lewington und Kanagasundaram, 2011).

Die akute Nierenschädigung hat sich als unabhängiger Prädiktor für Mortalität herausgestellt (Levy et al., 1996; Rosner und Okusa, 2006). Rund 28 % der Patienten mit AKI werden dialysebedürftig (Waikar et al., 2006). Bei Intensivpatienten kommt es in 50 % zu keiner Erholung der Nierenfunktion (Mehta et al., 2004). Angaben bezüglich der Mortalitätsraten schwanken zwischen 20 % und 35 % bei hospitalisierten Patienten, bei Intensivpatienten sogar zwischen 35 % und über 60 % (Hou et al., 1983; Levy et al., 1996; Liangos et al., 2006; Mehta et al., 2004; Nash et al., 2002; Uchino et al., 2005; Waikar et al., 2006). Letztendliche Todesursache durch eine AKI sind Komplikationen wie Sepsis, Blutungen, respiratorische Insuffizienz und Infektionen (Levy et al., 1996).

2.2.2 Akute Nierenschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen

Akute Nierenschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen ist häufig und wird in der Literatur, je nach Definition, mit einer Prävalenz von 1 % bis > 30 % angegeben (Bossard et al., 2011; Chertow et al., 1998; Conlon et al., 1999; Grayson et al., 2003; Hobson et al., 2009; Loef et al., 2005; Rosner und Okusa, 2006). Risikofaktoren sind Diabetes, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), systolische Hypertonie, vor allem bei gleichzeitig bestehender diastolischer Hypotonie, Herzinsuffizienz, Notoperation, kardiogener Schock, Dauer des Herzlungenmaschineneinsatzes und der Operation insgesamt, präoperativ erhöhtes Serumkreatinin, höheres Alter, Komorbiditäten, postoperative Komplikationen und Adipositas (Bossard et al., 2011; Conlon et al., 1999; Grayson et al., 2003; Hobson et al., 2009; Loef et al., 2005; Rosner und Okusa, 2006; Weir et al., 2011). Viele dieser Risikofaktoren führen selbst zu einer Erhöhung der Mortalitätsrate, dennoch zeigt eine AKI eine unabhängige Assoziation mit der Kurz- wie auch Langzeit-Mortalität (Chertow et al., 1998; Conlon et al., 1999; Grayson et al., 2003; Hobson et al., 2009). Pathogenetisch werden verschiedene Ereignisse in der prä-, intra- und postoperativen Phase vermutet, die zusammen kommen und Einfluss auf die Nierenfunktion nehmen.

Tab. 4: Pathogenese der akuten Nierenschädigung

Aufgeführt sind mögliche Faktoren in der prä-, intra- und postoperativen Phase eines chirurgischen Aortenklappenersatzes, die eine akute Nierenschädigung bedingen können (Rosner und Okusa, 2006).

Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlen von Nierenfunktionsreserve • Renovaskuläre Erkrankung • Prärenale Azotämie • Nephrotoxine, potentiell nephrotoxische Medikamente und Endotoxine • Entzündliche Prozesse 	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderung der Nierenperfusion (Hypotension, Fehlen von pulsatilem Blutfluss, vasoaktive Substanzen, Effekte der Anästhesie) • Embolische Ereignisse • Inflammatorische Prozesse durch kardiopulmonalen Bypass • Nephrotoxine 	<ul style="list-style-type: none"> • Systemische Inflammation • Verminderte linksventrikuläre Funktion • Vasoaktive Substanzen • Hämodynamische Instabilität • Nephrotoxine • Flüssigkeitsarmut • Sepsis

Die meisten Patienten zeigen ein mildes Stadium der AKI, aber selbst nur eine leichte Nierenfunktionsminderung mit einer Kreatininerhöhung von > 25 % des Ausgangswertes zeigt sich assoziiert mit einer Erhöhung der Sterberate (Loef et al., 2005). Die Raten schwanken zwischen > 10 % Kurzzeit- und bis zu > 60 % Langzeit-Mortalität bei AKI Patienten im Vergleich zu < 5 % bzw. < 40 % bei Patienten ohne AKI nach herzchirurgischen Eingriffen (Chertow et al., 1998; Conlon et al., 1999; Hobson et al., 2009; Loef et al., 2005). Besonders bei Dialysebedürftigkeit, welche bei 0,7 % bis 6 % der Patienten mit AKI auftritt, zeigen sich hohe Mortalitätsraten von bis zu 85 % noch während des Krankenhausaufenthaltes (Conlon et al., 1999; Hobson et al., 2009; Loef et al., 2005; Rosner und Okusa, 2006). Fast die Hälfte der dialysebedürftigen Patienten zeigen keine, ein Drittel eine partielle und ca. 20 % eine komplette Erholung der Nierenfunktion (Hobson et al., 2009). Die Mortalitätsraten sind jedoch unabhängig davon, ob sich die Nierenfunktion wieder erholt oder nicht (Hobson et al., 2009; Loef et al., 2005). Die häufigsten Todesursachen sind kardiovaskuläre Komplikationen oder Sepsis (Hobson et al., 2009). 80 % der Patienten, bei denen es zu einer AKI kommt, entwickeln diese innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage. Im Durchschnitt kommt es bei AKI Patienten zu einem viermal längeren Krankenhausaufenthalt als bei denen, die keine entwickeln (Loef et al., 2005).

2.2.3 Akute Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation

Eine akute Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation wird nach den Kriterien des Valve Academic Research Consortium II (VARC II) definiert (Kappetein et al., 2012).

Tab. 5: Akute Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation (TAVI)

Eine akute Nierenschädigung liegt vor, wenn mindestens eines der angegebenen Kriterien erfüllt ist (Kappetein et al., 2012).

Serumkreatininanstieg innerhalb von 7 Tagen nach TAVI	$\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ μ mol/l) oder ≥ 150 % als der Ausgangswert
oder Urinausscheidung	< 0,5 ml/kg/Stunde für > 6 Stunden

Auch nach katheteregestützter Aortenklappenimplantation ist eine akute Nierenschädigung sehr häufig und wird in der bisherigen Literatur mit einer Prävalenz von 12 % bis 28 % angegeben, davon dialysepflichtig werden 12 % bis > 60 % (Arreger et al., 2009; Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011; Nuis et al., 2011; Sinning et al., 2010). In diesen Studien war das Auftreten einer AKI nach TAVI unabhängiger Prädiktor für Kurz- wie auch Langzeit-Mortalität, unabhängig davon, ob die Nierenfunktion sich wieder erholt hat oder nicht (Bagur et al., 2010; Sinning et al., 2010). Wir konnten zeigen, dass Patienten mit AKI nach TAVI eine deutlich höhere 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität haben als Patienten ohne AKI (nach einem Jahr: 60 % vs. 14 %, $p < 0,001$) (Sinning et al., 2010). Die Intra-Hospital-Mortalität liegt bei 15 % bis 28 % bei AKI Patienten im Gegensatz zu 7 % bis 8 % (Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011). Bis zu 2 % aller Patienten nach TAVI benötigen kurzzeitig eine Hämodialyse. Von diesen versterben innerhalb von 30 Tagen über die Hälfte (Arreger et al., 2009; Nuis et al., 2011).

Eine AKI nach TAVI ist meist prä- und intrarenal bedingt, wie zum Beispiel durch eine prä- und periprozedurale Hypotension (zum Beispiel durch rechtsventrikuläre schnelle Schrittmacherstimulation während der Ballonvalvuloplastie) mit suboptimaler Organperfusion, Kontrastmittelgabe, periprozedural auftretende Embolien und inflammatorische Prozesse (Rosner und Okusa, 2006; Sinning et al., 2010). Präventive Maßnahmen sollten eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, N-Acetylcystein- und Bicarbonatgabe beinhalten (Sinning et al., 2010). Außerdem sind folgende Faktoren mit einer AKI assoziiert: pAVK, SIRS, das Auftreten einer höhergradigen periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz, postinterventionelle Thrombozytopenie, COPD, Hypertonie, Notwendigkeit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) und der präinterventionelle Serumkreatinin- und Serumharnstoffwert (Arreger et al., 2009; Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011; Sinning et al., 2010; Sinning et al., 2012 a; Sinning et al., 2012 b).

Diese Studien zeigten, dass eine AKI nach TAVI nicht nur ein Marker für einen schlechten allgemeinen Gesundheitszustand, Multiorganversagen und schwere Komorbiditäten ist, sondern sich auch direkt auf die Mortalitätsrate auswirkt (Bagur et al., 2010; Sinning et al., 2010). Derzeit fehlen jedoch noch diagnostische bzw. therapeutische Verfahren, um eine AKI möglichst früh erkennen und damit auch behandeln zu können. Durch eine

frühzeitige Detektion und Behandlung einer AKI nach TAVI ließe sich die Prognose der Patienten entscheidend verbessern (Bagur et al., 2010).

2.3 Doppler-Duplex-basierter Resistance Index intrarenaler Arterien

Der renale Resistance Index (RRI) wird Doppler-Duplex-basiert von einer intrarenalen Segmentarterie mittels Ultraschall abgeleitet. Er beschreibt die prozentuale Reduktion des diastolischen Blutflusses im Verhältnis zum systolischen und ist Surrogatparameter für den intrarenalen Gefäßwiderstand. Je näher der RRI dem Wert 1 ist, desto weniger diastolischer Blutfluss im Vergleich zum systolischen besteht in der zur Ableitung des Wertes benutzten Arterie (Radermacher et al., 2002; Radermacher, 2006; Rifkin et al., 1987):

(max. systolische Dopplergeschwindigkeit - enddiastolische Dopplergeschwindigkeit)

max. systolische Dopplergeschwindigkeit

Normwerte bei Erwachsenen liegen zwischen $0,60 \pm 0,10$ (Parolini et al., 2009). Erhöhte Werte sind assoziiert mit folgenden Merkmalen: höheres Alter, Rauchen, Diabetes und diabetische Nephropathie, AKI, extreme Bradykardie, hoher Pulsdruck, Valsalva Manöver, erhöhte systolische Blutdruckwerte, erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Proteinurie und erniedrigte Kreatinin-Clearance (Krumme et al., 1997; Lerolle et al., 2006; Radermacher et al., 2002; Radermacher, 2006). Eine akute Erhöhung über den Normwert kann intra- als auch extrarenale Ursachen haben. Es können Parenchymschäden, renovaskuläre oder ischämisch bedingte Dysfunktionen vorliegen. Der Schweregrad eines intrarenalen Schadens kann sich durch den RRI abschätzen lassen (Radermacher et al., 2002; Radermacher, 2006).

Bossard et al. beschrieben den RRI als Prädiktor für eine AKI nach herzchirurgischen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass, wobei sich ein RRI $> 0,74$ als prädiktiv für eine AKI zeigte. Bei Patienten, die eine AKI entwickelten stieg der Wert bereits in den ersten 45 Minuten postoperativ signifikant an im Gegensatz zu denen, die keines entwickelten. Mit einer Sensitivität und Spezifität von 94 % und 89 % zeigte sich der RRI damit als

sehr früher Marker einer AKI nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der HLM (Bossard et al., 2011).

Auch einige andere Studien wiesen einen prädiktiven Wert des RRI für bestimmte Ereignisse nach.

Tab. 6: Der renale Resistance Index (RRI) als prädiktiver Wert

Gezeigt sind Studien, die einen Grenzwert des RRI als prädiktiv für verschiedene Ereignisse bestimmt haben.

RRI ist prädiktiv:	Grenzwert
bei chronischer Niereninsuffizienz für schlechte Prognose und schnelle Verschlechterung der Nierenfunktion (Parolini et al., 2009)	$\geq 0,70$
nach Nierentransplantation für akute Abstoßung (Rifkin et al., 1987)	$> 0,90$
in akuter Nierenschädigung für Persistenz der Niereninsuffizienz (Darmon et al., 2011)	$> 0,80$
bei chronischer Niereninsuffizienz für Verschlechterung, Dialysebedürftigkeit oder Tod (Radermacher et al., 2002)	$\geq 0,80$
vor Korrektur einer Nierenarterienstenose für keine Verbesserung der Nierenfunktion und nur sehr schwache Verbesserung des Blutdrucks nach Korrektur (Radermacher et al., 2001)	$\geq 0,80$
im septische Schock (seit 24 Stunden) für akute Nierenschädigung nach fünf Tagen (Lerolle et al., 2006)	$> 0,74$

3. Fragestellung

In dieser prospektiven Studie untersuchen wir bei 132 Patienten, die sich einem perkutanen kathetergestützten Aortenklappenersatz unterziehen, Doppler-Duplex-sonographisch den Resistance Index intrarenaler Segmentarterien zu bestimmten Zeitpunkten vor und nach der Intervention. Wir wollen dadurch folgende Fragen beantworten:

Kann der renale Resistance Index

1. ein akutes Nierenversagen nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation vorhersagen
2. eine Abnahme der Nierenfunktion früher anzeigen als die Biomarker Kreatinin und Cystatin C
3. hämodynamische Störungen erkennen, die durch eine postinterventionelle periprothetische Aortenklappeninsuffizienz auftreten
4. den klinischen Verlauf bei TAVI Patienten vorhersagen?

4. Methodik

4.1 Patienten

132 Patienten mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose erhielten in der medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn in der Zeit von Januar 2010 bis Oktober 2011 einen kathetergestützten Aortenklappenersatz. Die Indikation zu einer TAVI wurde bei den Patienten vom sogenannten Heart-Team, bestehend aus Kardiologen und Kardiochirurgen, gestellt. Die Patienten willigten schriftlich ein, bevor sie an unserer prospektiven Studie teilnahmen. Als klinischen Endpunkt unserer Studie legten wir akute Nierenschädigung fest, definiert nach den VARC II-Kriterien (s. Tab. 5, S. 24). Der perkutane Aortenklappenersatz wurde im Herzkatheterlabor unserer Klinik unter biplaner Durchleuchtung durchgeführt.

Informationen über die Todesursache verstorbener Patienten erhielten wir über das behandelnde Krankenhaus oder den Hausarzt. Die Ethikkommission der Universitätsklinik Bonn hat diese Studie genehmigt. Die Untersuchungen an unseren Patienten wurden auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

4.2 Implantation der Aortenklappe

Vor dem Herzklappenersatz durchlaufen die Patienten eine Koronarangiographie und eine Rechts- bzw. Linksherzkatheteruntersuchung mit Lävokardiographie, um eventuelle Koronar- oder Bypassstenosen zu detektieren bzw. zu behandeln und den Schweregrad der Aortenklappenstenose zu bewerten. Ebenfalls vor Implantation durchgeführt wird eine transthorakale und eine transösophageale Echokardiographie mit dreidimensionaler Rekonstruktion sowie eine Computertomographie der thorakalen Aorta und eine Kontrastangiographie der Aortenwurzel. Anhand dieser Untersuchungen wird die Anatomie der Klappe, der Aorta und des Aortenklappenannulus bewertet. Mittels farbkodierter Doppler- Sonographie und Computertomographie oder Kontrastangiographie werden abdominelle Aorta und iliofemorale Gefäße als Zugangsweg zur Beurteilung von Durchmesser, möglichen Stenosen und Verkalkungen dargestellt. Außerdem wird ein

Langzeit-EKG durchgeführt zur Beurteilung des Herzrhythmus, ein Lungenfunktionstest und eine Dopplersonographie der Carotiden. Den Patienten wird ein zentraler Venenkatheter gelegt sowie direkt vor Intervention ein passagerer Schrittmacher darüber eingeschwenkt. Über einen Zugang in der Arteria radialis erfolgt die intraarterielle Blutdruckmessung während der Intervention.

Die Prämedikation beinhaltet 500 mg Aspirin, 300 mg Clopidogrel und 2 g Ceftriaxon. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, definiert als GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73}^2$ über ≥ 3 Monate oder ein Albumin-Kreatininverhältnis im Urin von $> 30 \text{ mg/g}$, erhalten präprozedural zusätzlich intravenös Flüssigkeit mit Natriumbicarbonat sowie N-Acetylcystein zur Prophylaxe einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie. Als Kontrastmittel wird Visipaque 320 (GE Healthcare, München, Deutschland) benutzt.

Die Intervention erfolgt unter biplaner Durchleuchtung. Das Monitoring umfasst arterielle Blutdruckmessung, EKG, Pulsoxymetrie und Messung des zentralen Venendruckes. Die Patienten sind unter lokaler Anästhesie und erhalten eine Kombination aus Fentanyl und Midazolam als Analgosedierung.

Zur Implantation wird zunächst die Arteria femoralis auf der kontralateralen Seite punktiert und über eine 6 French Schleuse ein Führungsdraht in die Arteria femoralis der Gegenseite gelegt. Darüber wird ein Pigtail-Katheter zur angiographischen Kontrolle der Punktion der Arteria femoralis der eigentlichen Seite eingeführt. Nach Punktion dieser Arterie und Einbringen eines 0,035'' Führungsdrahtes wird eine 9 French Schleuse eingelegt. Danach wird ein 10 French Verschlussystem (Prostar XL Percutaneous Vascular Surgical System, Abbott Park, Illinois, USA) eingeführt und damit an der Punktionsstelle eine Naht zum Gefäßverschluss vorgelegt. Anschließend wird das Prostar Device wieder entfernt und über den liegenden Führungsdraht die 9 French Schleuse wieder eingeführt. Der kontralateral liegende Pigtail-Katheter, der zur angiographischen Kontrolle diente, wird in die Aorta ascendens bis kurz über die nativen Klappensegel zur angiographischen Darstellung während der Implantation vorgeschoben. Auf der anderen Seite wird ein AL 1 Katheter in 5 French über den Führungsdraht in die Aorta ascendens vorgeschoben. Der Führungsdraht wird gegen einen geraden Terumo-Draht getauscht, mit dem dann die stenosierte Klappe passiert wird und der Draht nun im linken Ventrikel zu liegen kommt. Der AL 1 Katheter wird vorsichtig in den linken Ventrikel vorgeführt

und im Folgenden durch einen Pigtail-Katheter ersetzt. Dann können über den im linken Ventrikel liegenden und den in der Aorta ascendens liegenden Pigtail-Katheter die Drücke im linken Ventrikel und Aorta sowie der Druckgradient über die Klappe gemessen werden. Danach wird ein langer steifer Draht (Amplatz Super Stiff, AMPLATZER Guidewires, North Plymouth, USA) über den Katheter in den Apex des linken Ventrikels geschoben. Der Katheter wird zurückgezogen und die 9 French Schleuse durch eine 18 French Schleuse ersetzt. Darüber führt man einen Ballonkatheter, 22 mm oder 25 mm NuCLEUS Percutaneous Transluminal Valvuloplasty Katheter (NuMED, Inc., Baylis Medical, Montreal, Quebec, Canada), über die native Aortenklappe. Unter schneller rechtsventrikulärer Stimulation (160-200/Minute) durch den liegenden passageren Schrittmacher wird eine Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe durchgeführt. Der Ballonkatheter wird danach zurückgezogen. In der Zwischenzeit wird die Klappenprothese (CoreValve Prosthesis, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) per Hand auf den 18 French CoreValve Delivery Katheter (DCS-C3-18 F, CoreValve Revalving Technology, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) mittels eines Loading Systems (CoreValve Compression Loading System CLS-3000-18 F CoreValve Revalving Technology, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) gesetzt. Über den Amplatz Super Stiff Draht wird dieser Katheter dann über die Aortenklappe geführt. Die Klappenprothese wird auf Höhe des Anulus der nativen Klappe positioniert und unter mehrmaliger angiographischer Kontrolle freigesetzt. Danach kann das Delivery System entfernt werden und ein Pigtail-Katheter über den Amplatz Draht in den linken Ventrikel gelegt werden, um nach Entfernen des Drahtes wieder die Drücke in Aorta ascendens und linkem Ventrikel sowie den Druckgradienten messen zu können. Anschließend wird in einer Aortographie noch der angiographische Schweregrad einer eventuellen periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz untersucht, um ggf. Korrekturmaßnahmen zu treffen, wie beispielsweise eine Nachdilatation mittels Ballonkatheter, eine Positionskorrektur der Prothese oder die Implantation einer zweiten Prothese in die zuvor implantierte (Valve-in-Valve Methode). Nun wird der Pigtail-Katheter im Ventrikel über einen Standard-Führungsdraht entfernt, ebenso die 18 French Schleuse. Die Punktionsstelle wird mit dem Prostar XL Verschlusssystem (Prostar XL Percutaneous Vascular Surgical System, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) perkutan verschlossen. Über den Pigtail-Katheter in der Aorta ascendens erfolgt dann nochmals eine angiographische Kontrolle.

