

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. S. Frantz

**„Der Einfluss des transvalvulären Flusses und Gradienten in Bezug auf die  
Pathophysiologie und das Outcome einer TAVI-Kohorte“**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Catharina Schwindenhammer  
aus Ludwigsburg  
August, 2016

**Referent:** Prof. Dr. med. Frank Weidemann

**Korreferent:** Prof. Dr. rer. nat. Kai Schuh

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:**

03.05.2018

Die Promovendin ist Ärztin.

**Widmung**

**Meinen lieben Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
1.1	AORTENKLAPPENSTENOSE	1
1.2	PATHOGENESE DER AS	3
1.3	LOW-GRADIENT AS	3
1.4	PROGNOSE	4
1.5	THERAPIE	5
1.5.1	MEDIKAMENTÖS	5
1.5.2	CHIRURGISCH	5
1.5.3	BALLONVALVULOPLASTIE	6
1.5.4	PERKUTANER KLAPPENERSATZ (TAVI)	7
1.5.4.1	KRITERIEN FÜR TAVI ZENTREN	9
1.5.4.2	INDIKATION	9
1.5.4.3	KONTRAINDIKATION	10
1.5.4.4	TRANSFEMORALER KLAPPENERSATZ	10
1.5.4.5	TRANSAPIKALE AORTENKLAPPENIMPLANTATION	12
1.6	THEMA UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	13
<b>2</b>	<b><u>PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN</u></b>	<b>15</b>
2.1	WAS IST ULTRASCHALL?	15
2.2	KONVENTIONELLE ECHOKARDIOGRAPHIE	16
2.2.1	M-MODE	16
2.2.2	ZWEIDIMENSIONALE ECHOKARDIOGRAPHIE	16
2.3	DAS DOPPLER PRINZIP	16
2.3.1	DER CONTINUOUS-WAVE DOPPLER (CW-DOPPLER)	18
2.3.2	DER PULSED-WAVE DOPPLER (PW-DOPPLER)	18
2.4	GEWEBEDOPPLER	18
2.4.1	MYOKARDGESCHWINDIGKEITEN	19
2.4.2	STRAIN	20
2.4.3	STRAIN RATE	21
<b>3</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>22</b>
3.1	STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV	22
3.2	ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	23
3.3	NYHA STADIENEINTEILUNG	24
3.4	6-MINUTEN GEHTEST (6-MGT)	24
3.5	EURO-SCORE	24
3.6	SOCIETY FOR THORACIC SURGERY (STS) RISIKOSCORE	25
3.7	STANDARD ECHOKARDIOGRAPHIE	25
3.7.1	MORPHOLOGISCHE PARAMETER DES LINKEN VENTRIKELS	25
3.7.2	SYSTOLISCHE FUNKTIONSPARAMETER	26
3.7.3	DIASTOLISCHE FUNKTIONSPARAMETER	27
3.7.4	PARAMETER ZUR QUANTIFIZIERUNG DER AS	28
3.7.5	RECHTSVENTRIKULÄRE PARAMETER	29
3.7.6	SPECKLE-TRACKING	29
3.8	TRANSÖSOPHAGEALE ECHOKARDIOGRAPHIE	31
3.9	HERZKATHETER	31
3.10	MRT	33
3.11	MESSUNG KARDIALER BIOMARKER	33
3.12	DATENANALYSE	34
3.13	ECHOKARDIOGRAPHISCHE GRUPPENEINTEILUNG	35

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND BASELINE-DATENERFASSUNG	36
4.2	AUSWERTUNG HERZKATHETER DATEN	38
4.3	AUSWERTUNG ECHOKARDIOGRAPHISCHER DATEN	39
4.4	ANALYSE DER VERÄNDERUNG ECHOKARDIOGRAPHISCHER PARAMETER	42
4.5	AUSWERTUNG DER MRT DATEN	45
4.6	AUSWERTUNG KLINISCHER PARAMETER	46
4.6.1	6-MINUTEN GEHTEST (6-MGT)	46
4.6.2	NYHA KLASSIFIKATION	47
4.7	MORBIDITÄT UND MORTALITÄT	48
4.7.1	KARDIALE EREIGNISSE	50
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>51</b>
5.1	ECHOKARDIOGRAPHISCHE ERGEBNISSE DES GESAMTKOLLEKTIVS	53
5.2	HIGH-FLOW / HIGH-GRADIENT AS	54
5.3	LOW-FLOW / HIGH-GRADIENT AS	54
5.4	HIGH-FLOW/ LOW-GRADIENT AS	55
5.5	LOW-FLOW / LOW-GRADIENT AS	55
5.6	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)	56
5.7	MORBIDITÄT UND MORTALITÄT NACH TAVI	57
5.8	KLINISCHE VERÄNDERUNG NACH TAVI	59
5.8.1	ERGEBNISSE DES 6-MINUTEN GEHTEST (6-MGT)	59
5.8.2	ERGEBNISSE DES NYHA STADIUMS	60
5.9	LIMITATION	60
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>64</b>
<b>9</b>	<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>65</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>67</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG</b>	<b>74</b>
11.1	DANKSAGUNG	74

# 1 Einleitung

## 1.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste Herzklappenerkrankung in Europa und Nordamerika.[1] Man unterscheidet eine kongenitale Form, zu der auch die bikuspidale Klappenanlage zählt, die meist jüngere Patienten zwischen 15 und 65 Jahren betrifft und eine erworbenen Form.[2] Letztere entsteht meist durch einen kalzifizierenden Prozess und betrifft 2-7% der Bevölkerung über 65 Jahre.[1] Eine rheumatische Genese der AS ist durch die Verfügbarkeit von Antibiotika hierzulande selten geworden. Entgegen früherer Annahmen es handle sich bei der Verkalkung um ein unaufhaltbares, passives Geschehen ist zur heutigen Zeit bewiesen, dass Entwicklung und Fortschreiten der Erkrankung auf aktiven Prozessen beruht.[3] Abbildung 1-1 fasst diese Abläufe auf histologischer sowie anatomischer Ebene zusammen. Das Spektrum reicht von einer leichten Klappenverdickung ohne Obstruktion des Blutflusses bis hin zur hochgradigen Verkalkung mit Verlust der Klappensegelfunktion oder bereits einer Klappenstenose.[4]

Die Aortensklerose als Vorläufer der AS manifestiert sich in circa 25% der Menschen im Alter von 65 bis 74 Jahren sowie in 48% der Menschen über 84 Jahren.[5] Der Pathogenese der Arteriosklerose ähnelnd, spielen eine Vielzahl von Mechanismen wie Entzündung, Lipidablagerung, dystrophe Verkalkung, Verknöcherung, Plättchenaggregation und endotheliale Dysfunktion eine Rolle.[3] Eingewanderte Lipoproteine werden oxidativ modifiziert und stimulieren einen inflammatorischen Prozess mit der Folge einer Verkalkung bis hin zur Bildung von Lamellenknochen.[3] Analog zur Entwicklung der Arteriosklerose konnten bezüglich der AS korrespondierende Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinabusus identifiziert werden.[3] Weiterhin eruierten Briand et al. einen ungünstigen Einfluss des metabolischen Syndroms auf die Progression und das Outcome einer bestehenden AS.[6]

In jüngster Zeit beschäftigten sich Studien mit der Erforschung einer genetischen Disposition zur Ausbildung einer AS.

Dabei wurde ein Zusammenhang der Erkrankung mit bestimmten Regionen auf dem Chromosom 16q22.1-q22.3 postuliert und darüber hinaus eine Prädisposition durch

einen genetischen Polymorphismus des Lipoprotein A Gens angenommen.[7]  
 Untersuchungen zeigen, dass eine lebenslange Erhöhung der Lipoprotein A Werte mit einer deutlich gesteigerten Prävalenz der Aortenklappenkalzifizierung im Erwachsenenalter einhergeht.[8]

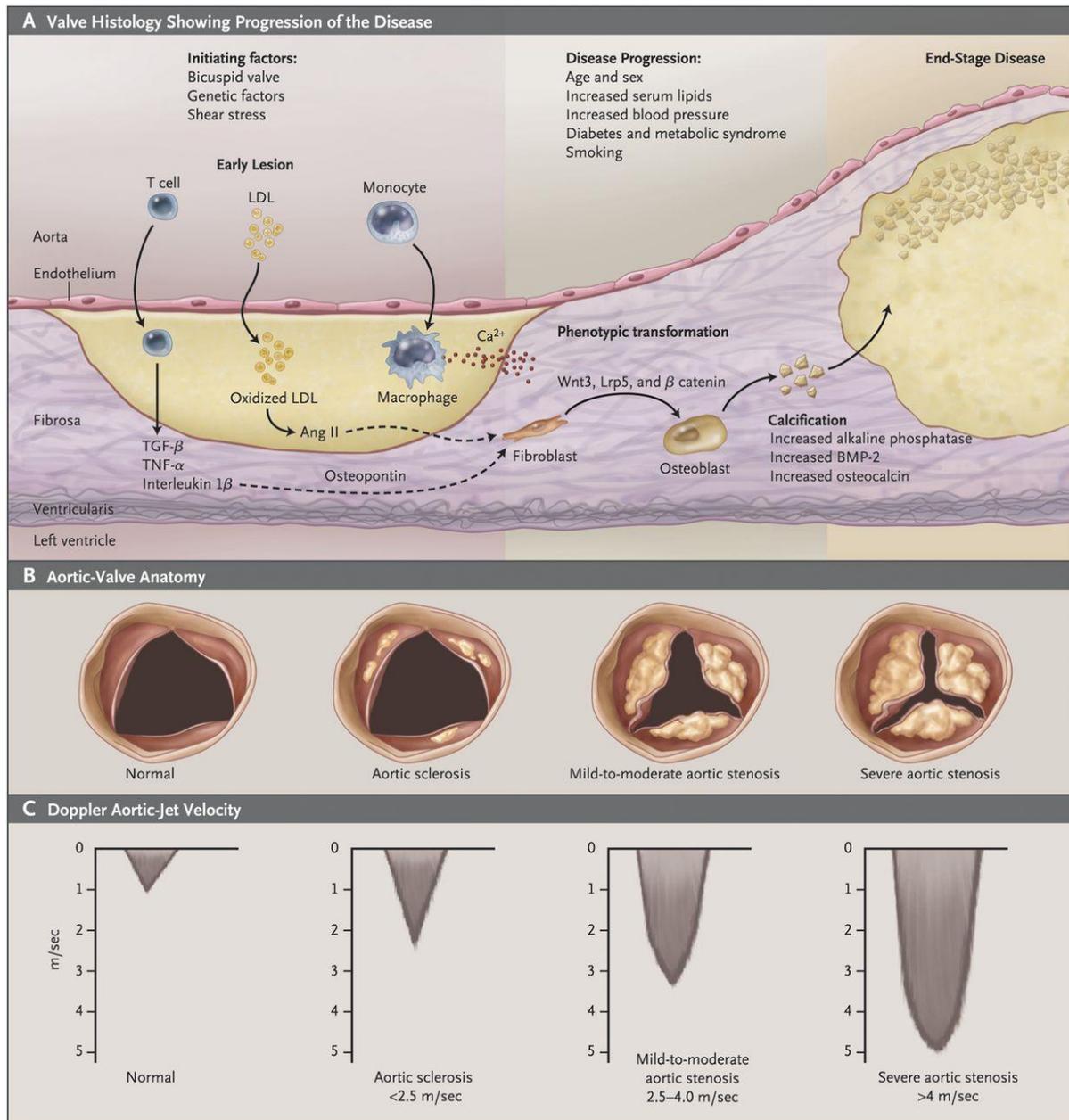


Abbildung 1-1 Histopathologie der AS (4)