Auch im Bereich der Punktionsstelle wird eine Kontrollangiographie durchgeführt, um eine Dissektion, Perforation oder Ruptur nach Zug der Schleuse bzw. sowohl einen insuffizienten Verschluss des Gefäßes als auch eine Stenosierung durch das Verschlusssystem auszuschließen.

Eine eventuelle postinterventionelle periprotetische Aortenklappeninsuffizienz wird kurz nach Platzierung der Klappe angiographisch und postinterventionell echokardiographisch dargestellt. Der Schweregrad wird gemäß den VARC II Kriterien bestimmt: leichte, mäßige oder schwere Aortenklappeninsuffizienz abhängig von diastolischer Flussumkehr in der Aorta descendens, Jet-Breite, Regurgitationsvolumen, Regurgitationsfraktion und der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (Kappetein et al., 2012).

Alle Patienten werden anschließend für mindestens 48 Stunden auf die kardiologische Intensiv- oder Überwachungsstation verlegt. Ein passagerer Schrittmacher wird wegen eventuell neuauftretenden Herzrhythmusstörungen, wie höhergradige AV-Blockierungen mit Schrittmacherpflichtigkeit, für mindestens 48 Stunden nach Intervention belassen.

4.3 Bestimmung des Doppler-Duplex-basierten renalen Resistance Index

Bei allen Patienten wurde zu sechs verschiedenen Zeitpunkten der renale Resistance Index bestimmt: einmal vor Implantation der Aortenklappe (0 Stunden), dann nach 4, 24, 48 und 72 Stunden sowie nach 7 Tagen. Wir benutzten bei allen Patienten und Untersuchungen dasselbe Ultraschallgerät von Philips iE33 (Koninklijke Philips Electronics N. V., Amsterdam, Niederlande) mit einem 2-5 MHz Konvex-Schallkopf. Die Patienten lagen während der Untersuchung auf dem Rücken mit flachem Oberkörper. Wir ermittelten bei jedem Patienten einen durchschnittlichen renalen Resistance Index aus den Durchschnittswerten von 4 bis 6 Messungen beider Nieren. Gemessen wurden Frequenzen der Segmentarterien aus jedem Drittel des Organs und der Doppler-Winkel wurde dabei so nah an 0° wie möglich gehalten. Der Patient wurde währenddessen aufgefordert sich ruhig zu verhalten und nicht zu sprechen oder zu husten, um ein unbewusstes Valsalva Manöver und damit falsch hohe Werte zu verhindern. Die maximale systolische und die enddiastolische Geschwindigkeit wurden ermittelt und der renale Resistance Index mit oben erwähnter Formel berechnet.

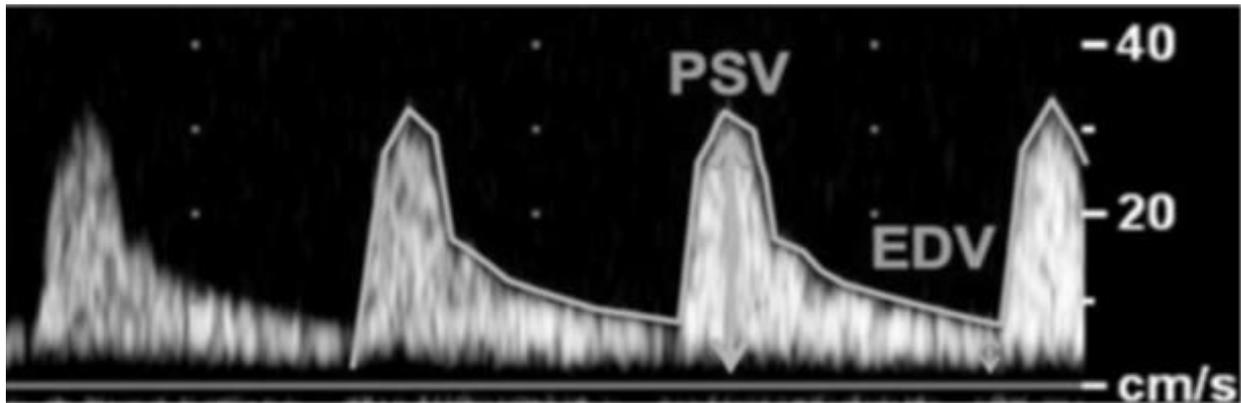


Abb. 4: Dopplersignal einer Doppler-Duplex-sonographischen Bestimmung des renalen Resistance Index. Das Signal ist abgeleitet von einer intrarenalen Segmentarterie. PSV = peak systolic velocity (maximale systolische Dopplergeschwindigkeit), EDV = enddiastolic velocity (enddiastolische Dopplergeschwindigkeit).

4.4 Labormethode

Zu denselben Zeitpunkten, zu denen wir den renalen Resistance Index bestimmten (0, 4, 24, 48, 72 Stunden und 7 Tage nach Implantation), nahmen wir den Patienten Blut ab und ließen den Serumkreatinin- und Serum-Cystatin C-Wert ermitteln (E-CREA und CYSC Flex reagent cartridge, Dimension Vista, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, München, Deutschland). Mit Hilfe der vereinfachten MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) wurde die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate errechnet (Levey et al., 1999):

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{Serumkreatinin } (\mu\text{mol/l})/88,4)^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times 0,742 \text{ bei Frauen}$$

4.5 Statistische Analyse

Unsere ausgewerteten Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, wenn eine Normalverteilung vorliegt. Liegt keine Normalverteilung vor, dann sind sie als Median und Quartilabstand angegeben (Quartil 1/Quartil 3). Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden kontinuierliche Variablen auf eine Normalverteilung getestet, für den Vergleich zweier Gruppen normalverteilter Variablen wurde der Student's t-Test

oder der Mann-Whitney U-Test verwendet. Verglichen wir mehr als zwei Gruppen, benutzten wir den ANOVA oder den Kruskal-Wallis Test. Mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson und dem Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten wurden Korrelationen festgestellt. Mit dem exakten Chi-Quadrat Test untersuchten wir Variablen auf Unabhängigkeit.

Wir wollten den renalen Resistance Index als Prädiktor für eine akute Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation mit renalen Biomarkern vergleichen. Dafür erstellten wir Grenzwertoptimierungskurven (ROC-Kurve = Receiver Operating Characteristic Kurve) und errechneten die entsprechenden Flächen unter der Kurve (AUC) mit einem 95 %-Konfidenzintervall (CI) für den Resistance Index und die Serumkreatininkonzentration und haben diese verglichen. AUC mit Werten von 1,0 zeigen eine perfekte diagnostische Genauigkeit des jeweiligen Markers an, wogegen Werte von 0,5 für eine Genauigkeit sprechen, die nicht besser ist als eine durch Zufall ermittelte. Für den Vergleich der Flächen unter der Kurve wählten wir die Methode nach DeLong. Der Grenzwert des RRI mit der dazugehörigen Sensitivität, Spezifität und dem prädiktiven Wert für die Vorhersage der Mortalität nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation wurde mittels der ROC-Kurve bestimmt.

Um eine Assoziation des RRI und anderen klinischen Parametern mit der 1-Jahres-Mortalität zu untersuchen, führten wir eine Cox-Regressionsanalyse durch. Die Berechnung der Überlebensraten in Abhängigkeit vom renalen Resistance Index erfolgte mittels der Kaplan-Meier Methode. Um Unterschiede in Überlebenszeiten darzustellen, wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Zur Einschätzung der Interobserver-Variabilität nutzten wir die Methode von Bland und Altman. 25 zufällig ausgewählte Patienten unseres Kollektivs wurden zweimal zu verschiedenen Zeitpunkten analysiert, um die Intraobserver-Variabilität einschätzen zu können, wobei sich ein Intraklassen-Korrelationskoeffizient von 0,96 (95 %-CI: 0,94-0,97) und damit eine gute Übereinstimmung ergab.

Das Signifikanzniveau legten wir auf 5 % fest. Bei einem p-Wert $< 0,05$ haben wir die Nullhypothese verworfen und den Unterschied als signifikant erklärt.

Die statistische Auswertung wurde mit PASW Statistics Version 18.0.3 (IBM Corporation, Somer, New York, USA) und MedCalc Version 11.1.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1 Basischarakteristika

Insgesamt wurden 132 Patienten, die in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn einen perkutanen kathetergestützten Aortenklappenersatz erhielten, in unsere prospektive Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug $80,9 \pm 6,6$ Jahre. 54,5 % der Patienten waren männlichen Geschlechts. Das Mortalitätsrisiko eines operativen Klappenersatzes war bei den Patienten hoch, wie es der mittlere STS-Score von $9,8 \pm 7,0$ % und der mittlere EuroSCORE von $30,3 \pm 18,2$ % zeigten.

Bei 118 Patienten wurde der Zugang über die Arteria femoralis gewählt, bei 14 über die Arteria subclavia. Bei 6 Patienten wurde eine zweite Prothese in eine bereits vorhandene implantiert (Valve-in-Valve Methode).

Tab. 7: Basischarakteristika

Gezeigt ist das Auftreten einer akuten Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation in Bezug auf die Basischarakteristika der Patienten. n = number (Anzahl), pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI = percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention), CABG = coronary artery bypass grafting (koronare Bypass-Operation), COPD = chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GFR = glomeruläre Filtrationsrate. Die Werte sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. als Median mit dem Interquartilabstand (Quartil 1/Quartil 3).

	Patienten gesamt (n = 132)	Keine AKI (n = 99)	AKI (n = 33)	P- Wert
Alter (Jahre)	80,9 \pm 6,6	81,1 \pm 6,5	80,5 \pm 6,8	0,64
Männliches Geschlecht, n (%)	72 (54,5)	52 (52,5)	20 (60,6)	0,42
EuroSCORE (%)	30,3 \pm 18,2	29,2 \pm 18,2	33,4 \pm 18,2	0,26
STS Score (%)	9,8 \pm 7,0	9,2 \pm 6,6	11,4 \pm 8,0	0,14
Body mass index (kg/m ²)	26,2 \pm 5,2	26,4 \pm 5,0	25,7 \pm 5,9	0,62
Koronare Herzerkrankung, n (%)	81 (61,4)	59 (59,6)	22 (66,7)	0,47
pAVK, n (%)	45 (34,4)	30 (30,6)	5 (45,5)	0,12
Vorheriger Herzinfarkt, n (%)	26 (19,7)	13 (13,1)	13 (39,4)	0,001
Vorherige PCI, n (%)	54 (40,9)	40 (40,4)	14 (42,4)	0,84
Vorherige CABG, n (%)	17 (12,9)	21 (21,2)	10 (30,3)	0,29
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	31 (23,5)	21 (21,2)	10 (30,3)	0,29
COPD, n (%)	44 (33,3)	33 (33,3)	11 (33,3)	1,00
Pulmonale Hypertonie, n (%)	55 (41,7)	40 (40,4)	15 (45,5)	0,61
LVEF (%)	45,2 \pm 14,7	47,2 \pm 13,7	39,1 \pm 15,8	0,006
Anulus Durchmesser (mm)	24,2 \pm 2,5	24,4 \pm 2,5	23,9 \pm 2,5	0,33
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	81 (61,4)	59 (59,6)	22 (66,7)	0,47
Serumkreatinin (mg/dl)	1,27 (1,01/1,57)	1,23 (0,99/1,50)	1,41 (1,12/1,78)	0,047
GFR (ml/min/1,73 m ²)	51,9 \pm 19,0	53,9 \pm 19,4	47,7 \pm 17,1	0,12
Cystatin C (mg/l)	1,24 (1,00/1,59)	1,20 (0,95/1,50)	1,40 (1,08/1,76)	0,046
Renaler Resistance Index	0,78 \pm 0,07	0,77 \pm 0,07	0,79 \pm 0,09	0,30

5.2 Akute Nierenschädigung nach TAVI

Von 132 Patienten kam es bei 33 (25 %) zu einer akuten Nierenschädigung nach TAVI. 13 (39 %) dieser Patienten benötigten postinterventionell eine Hämodialyse. AKI Patienten hatten präinterventionell häufiger Herzinfarkte (39,4 % vs. 13 %, p = 0,001) und eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (39,1 \pm 5,8 % vs. 47,2 \pm 13,7 %, p = 0,006).

Ein weiterer Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne AKI ergab sich bei der Serumkreatininkonzentration, die bei AKI Patienten durchschnittlich höher war (1,41 [1,12/1,78] mg/dl vs. 1,23 [0,99/1,50] mg/dl, $p = 0,047$) und beim Cystatin C, das ebenfalls bei AKI Patienten präinterventionell höhere Werte aufwies (1,40 [1,08/1,76] mg/l vs. 1,20 [0,95/1,50] mg/l, $p = 0,046$). Obwohl sich eine leichte Korrelation der 0 Stunden RRI Werte mit den 0 Stunden Kreatinin ($r = 0,23$; $p = 0,001$) und Cystatin C-Werten ($r = 0,25$; $p = 0,005$) zeigte, ergab sich kein Unterschied der präinterventionellen renalen RRIs zwischen den Patienten mit und ohne AKI nach TAVI ($0,79 \pm 0,09$ vs. $0,77 \pm 0,07$, $p = 0,30$).

Das Auftreten einer AKI nach TAVI war assoziiert mit schweren Blutungen (15 % vs. 3 %, $p = 0,011$), Erythrozytenkonzentratgabe (82 % vs. 47 %, $p < 0,001$), einer höheren Menge an benötigtem Kontrastmittel (182 [162/236] ml vs. 165 [130/191] ml, $p = 0,01$), dem Auftreten eines SIRS nach der Implantation (67 % vs. 26 %, $p < 0,001$) und dem Vorliegen einer mittelschweren bis schweren postinterventionellen periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz (18 % vs. 6 %, $p = 0,017$). Als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer AKI nach TAVI zeigten sich eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35 % (OR (Odds ratio) 4,1, 95 %-CI: 1,5-11,0, $p = 0,005$), Erythrozytenkonzentratgabe (OR 3,6, 95 %-CI: 1,2-11,1, $p = 0,024$) und ein postinterventionell auftretendes SIRS (OR 3,3, 95 %-CI: 1,2-8,9, $p = 0,019$). Sie zeigten sich als prädiktiv nach multivariater Anpassung für linksventrikuläre Ejektionsfraktion, chronische Niereninsuffizienz, Schweregrad der Regurgitation, schwere vaskuläre Komplikationen, schwere Blutungen, Kontrastmittelmenge, Erythrozytenkonzentratgabe, vorherigen Herzinfarkt und postinterventionelles SIRS.

Tab. 8: Periprozedurale Charakteristika

Gezeigt ist das Auftreten einer akuten Nierenschädigung (AKI) nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation in Bezug auf periprozedurale Charakteristika. n = number (Anzahl). Die Werte sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. als Median mit dem Interquartilabstand (Quartil 1/Quartil 3).

	Patienten gesamt (n = 132)	Keine AKI (n = 99)	AKI (n = 33)	P-Wert
Zugangsweg				0,79
Arteria femoralis, n (%)	118 (92,1)	90 (90,0)	28 (84,8)	
Arteria subclavia, n (%)	14 (5,3)	9 (9,1)	5 (15,2)	
Art der Anästhesie:				0,044
Lokal, n (%)	125 (94,7)	96 (97,0)	29 (87,9)	
Allgemein, n (%)	7 (6,6)	3 (3,0)	4 (12,1)	
Nachdilatation, n (%)	34 (25,9)	24 (24,2)	10 (30,3)	0,49
Schrittmacherstimulation, n	1,1 \pm 0,8	1,0 \pm 0,7	1,3 \pm 1,0	0,08
Valve-in-Valve Implantation, n (%)	6 (4,5)	3 (3,0)	3 (9,1)	0,15
Interventionsdauer (Minuten)	60,0 (45,0/86,0)	60,0 (43,0/85,0)	68,0 (48,8/90,0)	0,39
Kontrastmittelmenge, ml	170 (138/200)	165 (130/191)	182 (162/236)	0,01
Erythrozytenkonzentratgabe, n (%)	82 (62,1)	44 (46,8)	27 (81,8)	< 0,001
Anzahl der Erythrozytenkonzentrate, n	1 (0/2)	0 (0/2)	2 (1/3)	0,001
Periprothetische Aortenklappen- insuffizienz				0,017
Keine, n (%)	53 (40,2)	46 (46,5)	7 (21,2)	
Leicht, n (%)	67 (50,8)	47 (47,5)	20 (60,6)	
Mittel, n (%)	11 (8,3)	6 (6,0)	5 (1,2)	
Schwer, n (%)	1 (0,8)	0 (0)	1 (3,0)	

Tab. 9: Unabhängige Prädiktoren

Die aufgeführten Faktoren sind unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation. OR = Odds ratio, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SIRS = systemic inflammatory response syndrome (systemisches inflammatorisches Response-Syndrom).