## 1.2 Pathogenese der AS

Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe beträgt 3-4cm<sup>2</sup>. Durch eine Einengung des Lumens kommt es zu einem erhöhten Strömungswiderstand über der Aortenklappe. Durch den hohen Druck im Ventrikel und dem niedrigen Druck in der Aorta entsteht ein Druckgefälle. Die linke Kammer muss mit einem erhöhten Druck gegen diesen Widerstand arbeiten, um das Herzminutenvolumen und die Myokardperfusion aufrecht zu erhalten.[9]

Um die Wandspannung konstant zu halten, reagiert der linke Ventrikel (LV) gemäß des La-Place Gesetzes mit der Ausbildung einer konzentrischen Hypertrophie.[10] Diese Kompensation findet im Geschlechtervergleich bei Frauen deutlich häufiger statt (81% vs. 54%).[10] Ein weiterer Umbauprozess betrifft die myokardiale, extrazelluläre Matrix und führt zu myokardialer Fibrose, einer reduzierten ventrikulären Compliance und einer diastolischen Dysfunktion.[11]

Der linksventrikuläre Füllungsdruck erhöht sich konsekutiv und erfordert eine verstärkte Vorhofkontraktion.[12] In einem fortgeschrittenen Stadium kann der hypertrophierte Ventrikel die Druckbelastung nicht mehr kompensieren. Eine linksventrikuläre Dilatation und eine Abnahme der systolischen Funktion ist die Folge. Man spricht von einer dekompensierten Linksherzinsuffizienz.[13] Diese Veränderungen können lange Zeit symptomlos bleiben. Erst wenn die Klappenöffnungsfläche weiter auf etwa ein Drittel ihres ursprünglichen Lumens sinkt, kommt es insbesondere bei Belastung zu Symptomen wie Schwindel, Angina Pectoris, Belastungsdyspnoe und kardialen Synkopen.[12]

## 1.3 Low-Gradient AS

Eine Untergruppe der hochgradigen AS stellt die sogenannte Low-Gradient Stenose dar. Sie ist durch eine eingeschränkte Klappenöffnungsfläche (<1cm<sup>2</sup>) und einen niedrigen transvalvulären Gradienten (<40mmHG) charakterisiert.

Zur genauen Differenzierung wird das Flussprofil in die Betrachtung miteinbezogen. Die Low-Flow/Low-Gradient (LF/LG) AS mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF) tritt in 5-15% aller AS auf. Sie ist durch eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und Dilatation des LV aufgrund einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung oder eines Afterload Mismatches gekennzeichnet.[14]

Dabei ist der linke Ventrikel nicht in der Lage einen hohen Gradienten bzw. Fluss über der verengten Klappe aufzubauen.[15]

Demgegenüber steht mit einem Vorkommen von 10-25% aller AS die sogenannte „paradoxe LF/LG Stenose“ mit erhaltener linksventrikulärer Funktion.[14] Häufig handelt es sich bei dieser Entität um weibliche Patienten mit ausgeprägter LV-Hypertrophie und relativ kleinem LV-Cavum.[16]

Eine wichtige diagnostische Herausforderung der LF/LG Patientengruppe mit reduzierter EF besteht in der Unterscheidung einer „wahren“ hochgradigen AS mit reduzierter LV-Globalfunktion und konsekutiv erniedrigtem Schlagvolumen, von einer sogenannten Pseudoaortenstenose. Letztere zeigt eine AÖF (Aortenklappenöffnungsfläche) unter  $1\text{cm}^2$ , welche nicht auf eine Degeneration der Klappe, sondern auf einen erniedrigten transvalvulären Fluss bei reduzierter LV-Globalfunktion zurückzuführen ist.[16] Diese Abgrenzung ist zur weiteren Therapieentscheidung unabdingbar. Während Patienten mit einer „wahren“ AS von einem zeitnahen Aortenklappenersatz (AKE) profitieren, wird Patienten mit einer Pseudostenose zu einem konservativen medikamentösen Therapiekonzept geraten.[16]

#### **1.4 Prognose**

Eine hämodynamisch relevante AS kann über viele Jahre hinweg symptomlos bleiben und hat in diesem Stadium eine gute Prognose. Im Jahre 1968 publizierten Ross und Braunwald eine Überlebenskurve von Patienten mit hochgradiger AS rheumatischer Genese.[17] Betrachtet man Abbildung 1-2 wird deutlich, dass die Überlebenskurve nach Ablauf einer latenten Phase mit dem Auftreten von Leitsymptomen drastisch abfällt.[18] Dabei erreichten männliche Probanden im Durchschnitt ein Lebensalter von 62-63 Jahren. Der Zeitpunkt bis zum Auftreten von Symptomen bewegte sich zwischen 1,5 und 5 Jahren.[18]

Ab diesem Zeitpunkt lag die durchschnittliche Lebenserwartung nur noch bei 2-3 Jahren mit einem hohen Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden.[13, 19] Derzeit ist ein Großteil der Patienten mit der Indikation zur Aortenklappenimplantation weit über 80 Jahre alt. Durch die demographische Entwicklung zwischen 1968 und 2008 ergibt sich eine Zunahme des Alters um 20 Jahre, sodass eine Modifikation der Überlebenskurve notwendig ist.[18]

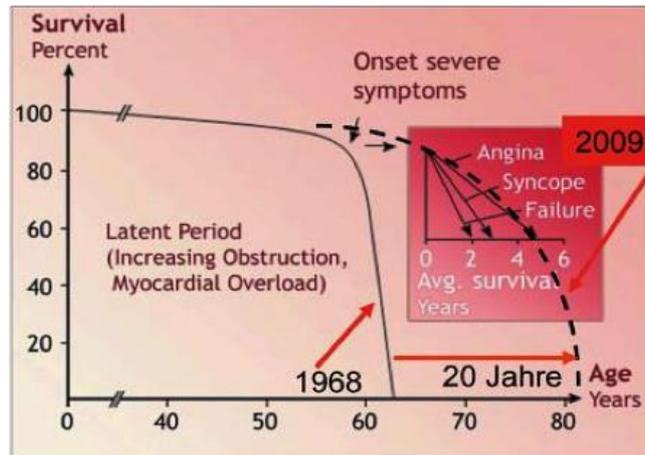


Abbildung 1-2 modifizierte Überlebenskurve

## 1.5 Therapie

### 1.5.1 Medikamentös

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine medikamentöse Therapie, die das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten kann.

Da der Prozess der Klappenkalzifizierung Parallelen zur Pathogenese der Arteriosklerose aufzeigt, ist eine Therapie mit Statinen Gegenstand der Diskussion. Randomisierte Studien konnten jedoch durchweg keinen Benefit der Statintherapie auf die Progression der Erkrankung nachweisen.[20-22] Patienten, die gleichzeitig an einer Hyperlipidämie leiden, können jedoch von einer Einnahme von Statinen profitieren.[3] Eine begleitende Hypertonie sollte leitliniengerechnet behandelt werden. Zu beachten ist dabei eine vorsichtige, schrittweise Anpassung der Dosierung unter klinischem Monitoring.[23] Bei Auftreten von Symptomen wird eine frühe chirurgische Intervention als einzige erfolgsversprechende Therapiemaßnahme erforderlich.

### 1.5.2 Chirurgisch

Bereits seit Jahrzehnten stellt der chirurgische Aortenklappenersatz ein etabliertes Verfahren zur Therapie der symptomatischen AS dar und wird weltweit als Gold-Standard angesehen. Nahezu 12.000 Patienten unterziehen sich jährlich in Deutschland diesem Eingriff.[24] Die aktuellen Empfehlungen der American Heart Association (AHA) zu einem chirurgischen Aortenklappenersatz beziehen sich auf das Vorhandensein einer schweren AS mit einem hohen Gradienten über 40mmHg und einer Durchflussgeschwindigkeit über 4m/s.

Eine Klasse 1 Indikation gilt für Patienten mit Symptomen in Ruhe oder bei Belastung, aber auch für asymptomatische Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Weiterhin wird Patienten, die sich aufgrund einer anderen Indikation einem chirurgischen Eingriff am Herzen unterziehen müssen, zur Intervention geraten.[23] Bei dem Eingriff werden zunächst die verkalkten, nativen Klappensegel reseziert, um anschließend unter Sicht eine mechanische oder biologische Klappe einzusetzen.[7] Die richtige Wahl der Klappe sollte individuell auf die Bedürfnisse des Patienten und dessen Risikoprofil abgestimmt werden.[23] Die operative Mortalität schwankt zwischen 1-3% bei unter 70-jährigen und 3-5% bei älteren Patienten. Dabei spielt das individuelle Risiko durch Alter, Komorbiditäten und begleitend durchgeführte Prozeduren eine wichtige Rolle.[7] 30% der Patienten mit der Indikation zum Klappenersatz werden aufgrund eines zu hohen operativen Risikos abgelehnt. Diese Erkenntnis lenkt den Blick auf die neuen perkutanen, kathetergestützten Verfahren.[25]

### **1.5.3 Ballonvalvuloplastie**

Die perkutane Ballonvalvuloplastie zur Therapie der erworbenen AS wurde erstmalig von Cribier et al. im Jahr 1986 beschrieben.[26] Zuvor wurde dieses Verfahren bereits erfolgreich zur Therapie von Strikturen der Aorta, Mitral- und Pulmonalklappenstenosen sowie bei kongenitalen AS eingesetzt.[26]

Hierbei wird die stenosierte Aortenklappe mit Hilfe eines von peripher eingeführten Ballonkatheters aufgedehnt. Dies führt zu einer Vergrößerung der Aortenklappenöffnungsfläche, einer Verbesserung der Hämodynamik und einer Linderung der Symptome. Nach initialem Erfolg zeigten Langzeitergebnisse jedoch eine hohe Rate an periprozeduralen Komplikationen sowie eine beträchtliche Restenosierung im Zeitraum von 6-12 Monaten nach Intervention.[27, 28] Heute ist die Ballonvalvuloplastie vor allem eine überbrückende Maßnahme für hämodynamisch instabile Patienten bis eine definitive, chirurgische oder kathetergestützte Versorgung möglich ist.[1]

#### 1.5.4 Perkutaner Klappenersatz (TAVI)

Mit der Entwicklung der perkutanen Herzklappen begann eine neue Ära in der Therapie der AS. Im Jahr 2000 implantierte der Kinderkardiologie Prof. Dr. Bonhoeffer die erste Transkatheter-Herzklappe, eine Pulmonalklappe, bei einem 12-jährigen Jungen.[29] Diese Innovation griff Cribier auf und führte 2 Jahre später die erste Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) über einen antegraden septalen Zugang bei einem 57-jährigen Patienten durch.[30] Bald darauf etablierte sich der retrograde Zugangsweg.[31] Bis zum heutigen Tag hat sich dieses Verfahren stets weiterentwickelt und gilt als Therapie der Wahl bei älteren, inoperablen Patienten sowie als Therapiealternative zum chirurgischen AKE für Patienten mit hohem Risiko. Die PARTNER-Studie, eine randomisierte prospektive Studie, evaluierte dieses Verfahren für Hochrisikopatienten mit schwerer AS. Dabei wurden Patienten in zwei Kohorten aufgeteilt. In Kohorte A wurden operable Patienten randomisiert mit dem TAVI Verfahren oder einem konventionellen Aortenklappenersatz (AKE) behandelt. In Kohorte B unterzogen sich Patienten, die als nicht-operabel eingestuft wurden, entweder einer von transfemoral durchgeführten TAVI oder einer medikamentösen Therapie. Die Ergebnisse bestätigten eine Überlegenheit des TAVI-Verfahrens gegenüber der Standardtherapie bei nicht operationsfähigen Patienten, gemessen an der Gesamtmortalität und der Rehospitalisierungsrate nach einem Jahr. Bei Hochrisikopatienten zeigte sich in der TAVI-Kohorte im Vergleich zur AKE-Population keine erhöhte Sterblichkeit nach einem Jahr.[32] Beim kathetergestützten Aortenklappenersatz wird die native Klappe funktionell durch eine an einem Katheter haftende, bioprothetische Klappe ersetzt, die entweder durch die Femoralarterie (transfemoral) oder über die Herzspitze (transapikal) eingebracht wird.[33] Hierfür existieren in Deutschland derzeit mehrere Klappensysteme von denen die zwei gebräuchlichsten nachfolgend vorgestellt werden.