	OR (95 %-CI)	P-Wert
LVEF < 35 %	4,1 (1,5-11,0)	0,005
Erythrozytenkonzentratgabe	3,6 (1,2-11,1)	0,024
SIRS	3,3 (1,2-8,9)	0,019

5.3 Renaler Resistance Index, Serumkreatinin und -Cystatin C nach TAVI

Einen frühzeitigen signifikanten Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert (0 Stunden) bei Patienten, die eine AKI entwickelten, zeigte der renale Resistance Index. Er stieg schon 4 Stunden postinterventionell durchschnittlich von $0,79 \pm 0,09$ auf $0,87 \pm 0,12$ an ($p = 0,003$). Damit war er dem Serumkreatinin und -Cystatin C als früher Prädiktor einer AKI nach TAVI überlegen. Einen signifikanten Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert zeigte sich beim Serumkreatinin erst nach 48 Stunden (von $1,41 [1,12/1,78]$ mg/dl auf $1,71 [1,30/2,03]$ mg/dl, $p = 0,001$), beim Cystatin C nach 72 Stunden (von $1,40 [1,08/1,76]$ mg/l auf $1,57 [1,21/2,10]$ mg/l, $p = 0,004$). In den ersten 4 Stunden kam es bei den renalen Biomarkern sogar zunächst zu einem Abfall der Konzentrationen. Die maximale Korrelation des RRI und der Serumkreatinin- ($r = 0,45$; $p < 0,001$) und -Cystatin C-Konzentration ($r = 0,44$; $p < 0,001$) zeigte sich 72 Stunden nach Implantation.

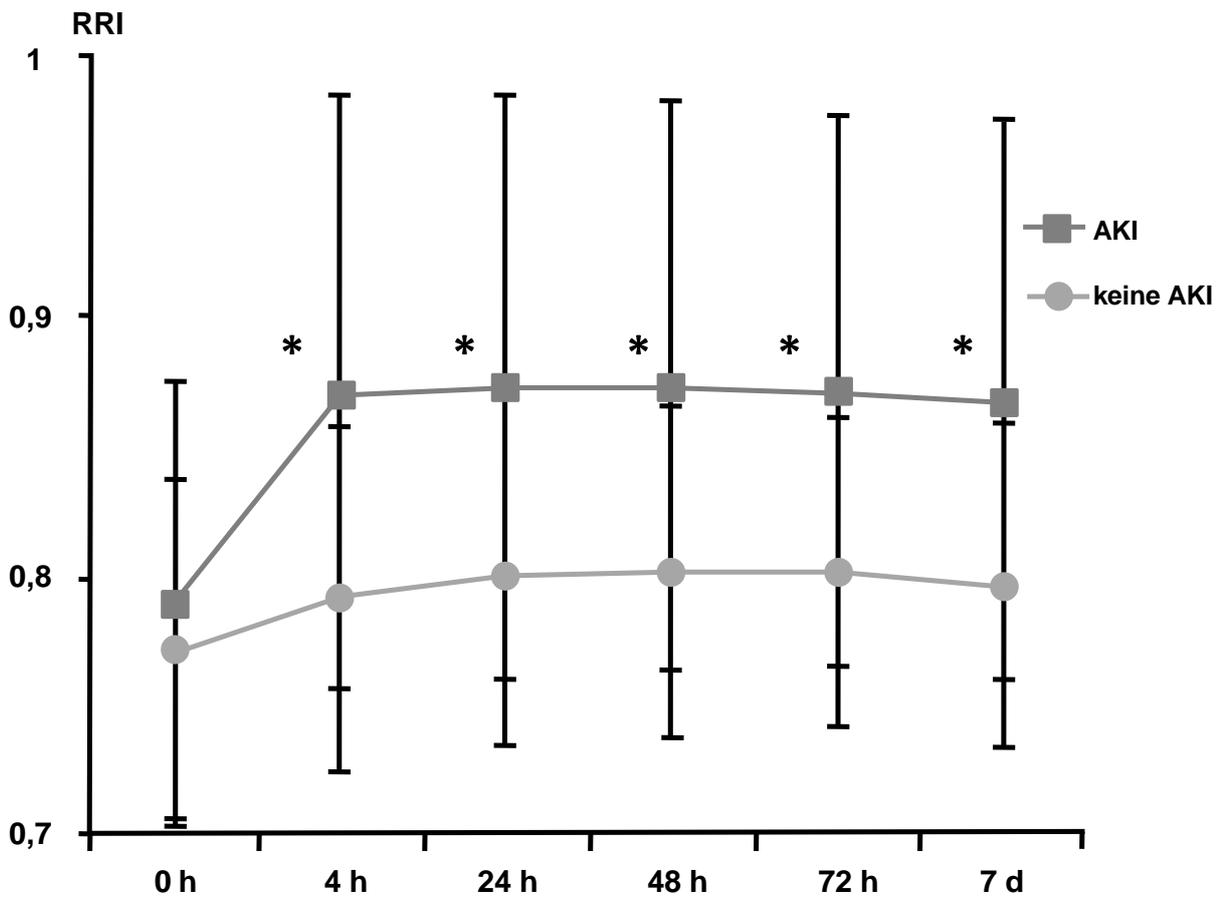


Abb. 5: Der renale Resistance Index (RRI) vor (0 h (Stunden)) und nach (4 h-7 d (Tage)) kathetergestützter Aortenklappenimplantation bei Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung (AKI). Dargestellt ist der Mittelwert \pm Standardabweichung; * bedeutet signifikanter Anstieg im Vergleich zum 0 Stunden Wert ($p < 0,01$).

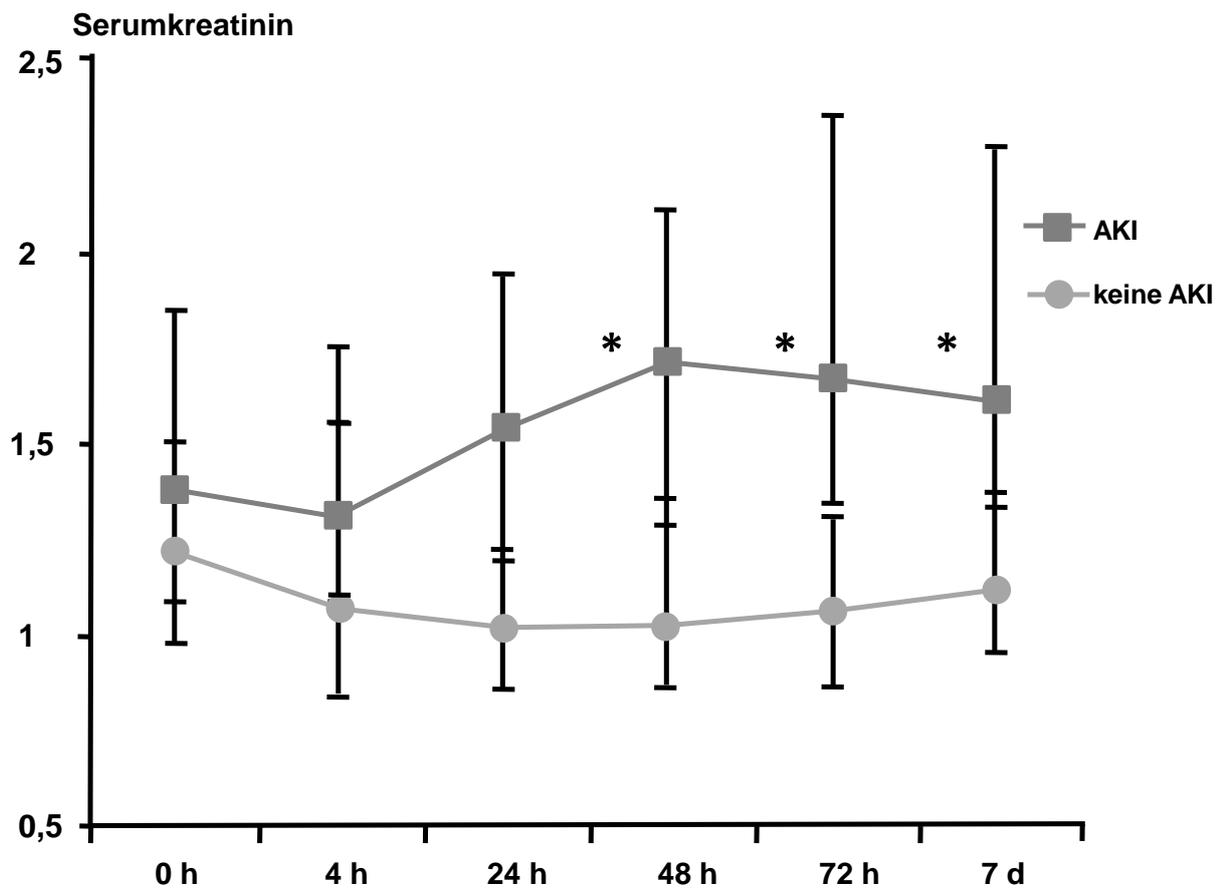


Abb. 6: Die Serumkreatininkonzentration vor (0 h (Stunden)) und nach (4 h-7 d (Tage)) kathetergestützter Aortenklappenimplantation bei Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung (AKI). Dargestellt ist der Mittelwert \pm Standardabweichung; * bedeutet signifikanter Anstieg im Vergleich zum 0 Stunden Wert ($p < 0,01$).

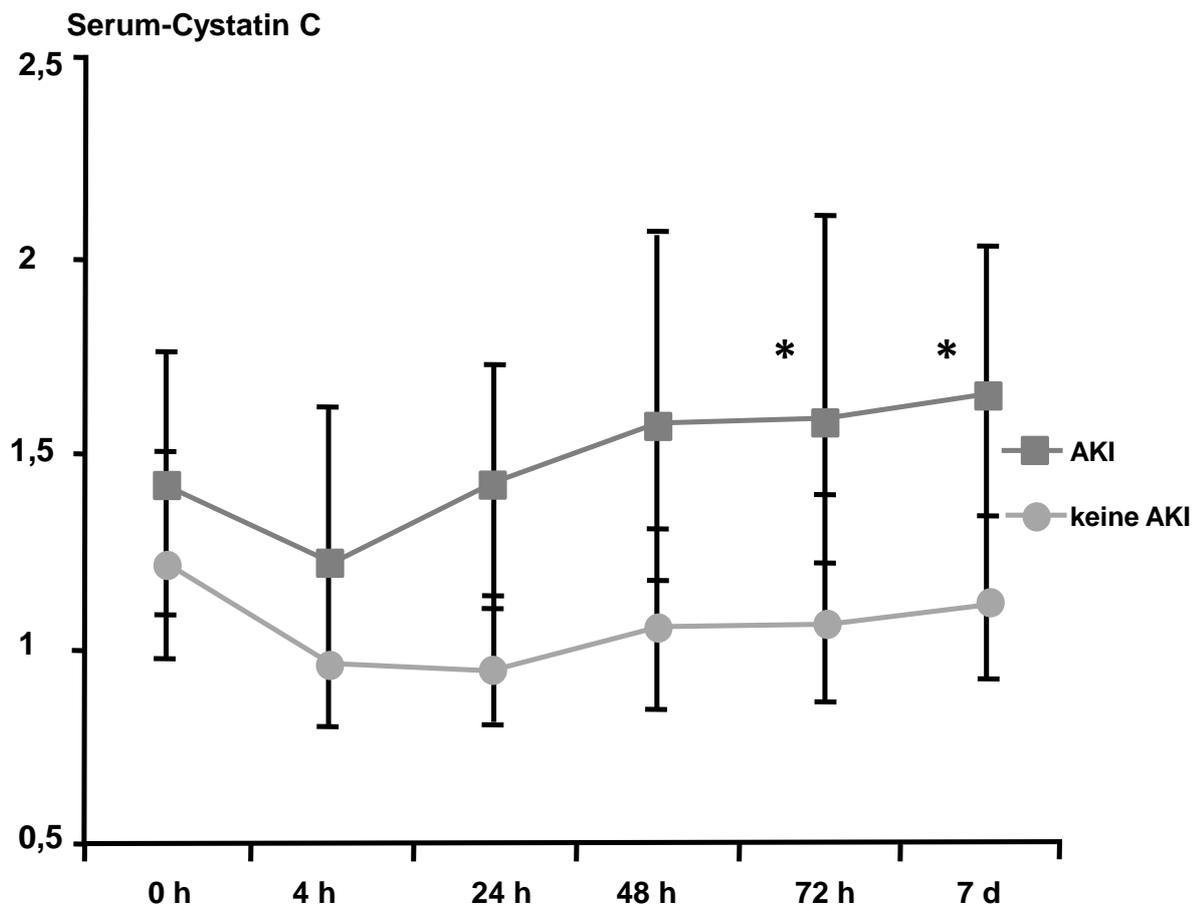


Abb. 7: Die Serum-Cystatin C-Konzentration vor (0 h (Stunden)) und nach (4 h-7 d (Tage)) kathetergestützter Aortenklappenimplantation bei Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung (AKI). Dargestellt ist der Mittelwert \pm Standardabweichung; * bedeutet signifikanter Anstieg im Vergleich zum 0 Stunden Wert ($p < 0,01$).

Einen Resistance Index von $> 0,85$ ermittelten wir mittels einer ROC-Kurve als optimalen Grenzwert (maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität). Dieser Wert konnte mit einer Sensitivität von 58 % und einer Spezifität von 86 % eine akute Nierenschädigung nach TAVI vorhersagen. Er war damit einem Anstieg der Serumkreatininkonzentration von $\geq 0,3$ mg/dl als Prädiktor überlegen (Fläche unter der Kurve (AUC): 0,73, 95 %-CI: 0,61-0,85 vs. AUC: 0,56, 95 %-CI: 0,44-0,68, $p < 0,001$).

5.4 Assoziation des renalen Resistance Index mit anderen Charakteristika

Da der renale Resistance Index die prozentuale Reduktion des diastolischen im Verhältnis zum systolischen Blutfluss und damit den intrarenalen vaskulären Widerstand widerspiegelt, ist er abhängig von hämodynamischen Veränderungen. Deshalb untersuchten wir eine Korrelation von renalem Resistance Index und dem Auftreten einer periAI unterschiedlicher Schweregrade. Wir führten dazu eine multivariate Regressionsanalyse durch. Dabei zeigte sich eine starke Assoziation zwischen dem postinterventionellen RRI und dem Schweregrad einer periAI mit einem Regressionskoeffizienten B (95 %-CI) von 0,15 (0,10-0,20) und $p < 0,001$. Der RRI korrelierte außerdem mit der Serumkreatininkonzentration ($p = 0,002$), dem Auftreten einer AKI ($p = 0,001$) und dem Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung. Der Schweregrad einer periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz war zudem signifikant mit dem Auftreten einer AKI assoziiert ($p = 0,017$).

Tab. 10: Multivariate Regressionsanalyse

Gezeigt ist die Assoziation verschiedener Charakteristika von Patienten mit kathetergestützter Aortenklappenimplantation mit dem postinterventionellen renalen Resistance Index. AKI = acute kidney injury (akute Nierenschädigung), LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

	Regressionskoeffizient B (95 %-CI)	P-Wert
Alter	0,00 (0,00-0,00)	0,80
Geschlecht	-0,01 (-0,04-0,02)	0,58
Koronare Herzerkrankung	0,03 (0,00-0,06)	0,028
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	-0,02 (-0,05-0,01)	0,29
Vorheriger Herzinfarkt	-0,02 (-0,05-0,02)	0,31
Vorheriger Schlaganfall	0,01 (-0,02-0,04)	0,63
Diabetes	0,02 (-0,01-0,05)	0,12
Serumkreatininkonzentration	0,04 (0,01-0,07)	0,022
AKI	0,06 (0,02-0,09)	0,001
LVEF < 35 %	-0,01 (-0,04-0,02)	0,67
Mittelschwere/schwere periprothetische Aortenklappeninsuffizienz	0,15 (0,10-0,20)	< 0,001

5.5 Renaler Resistance Index und periprothetische Aortenklappeninsuffizienz

Bei Patienten ohne eine postinterventionelle Minderung der Nierenfunktion unterschied sich der renale Resistance Index signifikant bei Patienten mit Vorliegen einer mittelgradigen bis schweren periAI im Vergleich zu Patienten ohne oder nur mit leichter Insuffizienz ($0,95 \pm 0,08$ vs. $0,78 \pm 0,05$, $p < 0,001$). Auch bei AKI Patienten war der RRI mit dem Schweregrad assoziiert und zeigte bei Vorliegen einer mittelgradigen bis schweren Regurgitation einen signifikanten Anstieg ($0,97 \pm 0,07$ vs. $0,85 \pm 0,11$, $p = 0,017$).

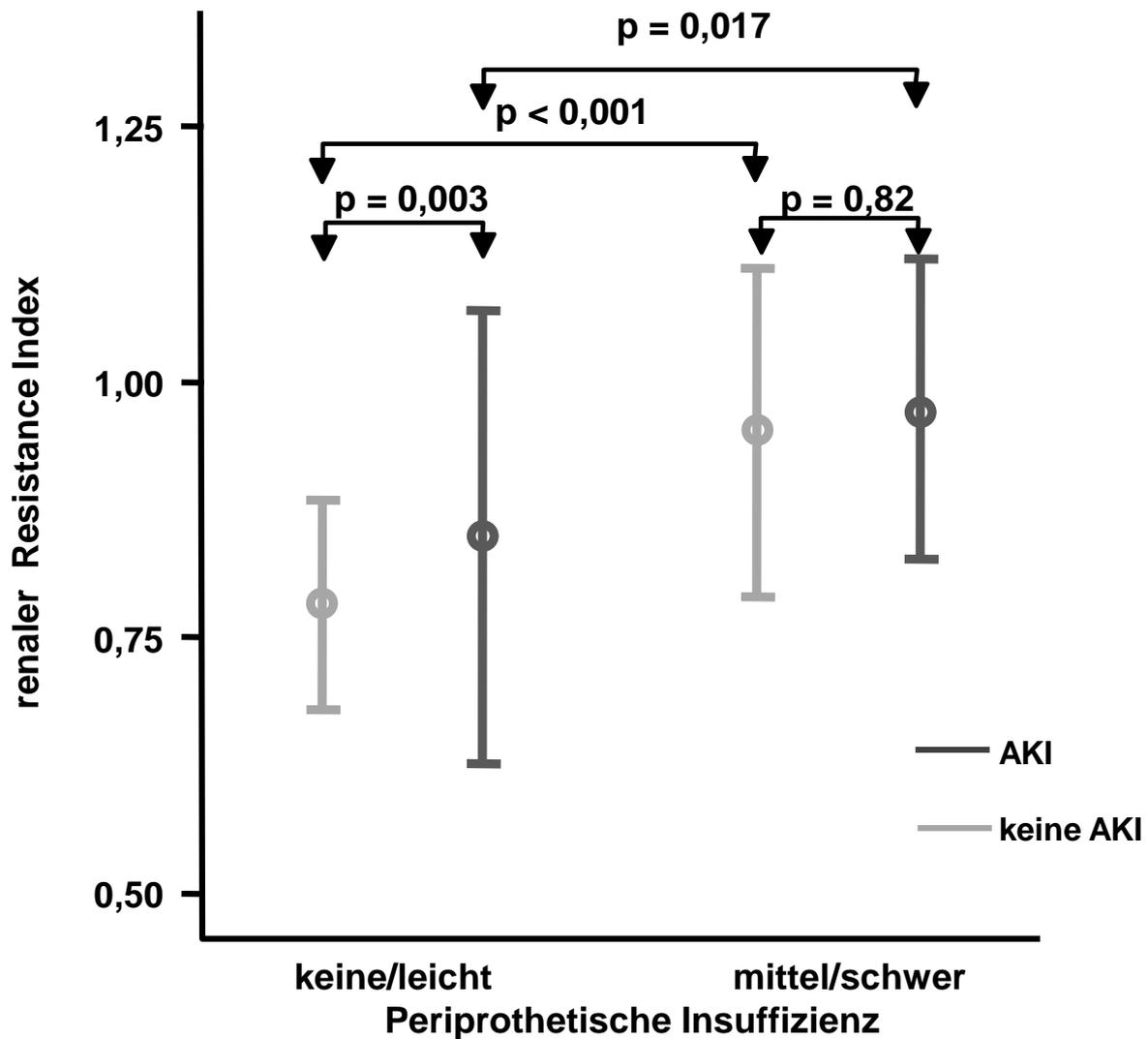


Abb. 8: Assoziation des renalen Resistance Index mit dem Schweregrad einer periprotetischen Aortenklappeninsuffizienz nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation bei Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung (AKI). Dargestellt ist der Mittelwert \pm Standardabweichung.