Das Core Valve System (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) besteht aus einem selbstexpandierenden Nitinolgerüst, in dem eine Bioprothese aus Schweineperikard fixiert ist. Über eine 18-French (F) Schleuse kann die Klappe retrograd auf transfemoralem Wege über die erkrankte Aortenklappe implantiert werden. Für den transapikalen Zugangsweg ist dieses System nicht geeignet. Die Edwards Sapien Prothese (Edwards Lifesciences, Irvine, California) besteht aus einem Cobalt-Chrom-Stent, mit einer integrierten Bioprothese aus Rinderperikard. Über eine 16-18

F-Schleuse wird die Klappe retrograd transfemoral in Aortenposition gebracht und anschließend durch Ballonexpansion unter hochfrequenter ventrikulärer Stimulation implantiert.

In Europa ist die Edwards-Sapien Prothese in 3 verschiedenen Größen erhältlich (23mm, 26mm und 29mm). Eine Positionierung der Klappe von transapikal ist ebenfalls möglich.

Beide Klappensysteme erhielten im Jahr 2007 die CE-Zertifizierung. Im direkten Vergleich der beiden Klappensysteme zeigten sich gleichermaßen gute Ergebnisse im Hinblick auf periprozeduralen Erfolg, Kurz- und Langzeitüberleben und Komplikationen.[34, 35] Die Innovation der perkutanen Herzklappen schreitet stetig voran, mit dem Ziel einer Repositionierbarkeit der Klappe, einer exakteren Positionierung und einer damit verbundenen Reduktion von paravalvulären Leckagen.[36, 37] Eine Vielzahl von Transkatheter-Herzklappen der neuen Generation wurden bereits vorgestellt oder befinden sich in klinischer Erprobung.



Abbildung 1-3 li: Medtronic CoreValve; re: Edwards Sapien XT Drauf- und Seitenansicht  
Quelle: [www.medtronic.com](http://www.medtronic.com), [www.edwards.de](http://www.edwards.de)

#### 1.5.4.1 Kriterien für TAVI Zentren

Um eine TAVI an einem Ort durchführen zu können, gilt es hohen Anforderungen personeller, struktureller, technischer und organisatorischer Art zu entsprechen. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie formulierte in einem kürzlich erschienenen Positionspapier einheitliche Qualitätsstandards zur Durchführung einer TAVI.[38] Der Eingriff wird von einem sogenannten „Herz-Team“ vorgenommen. Dieses multidisziplinäre Team besteht aus Kardiologen und Herzchirurgen, Anästhesiologen, einem Intensivmediziner sowie geschultem Assistenzpersonal.



Abbildung 1-4 Hybrid-Operationssaal im ZOM, Universitätsklinikum Würzburg

Der optimale Ort für die Durchführung des Eingriffs ist ein Hybrid-Operationssaal. Dieser Raum besitzt modernste technische Ausstattung, ein flexibel bewegliches Tischsystem sowie eine Hochleistungs-Angiographie-Anlage für optimale Bildgebung des Herzens und der herznahen Gefäße. Im Fall einer Komplikation können vor Ort umgehend konventionelle chirurgische Maßnahmen eingeleitet werden.

#### 1.5.4.2 Indikation

Gemäß den aktuellen Leitlinien kommt eine TAVI für Patienten mit hochgradiger, symptomatischer AS in Betracht, die aufgrund ihres Risikoprofils einem konventionellen AKE nicht zugänglich sind.

Diese Indikationsstellung sollte immer von einem interdisziplinären Herz-Team in gemeinsamer Entscheidungsfindung mit dem Patienten getroffen werden. Eine TAVI ist für Patienten geeignet, die eine Lebenserwartung von über einem Jahr haben und

davon ausgegangen werden kann, dass der Eingriff mit einer Erhöhung der Lebensqualität einhergeht. Bei Patienten, die grundsätzlich für einen chirurgischen AKE geeignet sind, kann nach sorgfältiger Prüfung des individuellen Risikoprofils und der anatomischen Gegebenheiten ebenfalls eine TAVI erwogen werden. Grundsätzlich sollte am Eingriffsort eine Herzchirurgie stationiert sein.[1]

### 1.5.4.3 Kontraindikation

Absolute contraindications
Absence of a 'heart team' and no cardiac surgery on the site
Appropriateness of TAVI, as an alternative to AVR, not confirmed by a 'heart team'
Clinical
Estimated life expectancy <1 year
Improvement of quality of life by TAVI unlikely because of comorbidities
Severe primary associated disease of other valves with major contribution to the patient's symptoms, that can be treated only by surgery
Anatomical
Inadequate annulus size (<18 mm, >29 mm <sup>2</sup> )
Thrombus in the left ventricle
Active endocarditis
Elevated risk of coronary ostium obstruction (asymmetric valve calcification, short distance between annulus and coronary ostium, small aortic sinuses)
Plaques with mobile thrombi in the ascending aorta, or arch
For transfemoral/subclavian approach: inadequate vascular access (vessel size, calcification, tortuosity)
Relative contraindications
Bicuspid or non-calcified valves
Untreated coronary artery disease requiring revascularization
Haemodynamic instability
LVEF <20%
For transapical approach: severe pulmonary disease, LV apex not accessible

Abbildung 1-5 Kontraindikation für eine TAVI [1]

### 1.5.4.4 Transfemorale Klappenersatz

Die Durchführung des transfemorale Aortenklappenersatzes ist in Vollnarkose oder in Lokalanästhesie möglich. Der Eingriff erfolgt unter Antikoagulation mit Heparin. Die ACT-Zeit (aktivierte Gerinnungszeit) als Kontrollparameter der Heparinwirkung soll dabei >250s betragen. Welche Seite als Zugangsweg gewählt wird, obliegt der präinterventionellen Diagnostik. Zu den absoluten Kontraindikationen für einen transfemorale Zugangsweg gehören ein zu kleiner Gefäßdiameter, Kalzifizierungen und Gefäßschlängelungen.[1] Kontralateral des späteren Zugangsweges wird sowohl ein arterieller als auch ein venöser Zugang geschaffen. Über eine Schleuse (6-F) in der A. femoralis communis wird ein Pigtail-Katheter, der als Angiographiekatheter fungiert, in der Aorta descendens positioniert. Über die Punktion der V. femoralis wird über eine weitere Schleuse (7-F) ein passagerer Schrittmacher in den rechtsventrikulären Apex eingeschwenkt. Dieser dient zu einem späteren Zeitpunkt

der schnellen Schrittmacherstimulation (rapid right ventricular pacing).[18, 39] Weiterhin wird von Seiten des Anästhesiepersonals ein hämodynamisches Monitoring sichergestellt. Auf der Zugangsseite wird die A. femoralis communis oberhalb der Femoralbifurkation punktiert und eine 8-F-Schleuse eingeführt. Der Einsatz eines Proglide-Systems dient dem späteren Verschluss der Femoralarterie. Nun wird über eine 14 bzw. 16-F-Schleuse ein AL-1 Führungskatheter und ein gerader Draht zur retrograden Passage der Aortenklappe eingeführt. Über den Draht wird ein Pigtail-Katheter eingewechselt und eine simultane Druckmessung durchgeführt (Linker Ventrikel/Aorta). In einem nächsten Schritt wird ein steifer, langer Draht, ein sogenannter Amplatz- Katheter, im linksventrikulären Apex platziert. Daraufhin wird unter Rapid Pacing eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt, um die körpereigene erkrankte Klappe systematisch aufzuweiten. Anschließend wird ein steuerbarer Führungskatheter mit einem Ballonkatheter, auf dem die zusammengefaltete künstliche Klappe fixiert ist, bis zur nativen Klappe vorgeschoben.

Um einer Klappendislokation vorzubeugen erfolgt die Implantation einer ballonexpandierenden Klappe unter Rapid Pacing. Dabei wird das Schlagvolumen kurzfristig durch schnelle rechtsventrikuläre Stimulation herabgesetzt und eine Blutdrucksenkung <40mmHG angestrebt. Eine zusätzliche Kontrolle des Implantationsvorgangs sowie der Prothesenfunktion mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) hat sich als günstig erwiesen.[18] Nach Entfaltung der Klappe durch Aufdehnung des Ballons wird das im Ballon enthaltene Wasser zügig entleert und in die aufsteigende Aorta zurückgezogen. Nach Entfernung der Katheter wird die Intervention mit einer finalen angiographischen Kontrolle abgeschlossen und das Zugangsgefäß verschlossen.[18] Einige medizinische Zentren, darunter das Herzzentrum München, evaluierten in der Vergangenheit eine TAVI über die A. subclavia als alternativen Zugangsweg zum transfemorale Vorgehen. In einer Studie von Muensterer et al., in der 341 Patienten eine CoreValve-Prothese über einen transaxillären Zugang erhielten, zeigten sich bezüglich des Outcomes vergleichbar gute Ergebnisse.[40] Eine Anwendung dieses Verfahrens, als Alternative bei Kontraindikation für eine transfemorale Intervention, wird diskutiert.[40, 41]

#### **1.5.4.5 Transapikale Aortenklappenimplantation**

Bei diesem 2005 erstmals durchgeführten Verfahren wird ein direkter Zugang zur Aortenklappe über die Herzspitze geschaffen. Nach Narkoseeinleitung und fachgerechter Lagerung wird eine anterolaterale Thorakotomie in Höhe des 5. oder 6. Intercostalraumes durchgeführt. Die nächsten Schritte bestehen in der Präparation des linksventrikulären Apex, der Eröffnung des Perikards und dem Aufnähen einer epimyokardialen Schrittmacherelektrode für das spätere Rapid Pacing.

Vier sogenannte U-Nähte werden im Apex fixiert und vereinfachen den Ventrikelverschluss am Ende der Prozedur. Über eine Punktion des linken Ventrikels wird die native Klappe antegrad passiert. Analog zum transfemoralem Vorgehen wird eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt. Anschließend wird über eine 26-F-Schleuse die gecrimpte Stentprothese im Aortenklappenannulus platziert und freigesetzt. Zur Auswahl der korrekten Implantationsebene dient die Aortographie, eine in der A. femoralis platzierte Schleuse und eine parallel durchgeführte TEE-Untersuchung.[18, 42]

Erste klinische Studien evaluierten dieses Verfahrens zur Therapie von Hochrisikopatienten und anschließende Follow-Up Untersuchungen ergaben gute Resultate.[42, 43]