5.6 Renaler Resistance Index und klinisches Ergebnis

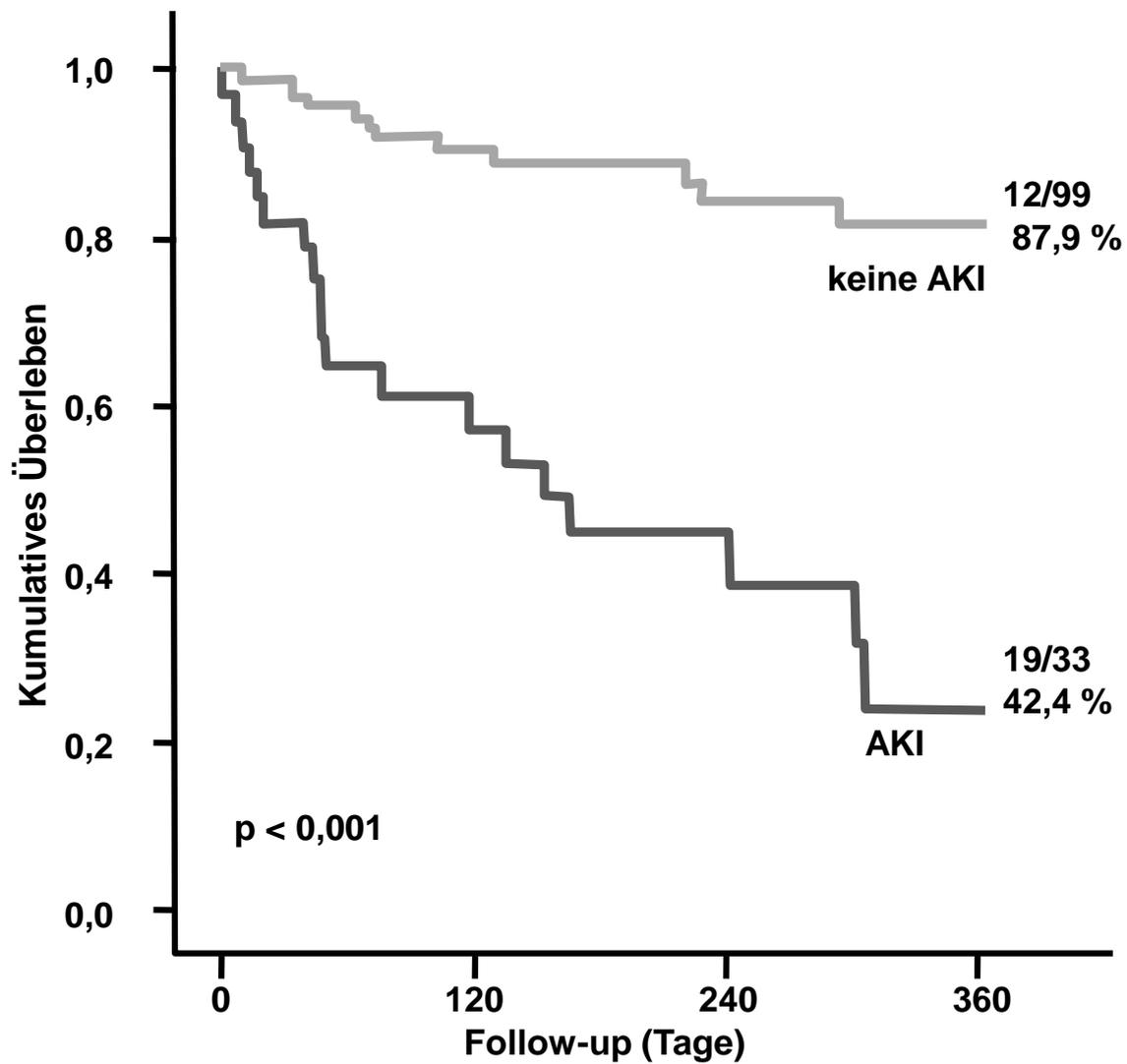
Insgesamt betrug die 30-Tage-Mortalität in unserer Patientenkohorte 5,3 % (7 von 132 Patienten). Die kumulative 1-Jahres-Mortalität betrug 23,5 % (31 von 132 Patienten). Unsere Studie konnte zeigen, dass das Auftreten einer AKI nach TAVI mit der 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität stark assoziiert ist (30-Tage-Mortalität: 18,2 % vs. 1,0 %, $p < 0,001$; 1-Jahres-Mortalität: 57,6 % vs. 12,1 %, $p < 0,001$). Außerdem korrelierte es

mit schweren vaskulären Komplikationen ($p = 0,028$), schweren Blutungen ($p = 0,011$), dem Auftreten einer mittelgradigen/schweren periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz ($p = 0,036$) und dem Auftreten eines SIRS ($p < 0,001$).

Tab. 11: Akute Nierenschädigung (AKI) und klinisches Ergebnis

Aufgeführt sind klinische Ergebnisse sowie peri- und postprozedurale Komplikationen in Bezug auf das Auftreten einer akuten Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation. n = number (Anzahl), SIRS = systemic inflammatory response syndrome (systemisches inflammatorisches Response-Syndrom).

	Patienten gesamt (n = 132)	Keine AKI (n = 99)	AKI (n = 33)	P-Wert
30-Tage-Mortalität, n (%)	7 (5,3)	1 (1,0)	6 (18,2)	< 0,001
1-Jahres-Mortalität, n (%)	31 (23,5)	12 (12,1)	19 (57,6)	< 0,001
Schlaganfall, n (%)	5 (3,8)	3 (3,0)	2 (6,1)	0,43
Herzinfarkt, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Alle vaskulären Komplikationen, n (%)	37 (28,2)	25 (25,5)	12 (36,4)	0,23
Schwere vaskuläre Komplikationen, n (%)	9 (6,8)	4 (4,0)	5 (15,2)	0,028
Schwere Blutungen, n (%)	8 (6,1)	3 (3,0)	5 (15,2)	0,011
Schrittmacher Implantation, n (%)	30 (22,7)	23 (23,2)	7 (21,2)	0,69
Mittelschwere/schwere periprothetische Aortenklappen- insuffizienz, n (%)	12 (9,1)	6 (6,1)	6 (18,2)	0,036
SIRS, n (%)	48 (36,4)	26 (26,3)	22 (66,7)	< 0,001



No. at risk

Keine AKI	99	98	53	28
AKI	33	27	11	3
Gesamt	132	125	64	31

Abb. 9: Die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung (AKI) nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation ist gegen die Zeit (Tage) nach Intervention aufgetragen.

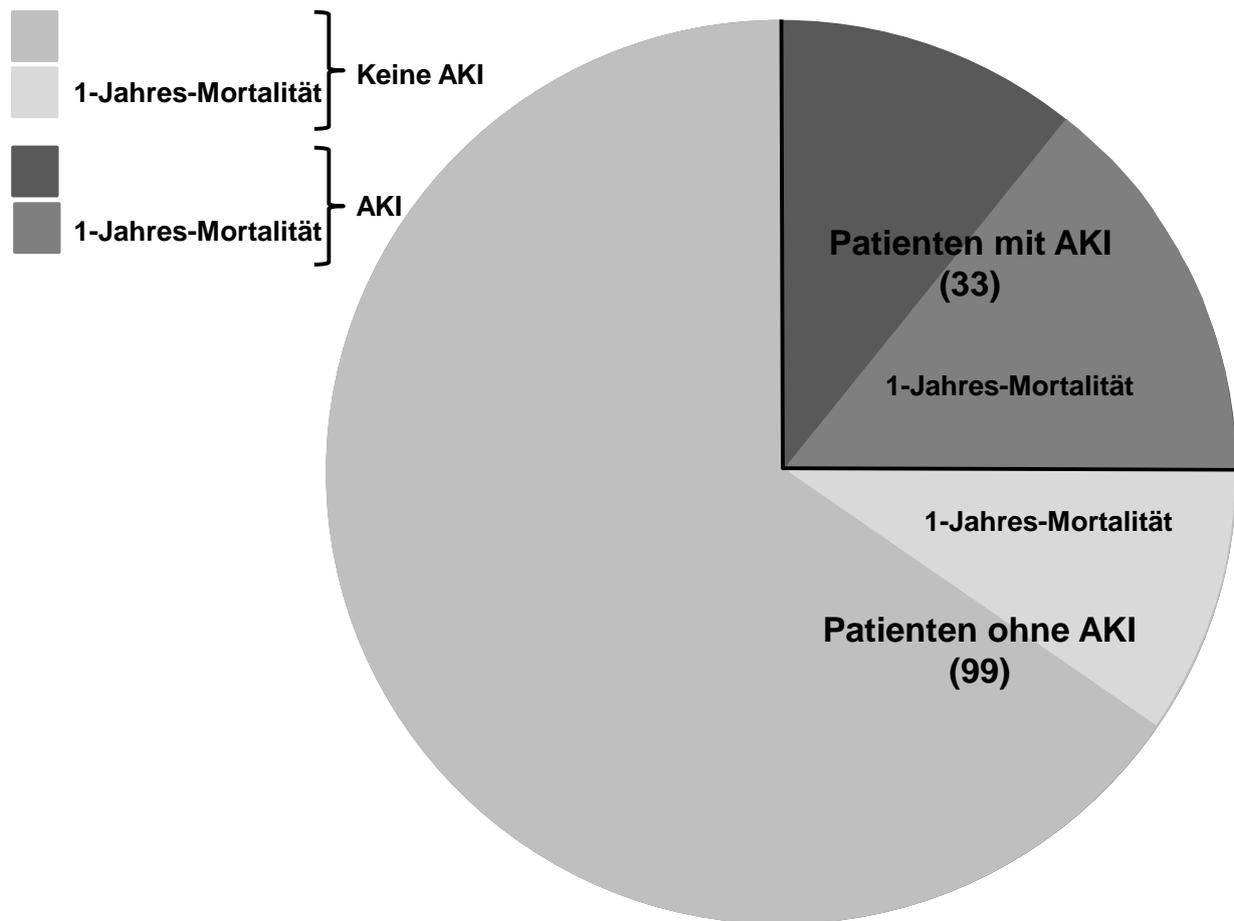
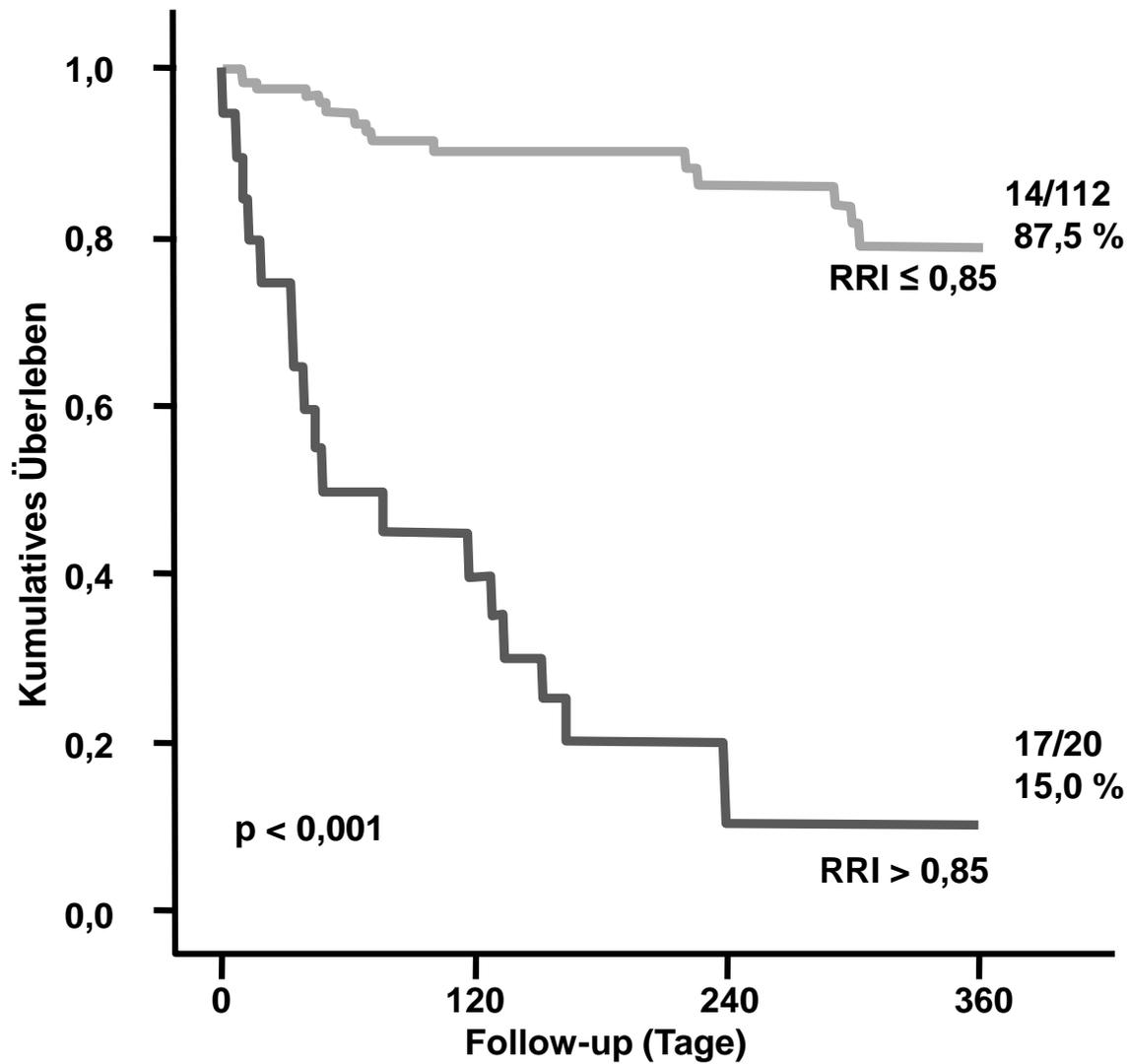


Abb. 10: Dargestellt ist der jeweilige prozentuale Anteil der 1-Jahres-Mortalität an der Gesamtzahl der Patienten mit und ohne akute Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation.

Einen postinterventionellen renalen Resistance Index $> 0,85$ fanden wir bei 20 von 132 Patienten (15,2 %). Auch der RRI zeigte eine Assoziation mit der 1-Jahres-Mortalität (85 % vs. 12,5 %, $p < 0,001$). Eine univariate Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass Patienten mit einem postinterventionellen renalen Resistance Index $> 0,85$ ein 12-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko während des Follow-ups haben als Patienten mit einem Index $\leq 0,85$ (hazard ratio (HR): 11,9, 95 %-CI: 5,7-24,8, $p < 0,001$). Eine immer noch 3-fach erhöhte 1-Jahres-Mortalität zeigten Patienten mit einem postinterventionellen RRI $> 0,85$ nach Anpassung für das Auftreten einer AKI, eines SIRS und einer mittelgradigen/schweren periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz in einer multivariaten Analyse (HR 3,4, 95 %-CI: 1,2-9,3, $p = 0,019$). Ein RRI $> 0,85$ erwies sich somit als unabhängiger Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI.



No. at risk

RRI ≤ 0,85	112	110	60	30
RRI > 0,85	20	15	4	1
Gesamt	132	125	64	31

Abb. 11: Die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einem postinterventionellen renalen Resistance Index (RRI) ≤ 0,85 und > 0,85 nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation ist gegen die Zeit (Tage) nach Intervention aufgetragen.

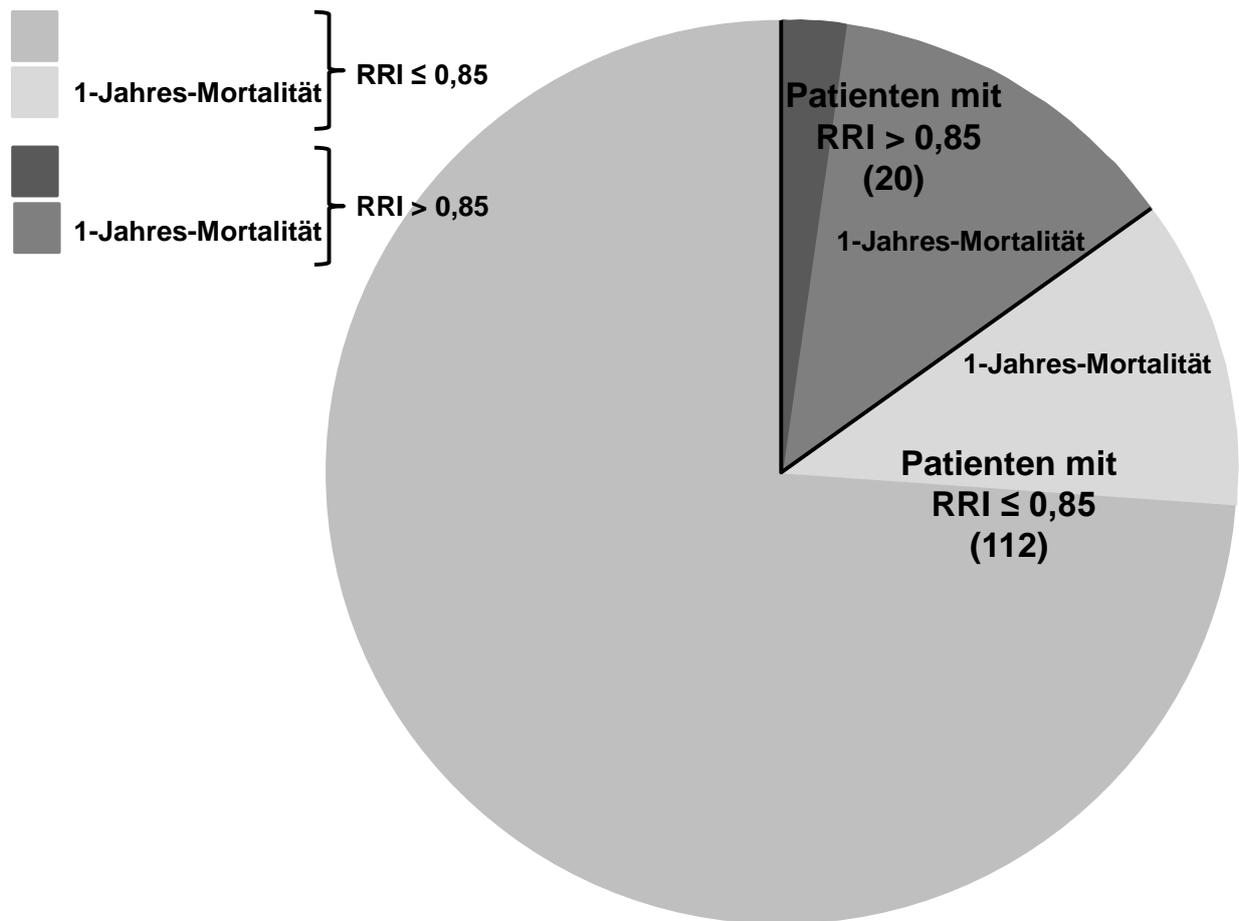


Abb. 12: Dargestellt ist der jeweilige prozentuale Anteil der 1-Jahres-Mortalität an der Gesamtzahl der Patienten mit einem postinterventionellen renalen Resistance Index (RRI) $\leq 0,85$ und $> 0,85$ nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation.