Die Entscheidung zwischen einer transapikalen oder transfemoralem TAVI sollte für jeden Patienten individuell diskutiert werden. Durch die transapikale, antegrade Implantation besteht nur ein minimaler Kontakt zur aufsteigenden Aorta und dem Aortenbogen mit positiver Auswirkung auf das Embolierisiko. Ein weiterer Vorteil besteht in der präziseren Positionierung der Klappe im Bereich des verkalkten Aortenannulus. Nicht zuletzt können auch Patienten mit schweren peripheren Gefäßerkrankungen auf diesem Weg eine TAVI erhalten.[44]

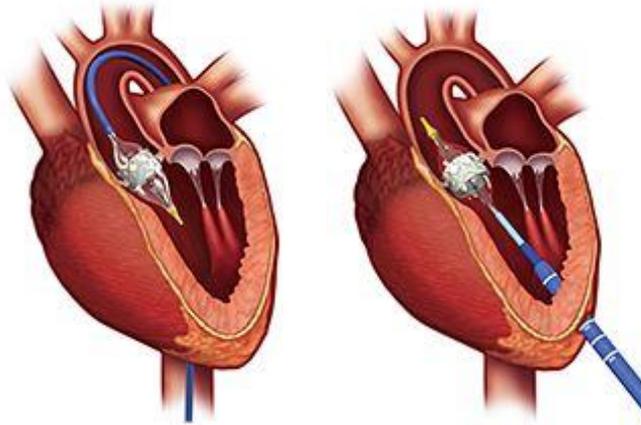


Abbildung 1-6 li: Transfemorale Aortenklappenersatz; re: Transapikale Aortenklappenersatz  
 Quelle: <http://www.edwards.com/de/Procedures/aorticstenosis/Pages/options.aspx>

## 1.6 Thema und Fragestellung der Arbeit

Der kathetergestützte Aortenklappenersatz stellt heute eine der revolutionärsten Innovationen der Kardiologie dar und gilt als Therapieoption für Hochrisikopatienten mit schwerer AS.[33] Für eine exakte Diagnose und Therapieplanung ist ein sorgfältiges, präinterventionelles Screening unabdingbar.

Eine besondere diagnostische Herausforderung stellt dabei das Erkennen von Low-Gradient Stenosen mit erhaltener oder reduzierter EF dar. Die Patienten in dieser Studienkohorte sind gewöhnlich über 80 Jahre alt und haben weitere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen. Es ist noch nicht systematisch erforscht, wie hoch die Prävalenz einer Low-Gradient AS in einer für eine TAVI vorgesehenen Kohorte ist und welche pathophysiologischen Mechanismen dabei eine Rolle spielen. Weiterhin ist unklar, wie hoch in dieser Gruppe die mit dem Eingriff assoziierte Mortalität ist und wie das Langzeit-Outcome ausfällt. Diese Forschungsarbeit basiert auf einer echokardiographischen Einteilung der Studienpopulation gemäß des transvalvulären Flusses und Gradienten in vier Gruppen. Ziel ist es Bezug auf die Verteilung der Patienten in den verschiedenen Gruppen zu nehmen und damit verbunden das klinische Outcome gezielt zu analysieren. Es ist bekannt, dass die Low-Gradient AS mit einer erheblichen longitudinalen Funktionseinschränkung des LV einhergeht und häufig mit Myokardfibrose assoziiert ist.[16] Ob und inwiefern sich Fibroseareale in einer TAVI-Kohorte im Verlauf verändern, soll in der vorliegenden Studie geprüft werden.

Aus den aufgeführten Überlegungen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Prävalenz der Low-Gradient AS in unserer TAVI-Kohorte?
2. Wie wirken sich unterschiedliche transvalvuläre Gradienten auf das postinterventionelle Outcome der Patienten aus?
3. Welche Ergebnisse liefert die erneute Datenerhebung nach einem Jahr in Bezug auf das klinische Outcome?
4. Welche Auswirkungen hat diese Physiologie auf die Struktur des Myokards und die Herzfunktion? Inwiefern kommt es zur Bildung von myokardialer Ersatzfibrose?

## 2 Physikalische Grundlagen

### 2.1 Was ist Ultraschall?

Ultraschallwellen sind definitionsgemäß hochfrequente Schallwellen von über 20kHz. Diese liegen oberhalb der Wahrnehmungsgrenze des menschlichen Gehörs.[45-47] Trifft eine Ultraschallwelle auf ein Medium, verschieben sich die Partikel des Mediums parallel zur Ausbreitungsrichtung. Es entsteht eine longitudinale Welle.[48] Die Ausbreitungsgeschwindigkeit ergibt sich durch das Produkt der Wellenlänge und der Frequenz.

$$c = f \cdot \lambda$$

$c$  = Schallgeschwindigkeit (m/s)

$f$  = Frequenz (1/s)

$\lambda$  = Wellenlänge (m)

Die Anzahl der Wellen pro Zeiteinheit ergibt die Frequenz, welche in Hertz (Hz) angegeben wird. Ein Herz entspricht dabei einer Schwingung pro Sekunde. Die Schwingungsdauer (T) verhält sich umgekehrt proportional zur Frequenz.