Auch das Auftreten einer höhergradigen periAI zeigte sich assoziiert mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität. Keine oder eine nur leichtgradige periAI zeigte sich bei 120 Patienten. Eine mittelgradige oder schwere periAI zeigten 12 Patienten, wobei sich die 1-Jahres-Mortalitätsraten dieser beiden Kollektive signifikant unterschieden (23,3 % vs. 66,6 %, $p < 0,001$).

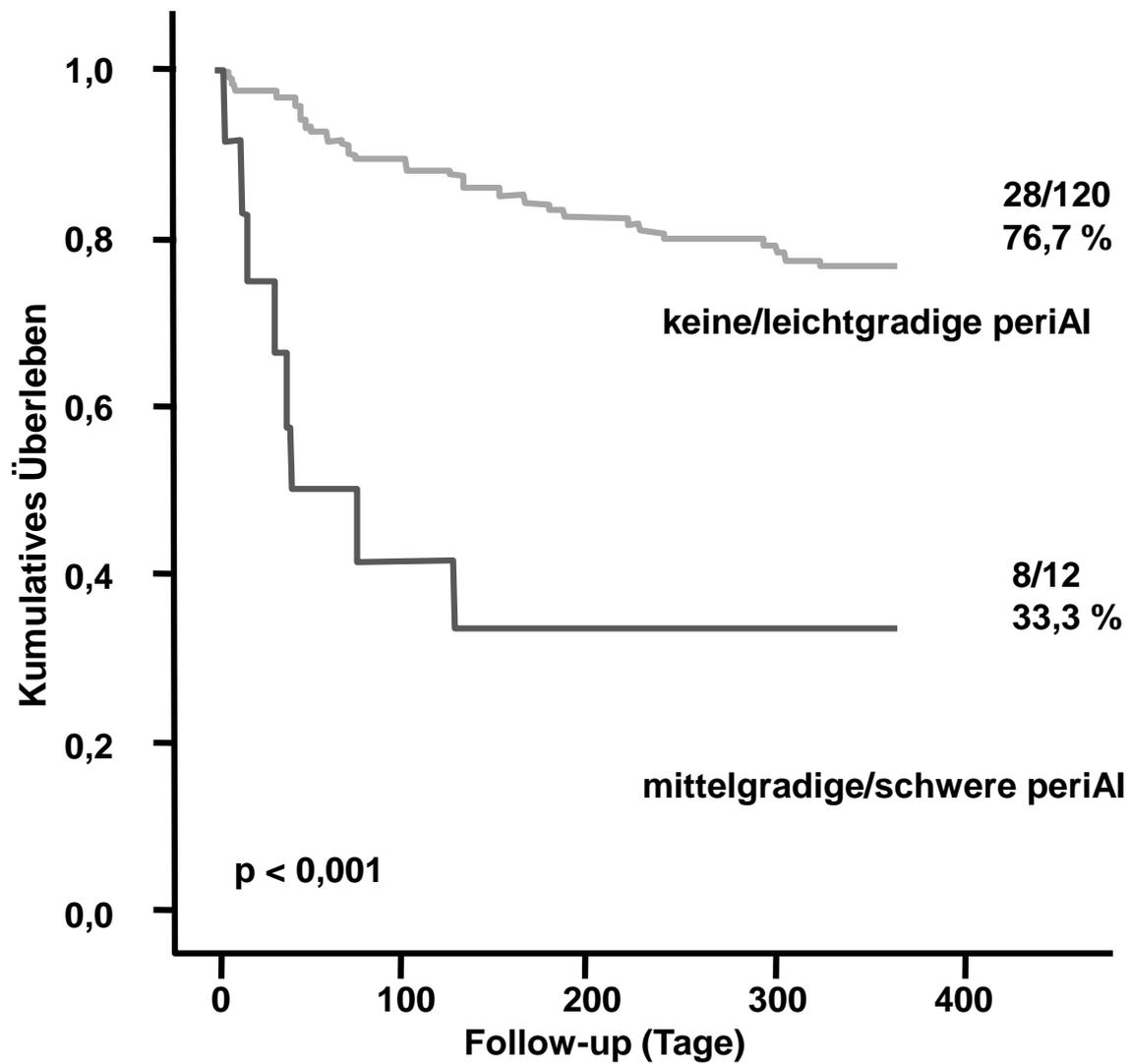


Abb. 13: Die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit periprothetischer Aortenklappeninsuffizienz (periAI) verschiedener Schweregrade nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation ist gegen die Zeit (Tage) nach Intervention aufgetragen.

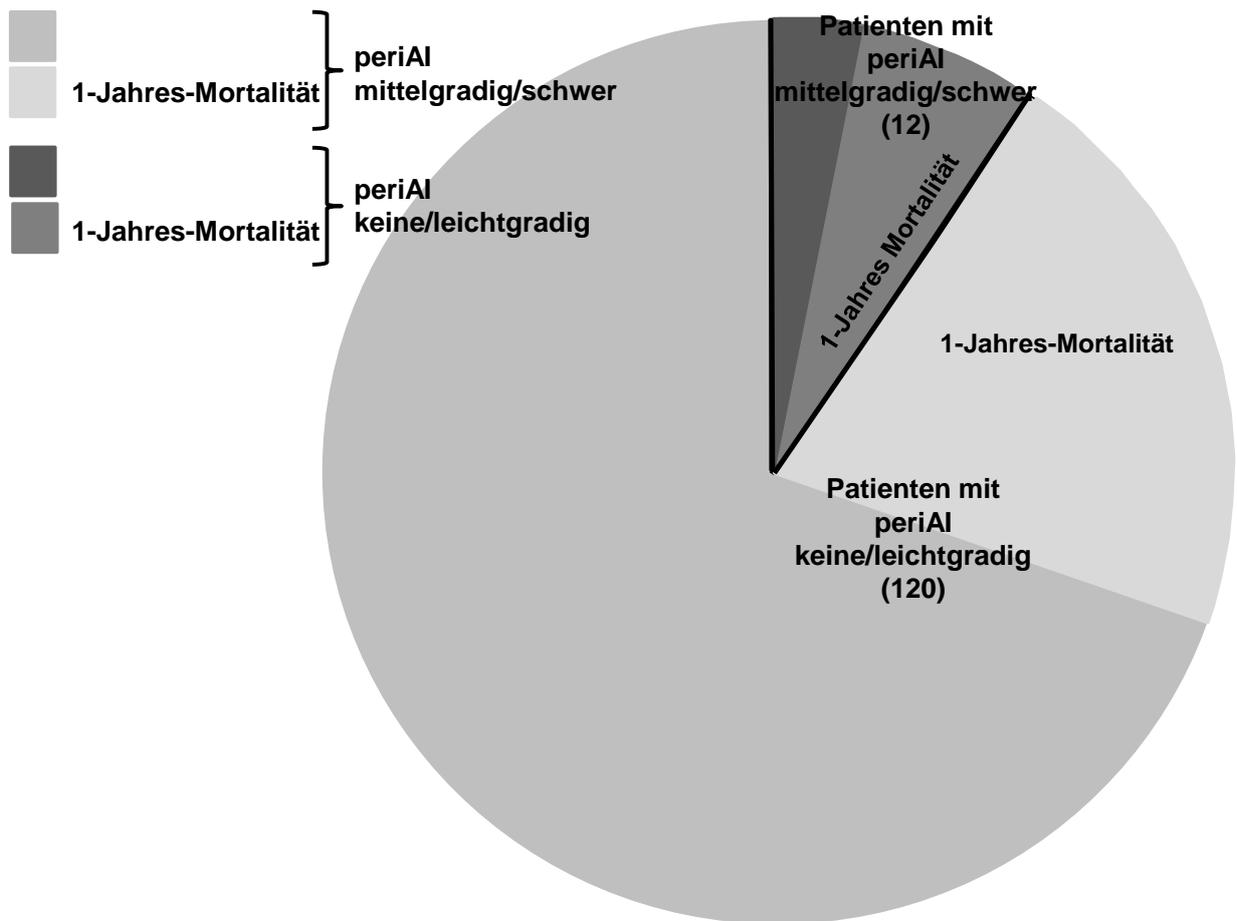


Abb. 14: Dargestellt ist der jeweilige prozentuale Anteil der 1-Jahres-Mortalität an der Gesamtzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Schweregrad einer periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz (periAI) nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation.

6. Diskussion

In unserer prospektiven Studie bestimmten wir bei 132 Patienten vor und nach Durchführung eines perkutanen kathetergestützten Aortenklappenersatzes den renalen Resistance Index Doppler-sonographisch. Unsere Ergebnisse zeigten, dass der RRI in der unmittelbar postprozeduralen Phase Patienten detektieren kann, die eine akute Nierenschädigung nach TAVI entwickeln werden. Damit zeigte er sich den üblichen renalen Biomarkern Serumkreatinin und -Cystatin C überlegen, die in dieser Phase sogar zunächst in ihrer Konzentration sanken. Außerdem korrelierte der postprozedurale RRI mit dem Schweregrad einer eventuellen periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz und könnte somit hilfreich zur Abschätzung einer periAI sein. Auch war er stark mit der 1-Jahres-Mortalität nach TAVI assoziiert als ein Marker für zwei wichtige Mortalitätsprädiktoren: AKI und höhergradige periAI.

6.1 Renaler Resistance Index im Vergleich zu Kreatinin und Cystatin C als früher Prädiktor einer AKI nach TAVI

Da eine akute Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation eine hohe Prävalenz von 12 % bis 28 % aufweist und mit einer erhöhten Kurz- wie auch Langzeit-Mortalität assoziiert ist, ist eine möglichst frühe Detektion einer AKI sehr wichtig, um diese Patienten adäquat behandeln zu können (Arregar et al., 2009; Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011; Hobson et al., 2009; Rosner und Okusa, 2006; Sinning et al., 2010).

Durch die Messung des renalen Resistance Index bei 132 Patienten vor und nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation konnten wir zeigen, dass ein postinterventioller Wert $> 0,85$ prädiktiv für das Auftreten einer AKI ist.

Lerolle et al. zeigten, dass der RRI als früher Marker innerhalb von 24 Stunden bei Patienten im septischen Schock, die innerhalb der nächsten 5 Tage eine AKI entwickeln, ansteigt (Lerolle et al., 2006). Auch in unserer Studie bewies er sich als früher Prädiktor. Schon 4 Stunden nach Implantation der Klappe kam es bei Patienten, die eine AKI entwickelten, zu einem signifikanten Anstieg des RRI. Damit war er dem Serumkreatinin

und -Cystatin C überlegen. Diese Werte stiegen bei Patienten mit akuter Nierenschädigung erst nach 48 bzw. 72 Stunden postinterventionell signifikant an. Eine akute Nierenschädigung kann unter anderem durch renale Hypoperfusion, zum Beispiel durch Vasokonstriktion, ausgelöst werden (Rosner und Okusa, 2006; Sinning et al., 2010). Der Resistance Index als Surrogatparameter für den intrarenalen Gefäßwiderstand kann damit eine der möglichen Ursachen einer AKI anzeigen, indem sein Wert steigt. So ließe sich die Korrelation von erhöhtem RRI und Auftreten einer AKI nachvollziehen. Sein zeitlicher Vorteil gegenüber den Retentionsparametern Kreatinin und Cystatin C könnte durch diese Annahme auch erklärt werden, denn dann würde er zunächst durch den auslösenden Faktor und nicht erst durch eine Folge der AKI ansteigen. Außerdem kam es zunächst zu einem Abfall der renalen Biomarker während der ersten 24 Stunden. Das ist am ehesten auf einen Verdünnungseffekt durch Volumengabe peri- und postprozedural bzw. auf eine eventuell verminderte Urinausscheidung bei beginnender AKI zurückzuführen.

Weitere Faktoren, die potenziell zur Entstehung einer akuten Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation beitragen können, sind eine prä- und peri-prozedurale Hypotension, hämodynamische Veränderungen durch eine periprothetische Aortenklappeninsuffizienz, periprozedural auftretende Embolien und inflammatorische Prozesse (Rosner und Okusa, 2006; Sinning et al., 2010). Der hierdurch bedingte Endothelschaden mit Endotheldysfunktion renaler Gefäße, aus der eine Vasokonstriktion resultiert, führt dann zu einer akuten Nierenschädigung und gleichzeitig steigt durch die Vasokonstriktion der RRI (Sutton et al., 2002). Die gegenregulatorische Erhöhung des Gefäßwiderstands führt dann zu einer weiteren Hypoperfusion des Nierenparenchyms. Auch dadurch kann wiederum der RRI zunehmen. Er detektiert in diesem Fall also die AKI und erfasst zudem eine Folge derselben (Radermacher et al., 2002). Das könnte auch erklären, warum der RRI in unserer Studie nicht nur initial anstieg und eine AKI vorhersagen konnte, sondern er auch in der AKI sogar nach 7 Tagen noch erhöht blieb.

Bei einem Grenzwert von $> 0,85$, ermittelt anhand der ROC-Kurve, zeigte sich die stärkste Assoziation mit einer postinterventionellen akuten Nierenschädigung mit einer Sensitivität von 58 % und einer Spezifität von 86 %. Bei Lerolle et al. betrug der Grenzwert 0,74 und war prädiktiv für eine AKI bei Patienten im septischen Schock. Die Patien-

ten, die in diese Studie eingeschlossen waren, sind im Durchschnitt 69 ± 22 Jahre alt (Lerolle et al., 2006). In unserer Studie betrug das Durchschnittsalter $80,9 \pm 6,6$ Jahre. Das höhere Alter unserer Patienten könnte erklären, warum der RRI Wert, der sich bei uns als prädiktiv herausgestellt hat, höher lag, denn der RRI nimmt im Alter zu. (Krumme et al., 1997; Radermacher, 2006).

Unsere Ergebnisse zeigten nach 72 Stunden einen signifikanten Anstieg von RRI, Kreatinin und Cystatin C bei Patienten, die eine AKI entwickelten. Zu diesem Zeitpunkt bestand die maximale Korrelation von RRI und Serumkreatinin- ($r = 0,45$; $p < 0,001$) und Cystatin C-Konzentration ($r = 0,44$; $p < 0,001$). Krumme et al., die den renalen Resistance Index bei 110 Patienten nach Nierentransplantation bestimmten, konnten keine Korrelation zwischen einer Erhöhung des RRI und dem Serumkreatininwert feststellen. Daraus folgerte diese Arbeitsgruppe, dass eine RRI-Erhöhung lediglich hämodynamische Störungen detektiert und weniger auf eine Reduktion der Nierenfunktion zurückzuführen ist (Krumme et al., 1997). Durch die Korrelation der RRI-Erhöhung mit dem Anstieg der Retentionsparameter und dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung konnte unsere Studie dagegen zeigen, dass der RRI auch für eine akute Verminderung der Nierenleistung prädiktiv ist. Unsere Studie zeigt, wie einige andere auch, dass der RRI auch interindividuelle Vergleiche mit klinischer Relevanz zulässt (Darmon et al., 2011; Lerolle et al., 2006; Parolini et al., 2009; Radermacher et al., 2001; Radermacher et al., 2002; Rifkin et al., 1987).

Der Serumkreatininwert, der die akute Nierenschädigung definiert, bildet die Grundlage zur Diagnostik einer AKI (Mehta et al., 2007). Da er aber erst mit einer Verzögerung ansteigt, wie unsere Untersuchungen ergeben haben, ist es nicht möglich akute Veränderungen der Nierenfunktion zeitnah zu erkennen. Erst nach 48 Stunden kam es zu einem signifikanten Anstieg des Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert bei AKI Patienten. In unserem Patientenkollektiv kam es sogar zunächst zu einer Verminderung des Serumkreatininwertes in den ersten 24 Stunden im Vergleich zum Ausgangswert. Diese Beobachtung wurde auch bei akuter Nierenschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen beschrieben (Koyner et al., 2008). Kreatinin ist aus diesem Grund ein eher ungeeigneter Marker zur frühen Detektion einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion, definiert aber trotz allem eine AKI. Ein Vorteil des Kreatininwertes ist allerdings, dass die

maximale Höhe, die der Wert absolut erreicht, mit der Schwere der akuten Nierenschädigung korreliert (Koyner et al., 2008). Bossard et al. konnten allerdings auch eine Korrelation des RRI Anstiegs mit der Schwere der AKI bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses zeigen (Bossard et al., 2011). Demnach wäre der RRI dem Kreatinin auch in dieser Hinsicht nicht unterlegen.

Auch der Serum-Cystatin C-Wert war im Gegensatz zum RRI 4 Stunden nach Implantation der Klappe bei Patienten, die eine AKI entwickelten, noch nicht signifikant erhöht. Genau wie auch beim Kreatinin kam es zunächst zu einem Abfall der Cystatin C-Konzentration bei Patienten, die eine AKI entwickelten und bei denen, die keines entwickelten. Auch das wurde schon in vorherigen Untersuchungen beschrieben (Koyner et al., 2008).

Cystatin C und Kreatinin waren präinterventionell bei Patienten, die eine AKI entwickelten, signifikant höher, als bei denen, die keines entwickelten. Die Ursache könnte darin liegen, dass eine schon präinterventionell bestehende leichte Einschränkung der Nierenfunktion mit verminderter glomerulärer Filtrationsrate für eine akute Nierenschädigung prädestinierte (Laterza et al., 2002; Wald et al., 2010). Eine Assoziation des 0 Stunden RRI und dem Auftreten einer postinterventionellen AKI zeigte sich nicht, was dafür spricht, dass der RRI eher akute Veränderungen der Nierenfunktion als chronische Zustände detektiert.

6.2 Renaler Resistance Index und periprothetische Aortenklappeninsuffizienz

Nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation kommt es nicht selten zu einer relevanten periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz, die zu einem Neuauftreten oder einer Verschlimmerung einer bereits präprozedural vorhandenen Aortenklappeninsuffizienz führt. Eine relevante (≥ 2 . Grades bzw. \geq mittelgradig) Aortenklappeninsuffizienz führt zu hämodynamischen Veränderungen. Die Ejektionsfraktion nimmt ab, es kommt zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels und der diastolische Blutdruck vermindert sich bzw. der Pulsdruck steigt (O´Gara und Braunwald, 2008). Eine relevante periAI nach TAVI wird in der bisherigen Literatur mit einer Prävalenz bis 25 % angegeben

(Abdel-Wahab et al., 2011; Clavel et al., 2010; Grube et al., 2007; Sinning et al., 2010; Sinning et al., 2012 a; Smith et al., 2011; Zahn et al., 2011). In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich allerdings um eine leichtgradige Insuffizienz, die bei bis zu 70 % der Patienten nach TAVI auftritt. Schwergradige Aortenklappeninsuffizienzen sind selten (0 % bis 3 %) (Abdel-Wahab et al., 2011; Grube et al., 2007; Sinning et al., 2010; Sinning et al., 2012 a; Zahn et al., 2011). Meistens ändert sich auch nach einem Jahr nicht viel am Schweregrad, selten kommt es zu einer Verbesserung oder Verschlechterung (Abdel-Wahab et al., 2011; Smith et al., 2011). Eine relevante periprothetische Aortenklappeninsuffizienz ist mit einer erhöhten 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation assoziiert (Abdel-Wahab et al., 2011; Sinning et al., 2010; Sinning et al., 2012 a).

In einer Studie von Abdel-Wahab et al. war das Auftreten einer signifikanten Aortenklappeninsuffizienz nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation, definiert als ≥ 2 . Grades, assoziiert mit einer erhöhten Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes. Ebenso kam es bei diesen Patienten zu einer höheren Rate an nach der Intervention auftretenden Komplikationen. Dazu zählten kardiogener Schock, respiratorische Insuffizienz und postprozedurales Delirium (Abdel-Wahab et al., 2011). In unserer Untersuchung zeigte sich eine mittelgradige bis schwere periprothetische Aortenklappeninsuffizienz assoziiert mit dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung als postprozedurale Komplikation ($p = 0,017$). Abdel-Wahab et al. erklärten sich das vermehrte Auftreten der oben genannten postprozeduralen Komplikationen damit, dass es durch eine akute Mehrbelastung durch den Blutrückfluss in den linken Ventrikel zu einer Herzinsuffizienz oder einer Verminderung einer vorher schon erniedrigten Ejektionsfraktion kommt. Das kann zu einem kardiogenen Schock, respiratorischer Insuffizienz und postprozeduralem Delirium führen (Abdel-Wahab et al., 2011). Da es durch ein vermindertes Herzzeitvolumen zu hämodynamischen Veränderungen und auch zu einer verminderten Durchblutung der Niere kommt und eine renale Hypoperfusion der Grund einer AKI sein kann, könnte sich so auch die Korrelation zwischen dem Auftreten einer AKI und eine relevanten periAI bei unseren Patienten erklären lassen (Sinning et al., 2010).

Auch ein erhöhter Resistance Index war bei unseren Patienten mit dem Auftreten einer mittel- bis hochgradigen periAI assoziiert. Patienten mit einer mittel- oder hochgradigen

periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz zeigten sogar unabhängig vom Auftreten einer AKI einen signifikanten Anstieg des RRI. AKI Patienten mit mittel- oder hochgradiger periAI, die durch die AKI ohnehin schon einen erhöhten RRI aufwiesen, zeigten ebenfalls einen signifikanten RRI Anstieg im Vergleich zu denen mit AKI ohne oder mit leichter periAI. Diese Beobachtung legt nahe, dass der renale RRI auch unabhängig von einem Schaden der Niere hämodynamische Veränderungen detektieren kann, wie sie durch eine postinterventionelle periprothetische Aortenklappeninsuffizienz ausgelöst werden. Eine Erklärung dafür könnte man darin finden, dass der diastolische Blutdruck durch die Aortenklappeninsuffizienz abnimmt und somit der Quotient zur Berechnung des RRI sich dem Wert 1 annähert (O´Gara und Braunwald, 2008).

Krumme et al. untersuchten bei Patienten nach Nierentransplantation den renalen Resistance Index beeinflussende Größen. Dabei ergab sich unter anderem, dass der RRI mit zunehmender Pulsdruckamplitude steigt und damit auch das Risiko für eine schlechte Prognose. Erklärt wurde der Zusammenhang damit, dass eine größere Pulsdruckamplitude auf eine systemisch verringerte vaskuläre Compliance zurückzuführen ist, die sich auch in den Nierengefäßen manifestiert und so zu einer RRI Erhöhung führt (Bude et al., 1999; Krumme et al., 1997). Weir et al., die das Auftreten einer AKI nach herzchirurgischen Eingriffen und die Bedeutung der perioperativen Blutdruckkontrolle untersuchten, sahen neben dieser möglichen Ursache einer Verbindung zwischen hohem Pulsdruck und renalen Komplikationen noch eine weitere: Da die Niere unter physiologischen Umständen einen niedrigen vaskulären Widerstand aufweist, ist sie gegenüber einer Zunahme des Pulsdruckes und einer Abnahme des Perfusionsdruckes empfindlich. Die vaskuläre Compliance der Niere nimmt durch den pulsatilen Stress ab, das Risiko eine akute Nierenschädigung zu entwickeln steigt (Weir et al., 2011). Das heißt also, dass nicht nur die Ursache eines erhöhten Pulsdruckes, nämlich verringerte vaskuläre Compliance, zu einem erhöhten Risiko für AKI führt, sondern dass ein erhöhter Pulsdruck an sich durch reaktive vaskuläre Geschehnisse in der Niere selbst zu einer Risikosteigerung führt. Diese Annahme ist im Einklang mit unseren Ergebnissen, denn sie könnte die Korrelation des Auftretens einer AKI und einem erhöhten RRI mit dem Vorliegen einer periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz erklären, durch die es zu einem verminderten diastolischen Blutdruck und somit zu einer vergrößerten Pulsdruckamplitude kommt (O´Gara und Braunwald, 2008).

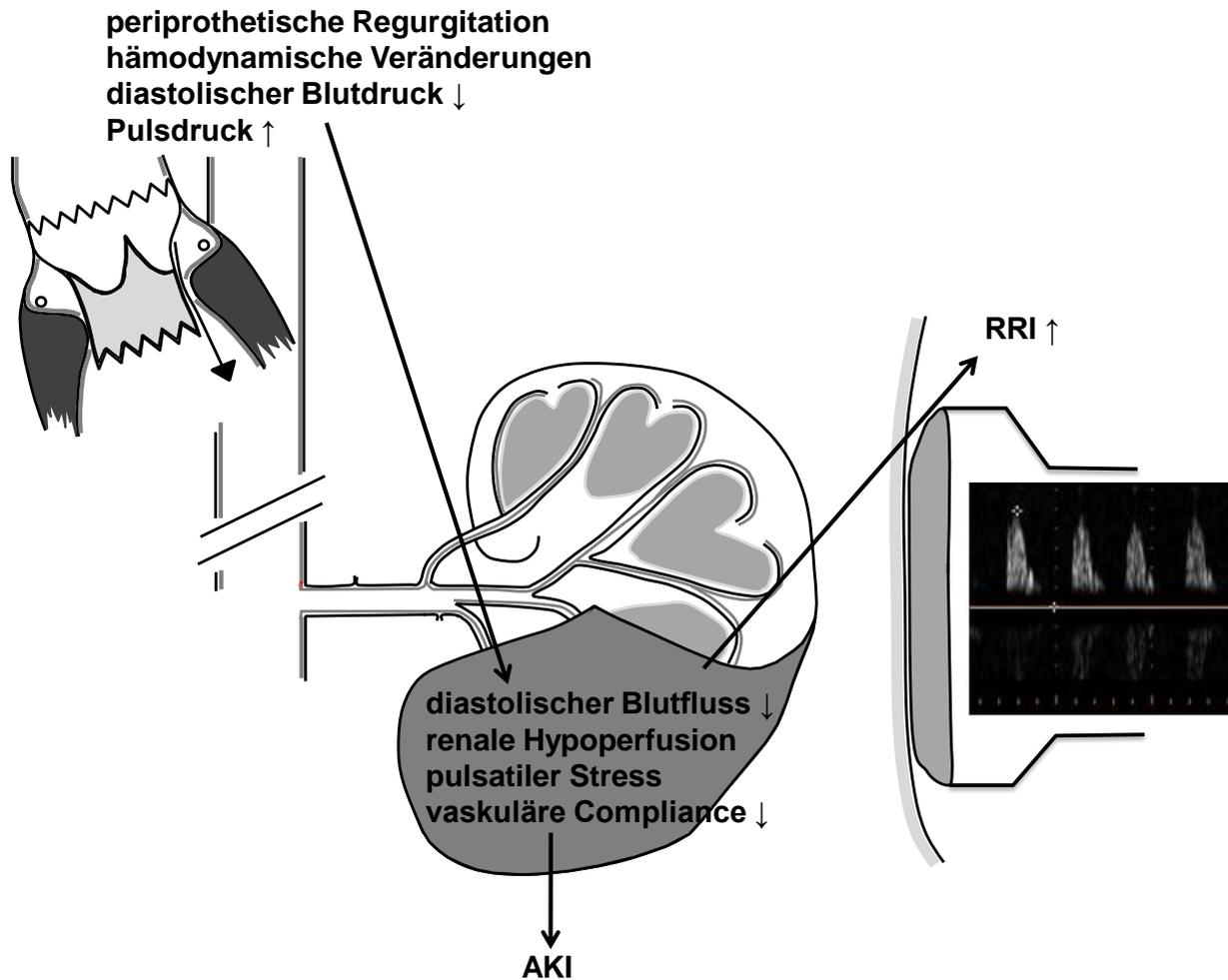


Abb. 15: Einfluss einer periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz auf den renalen Resistance Index (RRI) und auf eine akute Nierenschädigung (AKI) bei Patienten nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation.

Aronson et al. untersuchten in einer Studie die Ergebnisse bei Patienten nach koronarem Bypass. Dabei wurde auch ein schlechtes renales Ergebnis mit einem isolierten systolischen Hypertonus assoziiert. Das Ergebnis verschlechterte sich nicht, wenn gleichzeitig auch der diastolische Wert erhöht war (Aronson et al., 2002). Dies unterstützt ebenfalls die Hypothese von Weir et al., dass ein erhöhter diastolischer Blutdruck protektiv für eine AKI wirken könnte bzw. eine erhöhte Pulsdruckamplitude mit verminderter pulsatiler Nierenperfusion verbunden sein könnte und daher zu renalen Komplikationen führt (Weir et al., 2011). Damit fände sich auch eine weitere Erklärung für unser

erhöhtes Risiko für eine AKI bei vorliegender relevanter Aortenklappeninsuffizienz nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation.

Durch die Korrelation des Resistance Index mit dem Vorliegen einer relevanten periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz scheint es möglich anhand der Bestimmung des RRI hämodynamische Störungen zu detektieren sowie den Schweregrad einer postinterventionellen periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz abschätzen zu können. Da die echokardiographische Abschätzung einer periAI häufig sehr schwer ist, ist der RRI eine zusätzliche Möglichkeit, um eine relevante periAI zu erkennen.

6.3 Renaler Resistance Index und klinisches Ergebnis

In unserer Studie war ein postinterventioneller renaler Resistance Index $> 0,85$ mit einer signifikant erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert. 12,5 % der Patienten mit einem $RRI \leq 0,85$ starben während des Follow-ups. Im Gegensatz dazu verstarben 85 % der Patienten mit einem $RRI > 0,85$ ($p < 0,001$). Ein $RRI > 0,85$ zeigte sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit einem 12-mal höheren Mortalitätsrisiko während des Follow-ups assoziiert. Auch nach einer multivariaten Anpassung für das Auftreten einer AKI, eines SIRS und einer mittelgradigen oder schweren periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz zeigte sich ein $RRI > 0,85$ als unabhängiger Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität mit einem noch 3-fach erhöhten Risiko.

Die erhöhte Mortalität könnte einerseits durch die Korrelation mit dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung erklärt werden. Wie auch andere Studien zeigten, ist eine akute Nierenschädigung, besonders nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation, ein starker Prädiktor für Mortalität (Arreger et al., 2009; Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011; Hobson et al., 2009; Rosner und Okusa, 2006; Sinning et al., 2010). Die Pathophysiologie einer AKI nach TAVI ist noch nicht vollständig verstanden (Bagur et al., 2010; Sinning et al., 2010). Auf der einen Seite kann eine akute Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation als ein Marker für einen schlechten allgemeinen Gesundheitszustand, Multiorganversagen und schwere Komorbiditäten, womit es sich assoziiert zeigt, angesehen werden (Arreger et al., 2009; Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011; Sinning et al., 2010). Diese Faktoren wirken sich dann wiederum ne-

gativ auf das Überleben aus. Das könnte eine erhöhte Mortalität bei unseren Patienten mit AKI erklären, denn auch bei uns war eine AKI mit einer Erhöhung der Mortalität assoziiert. Die kumulative 1-Jahres-Mortalität bei AKI Patienten betrug 57,6 % im Vergleich zu 12,1 % bei Patienten ohne AKI ($p < 0,001$). Auf der anderen Seite wird aber auch ein direkter Zusammenhang zwischen Mortalität und AKI vermutet (Bagur et al., 2010; Sinning et al., 2010).

In einer vorangegangenen Studie konnten wir eine Beziehung zwischen höheren NT-proBNP Levels und AKI nach TAVI zeigen und schlossen daraus auf eine direkte Interaktion zwischen Niere und Herz im Sinne eines kardiorenenalen Syndroms (Sinning et al., 2010). Ronco et al. beschrieben das akute renokardiale Syndrom als eine Untergruppe des kardiorenenalen Syndroms. Dabei kommt es durch eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion zu einer akuten kardialen Dysfunktion, die sich u.a. durch Herzinsuffizienz, Arrhythmie oder myokardiale Ischämie zeigt. Durch eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate kommt es zu einer Retention von Natrium und Wasser, was zu einer Volumenzunahme mit einer Erhöhung des Blutdrucks und einer höheren Vorlast am Herzen führt. Außerdem kommt es durch Hypoperfusion der Niere zu einer exzessiven Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit folgender Vasokonstriktion und Aktivierung des Sympathikus. Diese Faktoren führen zu einer akut vermehrten Belastung des Herzens. Desweiteren kommt es zu Elektrolytverschiebungen und damit zu Herzrhythmusstörungen. Renale Ischämie aktiviert Inflammation und Apoptose am Herzen (Ronco et al., 2008). Ein Zusammenspiel der von Ronco et al. zusammengefassten Faktoren im Sinne eines kardiorenenalen Syndroms kann somit auch bei unseren Patienten verantwortlich für eine erhöhte Sterberate bei Patienten mit einer AKI sein.

Unsere Studie zeigte, wie einige vorangegangenen Studien auch, nicht nur eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit AKI nach TAVI, sondern auch bei Patienten, die eine signifikante periprothetische Aortenklappeninsuffizienz aufwiesen (Abdel-Wahab et al., 2011; Arreger et al., 2009; Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011; Hobson et al., 2009; Rosner und Okusa, 2006; Sinning et al., 2010; Sinning et al., 2012 a). Somit könnte ein Anstieg der Mortalitätsrate bei erhöhtem RRI auch durch dessen Korrelation mit dem Vorliegen einer Aortenklappeninsuffizienz bedingt sein. Durch die periAI kommt es zu einer vermehrten Volumenbelastung des Herzens. Das begünstigt vor allem bei TAVI Patienten,

die meist eine verminderte Ejektionsfraktion und Compliance des Ventrikels aufweisen, eine Herzinsuffizienz oder eine Verschlechterung einer schon vorher bestehenden (Abdel-Wahab et al., 2011; Sinning et al., 2010). Diese kann wiederum zu einem Lungenödem und respiratorischer Insuffizienz führen, was durch eine verminderte Ventilation eine Pneumonie verursachen kann (Abdel-Wahab et al., 2011). In unserer Studie zeigten wir eine Korrelation von einem RRI $> 0,85$ und erhöhter Mortalität. Durch gleichzeitig nachgewiesene Assoziation von RRI und periprothetischer Aortenklappeninsuffizienz könnten oben genannte Faktoren für diese Assoziation mitverantwortlich sein.

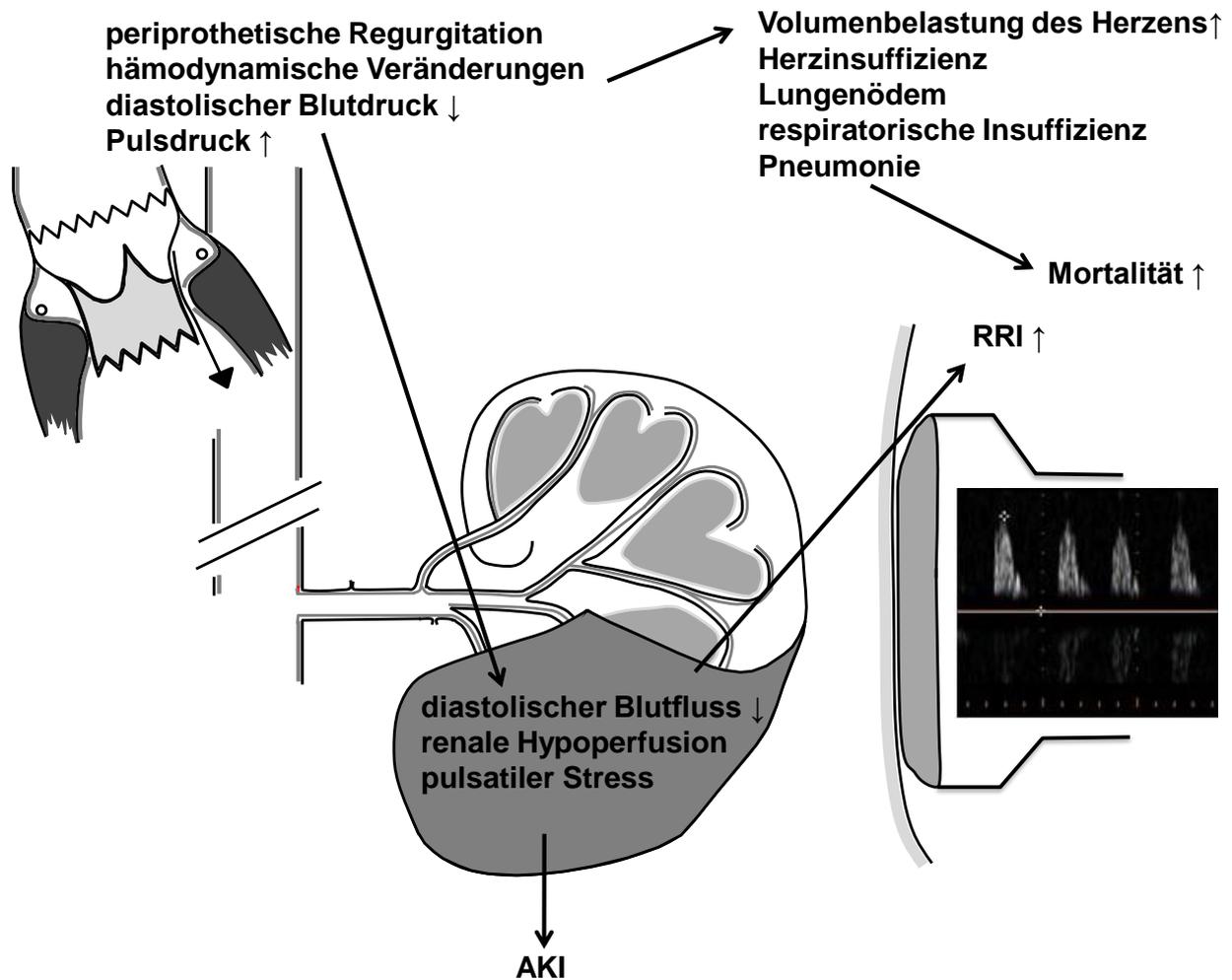


Abb. 16: Einfluss einer periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz auf den renalen Resistance Index (RRI), auf eine akute Nierenschädigung (AKI) und auf die Mortalität bei Patienten nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation.

AKI Patienten unserer Studie hatten außerdem häufiger vorherige Herzinfarkte, eine niedrigere Ejektionsfraktion vor TAVI und höhere 0 Stunden Serumkreatinin- und -Cystatin C- Konzentrationen. Zudem zeigte sich eine AKI assoziiert mit schweren Blutungen, der Gabe von Erythrozytenkonzentraten, der Menge an benötigtem Kontrastmittel (KM), SIRS und schweren vaskulären Komplikationen. Diese Tatsache spricht für ein Zusammenspiel vorbestehender Komorbiditäten und periprozeduraler Komplikationen und damit für einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten mit AKI, was wiederum zu einer erhöhten Mortalität in diesem Kollektiv geführt haben könnte.

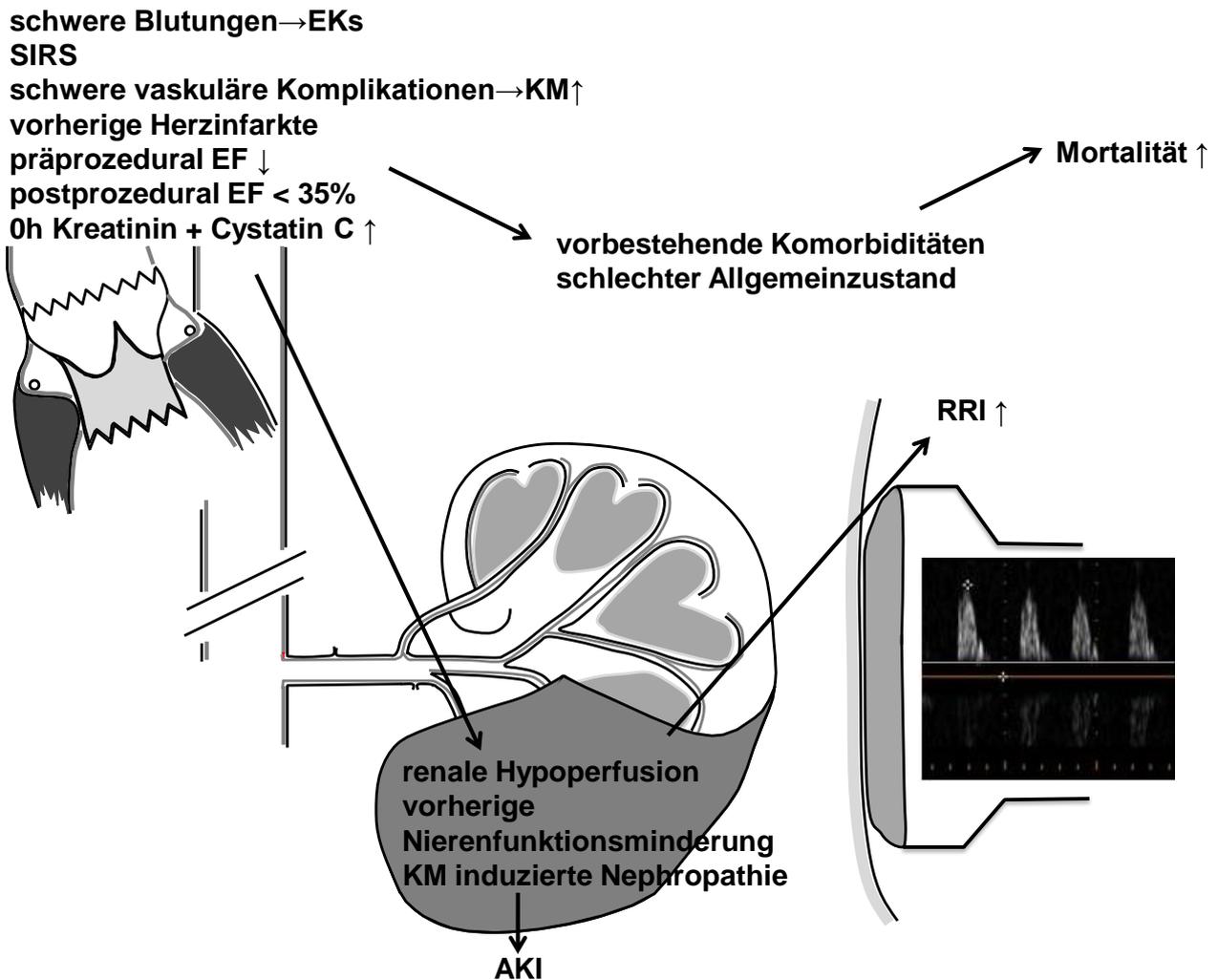


Abb. 17: Einfluss mit akuter Nierenschädigung (AKI) assoziierter Faktoren auf den renalen Resistance Index (RRI), auf AKI und auf die Mortalität bei Patienten nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation. EK = Erythrozytenkonzentrat, SIRS = systemic inflammatory response syndrome (systemisches inflammatorisches Response-Syndrom), KM = Kontrastmittel, EF = Ejektionsfraktion.

Doch auch nach multivariater Anpassung für AKI, SIRS und perIAI zeigte sich der RRI als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität. Man könnte auch einen generell schlechteren systemischen Gefäßzustand bei unseren Patienten mit AKI für den akuten RRI Anstieg und die damit assoziierte erhöhte Sterberate verantwortlich machen. Bude et al. zeigten, dass der Resistance Index nicht nur vom vaskulären Widerstand abhängt, sondern auch von der vaskulären Compliance (Bude et al., 1999). Eine Resistance Index Erhöhung wurde in anderen Studien auch mit einem generell schlechten vaskulären

Zustand assoziiert, der unter anderem mit einer verminderten vaskulären Compliance einhergehen kann (Heine et al., 2007; Krumme et al., 1997). Ein höherer RRI korreliert mit einer erhöhten Mortalität und mit dem Vorliegen von systemischen arteriosklerotischen Veränderungen, einem höheren kardiovaskulären Risiko und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Heine et al., 2007; Pearce et al., 2010). Ein durch arteriosklerotische Veränderungen in seiner Funktion gemindertes vaskuläres System ist weniger in der Lage adäquat auf hämodynamische Veränderungen, wie beispielsweise nach Implantation der Klappe, zu reagieren. Die Niere als ein gegenüber hämodynamischen Veränderungen empfindliches Organ könnte dadurch in ihrer Funktion gemindert werden (Weir et al., 2011). Eine inadäquate Gefäßreaktion intrarenaler Arterien könnte somit also zu einem Anstieg des RRI und einer akuten Nierenschädigung nach TAVI beitragen. Das würde bedeuten, dass Patienten, die einen akuten postinterventionellen RRI Anstieg zeigten, einen generell schlechteren vaskulären Zustand aufweisen und dadurch auch eine höhere, vor allem kardiovaskuläre, Mortalitätsrate. Das würde auch eine Erklärung der Tatsache liefern, dass in unserer Studie ein höherer RRI mit einer höheren Rate an KHK einherging. Der RRI korrelierte jedoch nicht mit dem Vorliegen einer pAVK, was aber daran liegen mag, dass unsere Patienten nicht routinemäßig darauf untersucht wurden und die wirkliche Prävalenz daher höher liegen könnte. Der RRI könnte somit auch unabhängig von dem Auftreten einer AKI als Ausdruck einer fortgeschrittenen systemischen Arteriosklerose mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sein.

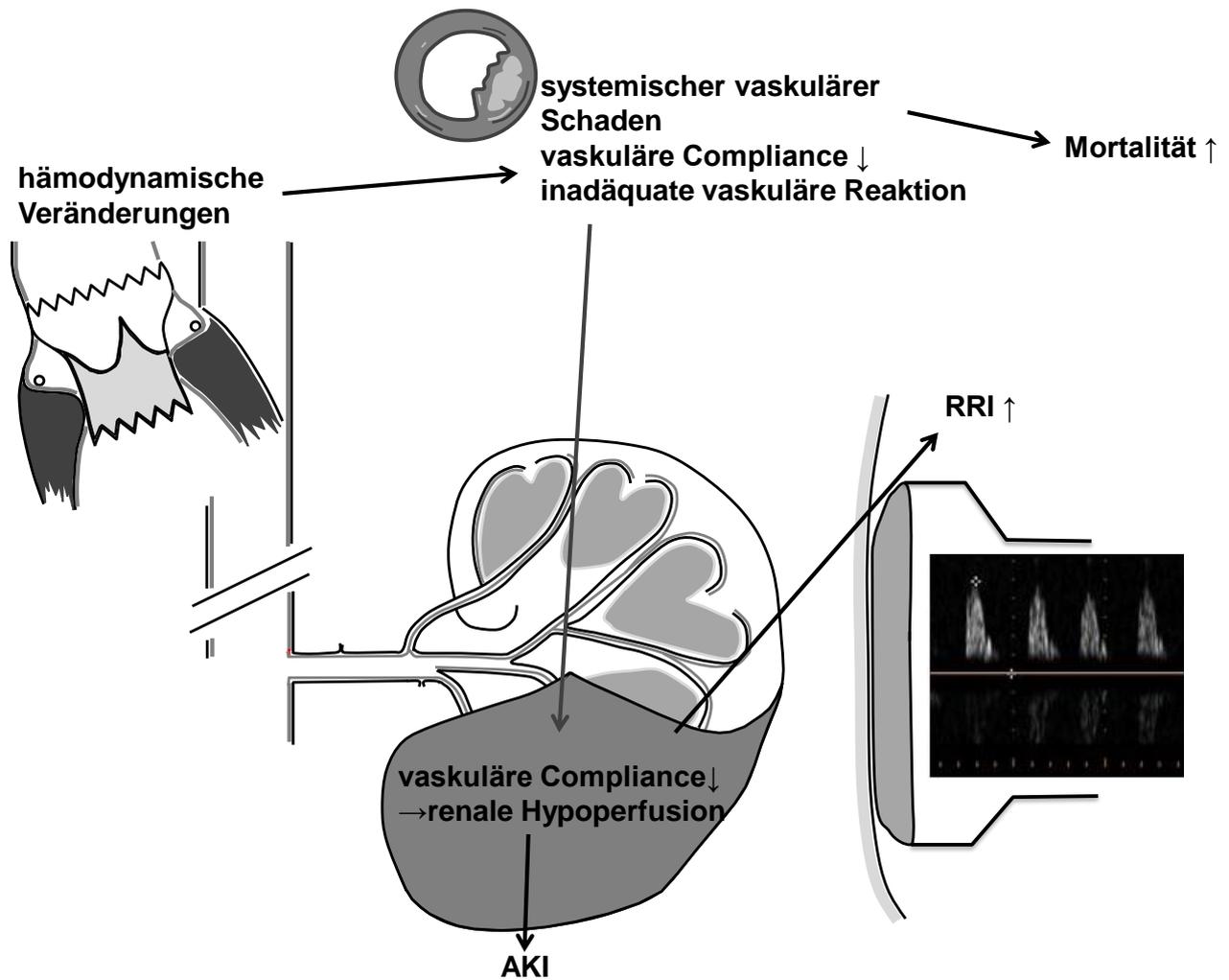


Abb. 18: Einfluss hämodynamischer Veränderungen durch kathetergestützte Aortenklappenimplantation auf eine akute Nierenschädigung (AKI) und Mortalität. Der renale Resistance Index (RRI) als von AKI, systemischem inflammatorischem Response-Syndrom und periprothetischer Aortenklappeninsuffizienz unabhängiger Prädiktor für Mortalität.

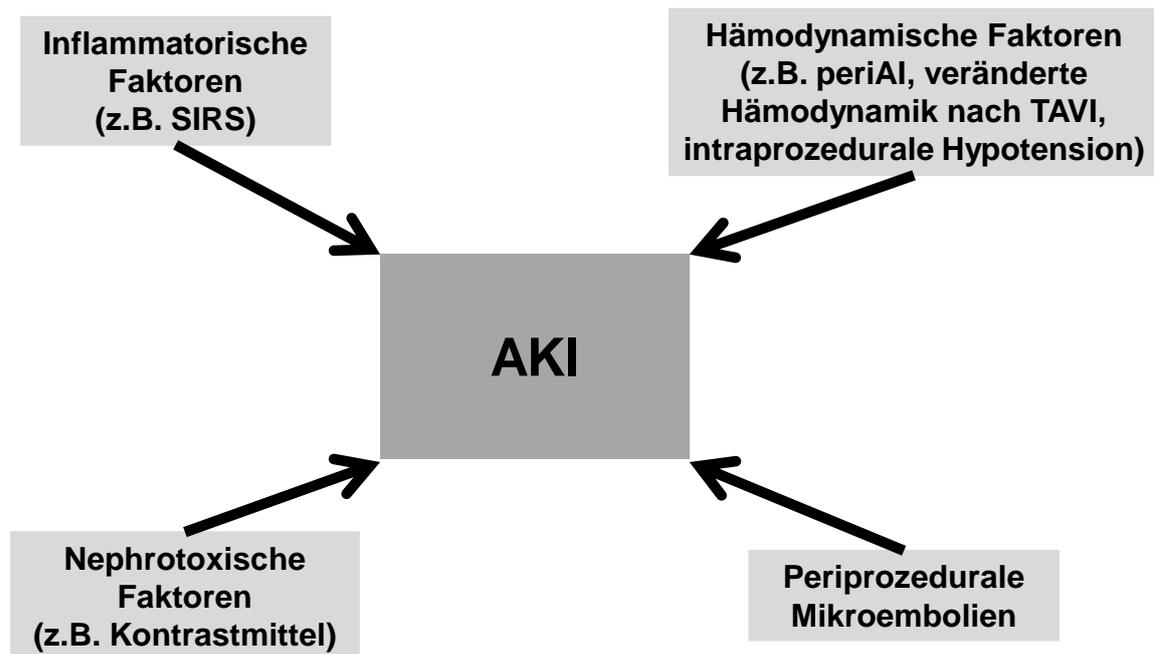


Abb. 19: Zusammenfassung der möglichen Pathogenese einer akuten Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation. SIRS = systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, periAI = periprothetische Aortenklappeninsuffizienz, TAVI = transcatheter aortic valve implantation (kathetergestützte Aortenklappenimplantation), AKI = acute kidney injury (akute Nierenschädigung).

Bei unseren Patienten mit Entwicklung einer AKI nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation könnten verschiedene Faktoren eine Rolle spielen, die zu dieser Entwicklung beitragen. Um diese mit Sicherheit definieren zu können, müssen weitere Analysen, insbesondere an größeren Patientenkollektiven, folgen. Die pathogenetischen Faktoren, die zu einer AKI nach TAVI führen, müssen noch besser verstanden werden, um auch eine eindeutigere Verbindung zu einer RRI Erhöhung ziehen zu können. Eine AKI stellt ein hohes Risiko für Mortalität nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation dar (Arreger et al., 2009; Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011; Sinning et al., 2010). Demnach ist eine an dieses Risiko angepasste postinterventionelle Betreuung gerade dieser Patienten besonders wichtig. Unsere Studie konnte zeigen, dass der renale Resistance Index ein früher Prädiktor für das Auftreten einer AKI nach TAVI ist und mit einer erhöhten Mortalität korreliert. Er ist folglich dafür geeignet gerade diese

Hochrisikopatienten zeitnah zu erkennen und ein adäquates Management dieses Kollektivs zu ermöglichen.

Da eine signifikante periprothetische Aortenklappeninsuffizienz mit einer erhöhten Mortalitätsrate genauso wie mit dem Auftreten einer AKI assoziiert ist, sollte auch eine eventuelle Behandlung dieser postinterventionellen Komplikation, zum Beispiel durch Repositionierung der Klappe, Nachdilatation mittels eines Ballonvalvuloplastiekatheters oder Implantation einer zweiten Klappe mittels der Valve-in-Valve Technik, in Betracht gezogen werden (Sinning et al., 2010). Es ist daher wichtig, eine relevante periAI so früh wie möglich zu detektieren. Der RRI könnte als nicht-invasiver Parameter im Rahmen eines multimodalen Ansatzes (zusammen mit Echokardiographie, Angiographie und hämodynamischen Werten) dazu beitragen eine signifikante periAI zeitnah festzustellen.

7. Zusammenfassung

In den westlichen Industrieländern ist die Aortenklappenstenose das häufigste erworbene Klappenitium. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter. Die einzige kurative Therapie ist der Klappenersatz. Rund ein Drittel der über 75-jährigen Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose, bei denen ein Aortenklappenersatz indiziert wäre, werden jedoch aufgrund von durch Komorbiditäten und Alter erhöhtem Risiko nicht zu einem chirurgischen Ersatz zugelassen. Für diese inoperablen Patienten bietet der kathetergestützte Aortenklappenersatz (TAVI), der 2002 eingeführt wurde, eine Behandlungsmöglichkeit und nimmt mittlerweile auch für Hochrisikopatienten einen hohen Stellenwert ein. Er zeigt sich der konservativen Therapie (medikamentöse Therapie und Ballonvalvuloplastie) deutlich überlegen und auch dem chirurgischen Ersatz bei Hochrisikopatienten nicht unterlegen.

Unter möglichen Komplikationen nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation findet sich eine akute Nierenschädigung (AKI), die in bis zu 28 % der Fälle eintritt. Sie ist mit einer erhöhten Kurz- wie auch Langzeit-Mortalität assoziiert, weshalb es wichtig ist diese Komplikation frühestmöglich zu erkennen, um die betroffenen Patienten adäquat behandeln zu können.

Eine weitere Komplikation nach TAVI ist das Auftreten einer höhergradigen periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz (periAI). Sie führt zu relevanten hämodynamischen Veränderungen und ist ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Aktuelle Studien zeigten eine Assoziation des Doppler-Duplex-basierten renalen Resistance Index (RRI) mit der Entwicklung einer AKI und einer schlechten Prognose, u.a. nach Nierentransplantation oder bei chronischer Niereninsuffizienz. Wir wollten mit unserer Studie einen möglichst frühen Prädiktor für das Auftreten einer AKI und hämodynamischer Veränderungen nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation finden und prüfen, welchen Stellenwert der RRI diesbezüglich einnimmt. Dafür haben wir den RRI vor und nach Implantation der Klappe bestimmt.

Das Ziel unserer Studie war es die Fragen zu beantworten, ob

1. der RRI eine AKI nach TAVI vorhersagen und detektieren kann
2. der RRI hämodynamische Störungen, wie sie durch eine postinterventionelle periprothetische Aortenklappeninsuffizienz auftreten, erkennt
3. sich mithilfe des RRI Aussagen über die Prognose der Patienten nach TAVI machen lassen.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass ein postinterventioneller renaler Resistance Index von $> 0,85$ prädiktiv für das Auftreten einer AKI nach TAVI ist. Bei Patienten, die eine AKI entwickelten, stieg er bereits 4 Stunden postinterventionell auf einen Wert $> 0,85$ an und war damit den renalen Biomarkern Serumkreatinin und -Cystatin C, die bei den betroffenen Patienten erst 2 bzw. 3 Tage postinterventionell erhöht waren, überlegen. Auch die Hypothese, dass ein erhöhter RRI prädiktiv für eine erhöhte Mortalität bei TAVI Patienten sein könnte, bestätigten unsere Ergebnisse: Patienten mit einem postinterventionellen RRI $> 0,85$ zeigten eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 85 % während des Follow-ups verglichen mit Patienten mit Werten $\leq 0,85$ mit einer Rate von 12,5 %. Ebenfalls zeigte sich eine Korrelation des postinterventionellen RRI mit einer höhergradigen periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz, deren Auftreten ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einherging.

Unsere Untersuchung bestätigt, dass der renale Resistance Index in der Lage ist höhergradige hämodynamische Veränderungen, wie sie durch eine höhergradige postinterventionelle periprothetische Aortenklappeninsuffizienz auftreten, erkennen zu können. Er kann Hochrisikopatienten für eine AKI nach TAVI sehr früh detektieren und ist einem Anstieg der Serumkreatinin- und -Cystatin C-Konzentration zeitlich überlegen. Eine AKI nach TAVI sowie eine postinterventionelle periAI sind starke Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität nach TAVI. Er ermöglicht damit TAVI Patienten mit einer AKI ein adäquates, zeitnahes postinterventionelles Management sowie eine behandlungsbedürftige periAI festzustellen und könnte auf diese Weise dazu beitragen, die Überlebensrate nach TAVI entscheidend zu verbessern.

8. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1	Evaluierung einer schweren Aortenklappenstenose..... 10
Tab. 2	Indikationen für Aortenklappenersatz..... 14
Tab. 3	Klassifikation der akuten Nierenschädigung..... 20
Tab. 4	Pathogenese der akuten Nierenschädigung..... 23
Tab. 5	Akute Nierenschädigung nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation (TAVI)..... 24
Tab. 6	Der renale Resistance Index (RRI) als prädiktiver Wert..... 27
Tab. 7	Basischarakteristika..... 37
Tab. 8	Periprozedurale Charakteristika..... 39
Tab. 9	Unabhängige Prädiktoren..... 39
Tab. 10	Multivariate Regressionsanalyse..... 44
Tab. 11	Akute Nierenschädigung (AKI) und klinisches Ergebnis..... 47

9. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1.....	12
Abb. 2.....	18
Abb. 3.....	18
Abb. 4.....	33
Abb. 5.....	41
Abb. 6.....	42
Abb. 7.....	43
Abb. 8.....	46
Abb. 9.....	48
Abb. 10.....	49
Abb. 11.....	50
Abb. 12.....	51
Abb. 13.....	52
Abb. 14.....	53
Abb. 15.....	60
Abb. 16.....	64
Abb. 17.....	65
Abb. 18.....	67
Abb. 19.....	68

10. Vorabveröffentlichungen

Artikel in wissenschaftlichen Zeitungen

Sinning JM, Ghanem A, Steinhäuser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1141-1149

Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema SJ, Scheer AC, Hausen S, Sedaghat A, Ghanem A, Müller C, Grube E, Nickenig G, Werner N. Aortic regurgitation index defines severity of periprosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1134-1141

Sinning JM, Scheer, AC, Adenauer V, Hammerstingl C, Ghanem A, Schueler R, Müller C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2012; 33: 1459-1468

Sinning JM, Adenauer V*, Scheer AC, Lema Cachiguango SJ, Ghanem A, Hammerstingl C, Sedaghat A, Müller C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. Doppler-based renal resistance index for the detection of acute kidney injury and the non-invasive evaluation of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2013 (in Druck)

*geteilte Erstautorenschaft

Präsentationen auf Kongressen

Sinning JM, Ghanem A, Steinhäuser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. ACC Congress April 2011, New Orleans, USA. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: E1331

Sinning JM, Ghanem A, Adenauer V, Steinhäuser H, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. The value of Doppler-based renal arterial resistive index to predict acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. ACC Congress April 2011, New Orleans, USA. J Am Coll Cardiol 2011; 57: E1338

Sinning JM, Ghanem A, Adenauer V, Steinhäuser H, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. The influence of a systemic inflammatory response syndrome on prognosis after transcatheter aortic valve implantation. ACC Congress April 2011, New Orleans, USA. J Am Coll Cardiol 2011; 57: E1336

Sinning JM, Ghanem A, Adenauer V, Steinhäuser H, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. The influence of a systemic inflammatory response syndrome on prognosis after transcatheter aortic valve implantation. DGK Kongress April 2011, Mannheim. Clin Res Cardiol 2011; 100 (Suppl. 1): P429

Sinning JM, Ghanem A, Adenauer V, Steinhäuser H, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. The value of Doppler-based renal arterial resistive index to predict acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. DGK Kongress April 2011, Mannheim. Clin Res Cardiol 2011; 100 (Suppl 1): V1148

Sinning JM, Adenauer V, Steinhäuser H, Scheer AC, Ghanem A, Hammerstingl C, Grube E, Nickenig G, Werner N. The impact of periprosthetic aortic regurgitation on outcome after transcatheter aortic valve implantation. EuroPCR Congress Mai 2011, Paris. EuroIntervention 2011; 7 (Suppl. M): 227

Sinning JM, Steinhäuser H, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Grube E, Nickenig G, Werner N. The impact of preprocedural renal function on outcome after transcatheter aortic valve implantation. EuroPCR Congress Mai 2011, Paris

Sinning JM, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Grube E, Nickenig G, Werner N. The value of Doppler-based renal resistive index to predict acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. EuroPCR Congress Mai 2011, Paris

Sinning JM, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Grube E, Nickenig G, Werner N. The influence of a systemic inflammatory response syndrome on prognosis after transcatheter aortic valve implantation. EuroPCR Congress Mai 2011, Paris. EuroIntervention 2011; 7 (Suppl. M): 214

Sinning JM, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Grube E, Nickenig G, Werner N. The value of Doppler-based renal resistive index to predict acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. ESC Congress August 2011, Paris. Eur Heart J 2011; 32 (Suppl. 1): P4945

Sinning JM, Adenauer V, Scheer AC, Ghanem A, Hammerstingl C, Grube E, Nickenig G, Werner N. The influence of a systemic inflammatory response syndrome on prognosis after transcatheter aortic valve implantation. ESC Congress August 2011, Paris. Eur Heart J 2011; 32 (Suppl. 1): 936; Young Investigator Award Clinical Science, 1. Preis

Sinning JM, Adenauer V, Scheer AC, Hammerstingl C, Ghanem A, Grube E, Nickenig G, Werner N. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. AHA Congress November 2011, Orlando, FL. Circulation 2011; 124: A13839

Sinning JM, Adenauer V, Lema S, Hausen S, Sedaghat A, Ghanem A, Hammerstingl C, Grube E, Nickenig G, Werner N. The impact of periprosthetic aortic regurgitation on outcome after transcatheter aortic valve implantation. AHA Congress November 2011, Orlando, USA. Circulation 2011; 124: A12656

Sinning JM, Vasa-Nicotera M, Hammerstingl C, Chin D, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, Schueler R, Hausen S, Sedaghat A, Ghanem A, Müller C, Kovac J, Grube E, Nickenig G, Werner N. Aortic regurgitation index defines severity of periprosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. The Bonn-Leicester Experience. DGK Kongress April 2012, Mannheim. Clin Res Cardiol 2012; 101 (Suppl. 1): V1249

Sinning JM, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, Schueler R, Hausen S, Sedaghat A, Ghanem A, Müller C, Kovac J, Grube E, Nickenig G, Werner N. Aortic regurgitation index defines severity of periprosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after TAVI: a two-centre experience. EuroPCR Congress Mai 2012, Paris. EuroIntervention 2012; 8 (Suppl. N): 166

Sinning JM, Scheer AC, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Schueler R, Müller C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after TAVI. EuroPCR Congress Mai 2012, Paris

Sinning JM, Adenauer V, Scheer AC, Lema Cachiguango SJ, Sedaghat A, Ghanem A, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. The renal resistance index for the non-invasive assessment of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. DGK Kongress April 2013, Mannheim

Sinning JM, Adenauer V, Scheer AC, Lema Cachiguango SJ, Sedaghat A, Ghanem A, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. The renal Resistance Index for the non-invasive assessment of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. EuroPCR Congress Mai 2013, Paris

Sinning JM, Adenauer V, Scheer AC, Lema Cachiguango SJ, Sedaghat A, Ghanem A, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. The renal Resistance Index for the non-invasive assessment of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. ESC Congress September 2013, Amsterdam

11. Literaturverzeichnis

Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, Eggebrecht H, Senges J, Richardt G, for the German transcatheter aortic valve interventions registry investigators. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results of the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart* 2011; 97: 899-906

Anderson RP. First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 6-7

Aronson S, Boisvert D, Lapp W. Isolated systolic hypertension is associated with adverse outcomes from coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 1079-1084

Arreger F, Wenaweser P, Hellige GJ, Kadner A, Carrel T, Windecker S, Frey FJ. Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2175-2179

Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont É, De Larocheillère R, Doyle D, Masson JB, Gutiérrez MJ, Clavel MA, Bertrand OF, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010; 31: 865-874

Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993; 71: 322-327

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O`Gara PT, O`Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease – a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *Circulation* 2006; 114 : 84-231

- Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L.** Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2011; 107: 891-898
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loivat P, Landais PJ.** Acute renal failure in intensive care units – causes, outcomes, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 192-198
- Bruschi G, Fratto P, De Marco F, Oreglia J, Colombo P, Botta L, Cannata A, Moreo A, De Chiara B, Lullo F, Paino R, Martinelli L, Klugmann S.** The trans-subclavian retrograde approach for transcatheter aortic valve replacement: single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 911-915
- Bude RO, Rubin JM.** Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999; 211: 411-417
- Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J.** Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-348
- Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Larochelière R, Doyle D, Bergeron S, Baumgartner H, Burwash IG, Dumesnil JG, Mundigler G, Moss R, Kempny A, Bagur R, Bergler-Klein J, Gurvitch R, Mathieu P, Pibarot P.** Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation* 2010; 122: 1928-1936
- Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K.** Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158-1162
- Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Kronzon I.** The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2345-2347
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB.** Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006-3008

Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986; 1: 63-67

Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, Brochart L. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critical ill patients. *Intensive Care Med* 2011; 37: 68-76

Edwards Lifesciences LLC, 2012: Edwards SAPIEN XT Transkatheter-Herzklappengrößen.

<http://www.edwards.com/de/products/transcathetervalves/pages/sapienxtsizes.aspx>
(Zugriffsdatum: 04.01.2012)

Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, Hutter A, Opitz A, Hettich I, Kornek M, Ruge H, Brockmann G, Mazzitelli D, Lange R. Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2011; 161: 735-739

Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease – pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316-3326

Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1829-1835

Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Bootsfield A, Buellesfeld L, Iversen S. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 465-469

Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, Sauren B, Mohr FW, Walther T, Zickmann B, Iversen S, Felderhoff T, Cartier R, Bonan R. 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

Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 322-326

Heine GH, Reichart B, Ulrich C, Köhler H, Girndt M. Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 163-170

Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009; 119: 2444-2453

Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-248

Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-1243

Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005; 26: 2714-2720

Kahlert P, Erbel R, Eggebrecht H. Die kathetergeführte Aortenklappenimplantation. *Kardiologie up2date* 2009; 5: 311-329

Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 2012; 33: 2403-2418

Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C, for the Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62: 1855-1863

Kolh P, Kerzmann A, Lahaye L, Gerard P, Limet R. Cardiac surgery in octogenarians. *Eur Heart J* 2001; 22: 1235-1243

Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray PT. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008; 74: 1059-1069

Krumme B, Grotz W, Kirste G, Schollmeyer P, Rump LC. Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 813-816

Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417-430

Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707

Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel MA, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJ, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011; 32: 205-217

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PC, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, for the PARTNER Trial investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-1607

Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1553-1559

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470

Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-1494

Lewington A, Kanagasundaram S. Renal association clinical practice guidelines on acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2011; 118: 349-390

Liangos O, Wald R, O`Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 43-51

Lichtenstein SV, Cheung A, Ye Jian, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, Webb JG. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 2006; 114: 591-596

Liu KD, Chertow GM. Acute renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Hrsg. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th edition, USA: The McGraw-Hill Companies, 2008: 1753-1761

Loef BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, Stegeman CA. Immediate postoperative renal function in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 195-200

Medtronic, 2011: The CoreValve System.

<http://www.medtronic.com/corevalve/ous/system.html> (Zugriffsdatum: 16.10.2011)

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31

Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler IK, Paganini EP, Chertow GM. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66: 1613-1621

Monedero P, García-Fernández N, Pérez-Valdivieso JR, Vives M, Lavilla J. Acute kidney injury. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011; 58: 365-374

Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936

Nashef SAM, Roques F, Gauducheau E, Lemeshow F, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9-13

NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry participants. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation* 1991; 84: 2383-2397

Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O`Gara PT, O`Rourke RA, ShahPM. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 118: 887-896

Nuis RJ, Van Mieghem NM, Tzikas A, Piazza N, Otten AM, Cheng J, Van Domburg RT, Betjes M, Serruys PW, de Jaegere PP. Frequency, determinants, and prognostic effects of acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77: 881-889

- Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2141-2151
- Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 545-550
- O'Neill WW. Predictors of long-term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: report of the Mansfield Scientific Balloon Aortic Valvuloplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 193-198
- O'Gara P, Braunwald E. Valvular Heart Disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Hrsg. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th edition, USA: The McGraw-Hill Companies, 2008: 1472-1475
- Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow-up by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 69: 237-240
- Parolini C, Annalisa N, Emiliano S, Giarrizzo GF, Costanzi S, Splendiani G. Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology* 2009; 252: 888-896
- Pearce JD, Craven TE, Edwards MS, Corriere MA, Crutchley TA, Fleming SH, Hansen KJ. Associations between renal duplex parameters and adverse cardiovascular events in the elderly: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 281-290
- Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410-417
- Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 699-703
- Radermacher J. Resistive index: an ideal test for renovascular disease or ischaemic nephropathy? *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 232-233
- Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, Kurtz AB, Foy PM, McGlynn E, Canino C, Baltarowich OH, Pennell RG, Goldberg BB. Evaluation of renal transplant rejection by Duplex Doppler examination. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 759-762
- Robicsek F, Harbold NBJ, Daugherty HK, Cook JW, Selle JG, Hess PJ, Gallagher JJ. Balloon valvuloplasty in calcific aortic stenosis: a cause for caution and alarm. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 515-525

- Rodés-Cabau J, Delarochelière R, Dumont E. First-in-man transcatheter aortic valve implantation of a 20-mm edwards SAPIEN XT valve: One step forward for the treatment of patients with severe aortic stenosis and small aortic anulus. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79: 789-793
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-1539
- Rosengart TK, Feldman T, Borger MA, Vassiliades TA, Gillinov AM, Hoercher KJ, Vahanian A, Bonow RO, O'Neill W. Percutaneous and minimally invasive valve procedures – a scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia, council on clinical cardiology, functional genomics and translation biology interdisciplinary working group, and quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. *Circulation* 2008; 117: 1750-1767
- Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19-32
- Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38: 61-67
- Schueler R, Hammerstingl C, Sinning JM, Nickenig G, Omran H. Prognosis of octogenarians with severe aortic valve stenosis at high risk for cardiovascular surgery. *Heart* 2010; 96: 1831-1836
- Sinning JM, Ghanem A, Steinhäuser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1141-1149
- Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, Hausen S, Sedaghat A, Ghanem A, Müller C, Grube E, Nickenig G, Werner N. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012 a; 59: 1134-1141
- Sinning JM, Scheer, AC, Adenauer V, Hammerstingl C, Ghanem A, Schueler R, Müller C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2012 b; 33: 1459-1468

Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akim JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-2198

Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischaemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 1539-1549

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Acute renal failure in critical ill patients. *JAMA* 2005; 294: 813-818

Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2010; 31: 416-423

Vahanian A, Ottavio Alfieri, Andreotti F, Antunes MJ, Baro´n-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, DeBonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. The Joint Task Force on 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* 2012; 33: 2451-2496

Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 672-679

Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143-1150

Wald R, Liangos O, Perianayagam MC, Kolyada A, Herget-Rosenthal S, Mazer CD, Jaber BL. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1373-1379

Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006; 113: 842-850

Weir MR, Aronson S, Avery EG, Pollack CV. Acute kidney injury following cardiac surgery: role of perioperative blood pressure control. *Am J Nephrol* 2011; 33: 438-452

Wenaweser P, Windecker S, Gerckens U, Grube E, Meier B. Der perkutane Aortenklappenersatz. *Kardiovaskuläre Medizin* 2008; 11: 131-139

Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, Lim W. Acute kidney injury: controversies revisited. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 762634

Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senges J, on behalf of the German transcatheter aortic valve interventions registry investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 2011; 32: 198-204

12. Danksagung

Von ganzem Herzen bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Jan-Malte Sining für die hervorragende Betreuung während meiner praktischen Tätigkeit zur Erhebung der klinischen Daten, wie auch während der Erstellung dieser Arbeit. Ich habe sehr viel von ihm gelernt und er war ständig hilfsbereit.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Nikos Werner für die Überlassung des Themas, die Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit und dafür, dass ich in seiner Arbeitsgruppe mitarbeiten durfte.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Georg Nickenig bedanke ich mich für die Kooperation und die Möglichkeit der Arbeit an der Medizinischen Klinik II.

Auch ganz herzlich bedanke ich mich bei Martina Lennarz und Carina Zimmermann für die Bereitstellung der Studienzentrale, die nette Zusammenarbeit und die vielen Anregungen und Ratschläge.

Den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik II möchte ich für ihre Unterstützung danken, insbesondere dem Personal der medizinischen Intensivstation und Intermediate Care Unit.

Ganz besonders danke ich zu guter Letzt meiner Familie und meinem lieben Freund, die mich immer unterstützt haben, nicht nur während der Zeit meiner Doktorarbeit.