Trifft nun eine Schallwelle auf eine Grenzfläche von Medien unterschiedlicher Impedanz, stehen drei Phänomene im Vordergrund: Reflexion, Brechung und Streuung.[47]

Ist ein Objekt deutlich größer als die Wellenlänge des Schalls, entsteht an dieser Stelle eine Reflexion. Dies bedeutet, dass ein Teil der Energie des Schallstrahls zurück zur Schallquelle geworfen wird. Der Einfallswinkel entspricht in diesem Fall dem Ausfallswinkel. Je unterschiedlicher die Impedanz, desto höher ist die zurückgeworfene Energie. Ein weiterer Teil der ausgesandten Ultraschallenergie wird an der Grenzfläche gebrochen und erfährt eine Richtungsänderung. Bei kleinen Reflektoren oder bei Gewebeinhomogenitäten, wie einer rauen Oberfläche, kann eine Streuung der Energie in alle Richtungen auftreten.[50]

Um elektrische in mechanische Energie zu transformieren und somit Ultraschall zu generieren, wird ein piezoelektrischer Wandler in Form eines Kristalls benötigt. Dieser Kristall befindet sich im Schallkopf. Wird eine elektrische Spannung an die kristalline Oberfläche angelegt, kommt es zu Schwingungen und es entstehen Ultraschallwellen. Gleichzeitig führen reflektierte Ultraschallwellen zu einer mechanischen Deformation des piezoelektrischen Kristalls. Es entsteht ein

elektrischer Strom, dessen Stärke in Graustufen auf dem Bildschirm registriert werden kann. Wellen können so über eine Änderung des Stromflusses detektiert werden. In der diagnostischen Anwendung des Ultraschalls werden die Schwingungen mit einer Geschwindigkeit von circa 1450m/s auf den menschlichen Körper übertragen.[45, 46]

## **2.2 Konventionelle Echokardiographie**

### **2.2.1 M-Mode**

Die M-Mode (M=Motion) Aufzeichnung nutzt zur Erfassung des Gewebes einen eindimensionalen Schallstrahl. Die vertikale Achse stellt die reflektierenden Strukturen dar, die horizontale Achse fungiert als Zeitachse. Echoamplituden können so in Form von Leuchtpunkten als Funktion der Zeit registriert werden. Durch eine hohe Pulsrepetitionsfrequenz (1000-5000/s) kann eine hohe zeitliche Auflösung erreicht werden. Dies ermöglicht eine gute Darstellung bewegter Strukturen, wie zum Beispiel Herzklappen. Um einen Bezug zum Herzzyklus darzustellen wird parallel ein Elektrokardiogramm abgeleitet.[10, 45]

### **2.2.2 Zweidimensionale Echokardiographie**

Im Vergleich zum M-Mode bedient sich der sogenannte B-Mode (B=Brightness) eines zweidimensionalen Verfahrens. Hierbei werden eine Vielzahl von Einzelstrahlen ausgesandt, die ein Schnittbild innerhalb eines kegelförmigen Bildsektors erzeugen.[47] Entsprechend ihrer Intensität werden die reflektierten Schallwellen in zugehörigen Graustufen abgebildet und zum Bildaufbau verwendet.[45]

## **2.3 Das Doppler Prinzip**

Der Doppler-Effekt beschreibt eine Frequenzverschiebung zwischen einem ausgesandten und reflektierten Signal.[45]

Verdeutlichen lässt sich dieses Phänomen mit einem Beispiel aus dem Alltag. Fährt ein Zug mit konstanter Geschwindigkeit an einem Beobachter vorbei, nimmt dieser das Pfeifen des Zuges beim Herannahen als hohen Ton, beim Entfernen als einen niedrigen Ton wahr.[49] Bezogen auf die Doppler-Echokardiographie ist der Beobachter die Schallsonde und die bewegten Objekte Blutkörperchen.

Die gemessene Differenz zwischen der von der Schallsonde abgegebenen und der zurückkehrenden Frequenz wird „Doppler-Shift“ genannt. Geschwindigkeit und Frequenzverschiebung sind dabei proportional zueinander.[48]

Dieses Prinzip kann wie folgt in einer mathematischen Gleichung ausgedrückt werden:

$$f_x = f_o \cdot \frac{2 \cdot v \cdot \cos \alpha}{c}$$

$c$  = Schallgeschwindigkeit im Gewebe (m/s)

$f_x$  = Frequenz des Doppler-Shifts

$f_o$  = Frequenz des vom Sender abgegebenen Ultraschalls

$\cos \alpha$  = Cosinus des Winkels zwischen Strömungsrichtung und Ausbreitungsrichtung des Ultraschalls im Blut

$v$  = Geschwindigkeit der reflektierenden Blutkörperchen

Unter Berücksichtigung, dass die Sendefrequenz eines Ultraschallkopfes ( $f_o$ ) als auch die Schallgeschwindigkeit ( $c$ ) im Körper mit 1540m/s als relativ konstant gilt, ergibt sich vereinfacht:

$$\Delta f(x) = 2 \cdot v \cdot \cos \alpha$$

$\Delta f$  = Frequenzänderung

$\alpha$  = Winkel zwischen Schallstrahl und Blutfluss

$v$  = Blutstromgeschwindigkeit

Je höher die Blutstromgeschwindigkeit ist, desto ausgeprägter ist auch die Frequenzänderung. Dabei ist zu beachten, dass die Dopplerverschiebung entscheidend von der gewählten Anschallrichtung abhängt. Die gemessenen Geschwindigkeiten können nach Analyse der Frequenzen als akustisches Signal oder in Helligkeitsstufen in Form eines Spektrummusters abgebildet werden.[46] Im weiteren Verlauf werden drei Möglichkeiten beschrieben um Geschwindigkeit mittels Ultraschall darzustellen: der Continuous-Wave Doppler, Pulsed-Wave Doppler und Farbdoppler.

### **2.3.1 Der Continuous-Wave Doppler (CW-Doppler)**

Bei diesem Verfahren wird ein linearer Ultraschallstrahl durch das Herz gelegt.[50] Es wird eine kontinuierliche Sinuswelle von einem piezoelektrischen Kristall ausgesandt, welche zeitgleich und kontinuierlich von einem zweiten Kristall empfangen und registriert wird.[48] Berechnet man die Frequenzdifferenz zwischen dem ausgesandten und reflektierten Signal, erhält man die Geschwindigkeit der reflektierten Blutkörperchen.[50] Die Verteilung der unterschiedlichen Dopplerfrequenzen werden bildlich in einem sogenannten Spektrogramm als Funktion der Zeit erfasst. Dopplerfrequenzen können auch akustisch dargestellt werden. Dabei korrespondiert eine hohe Tonlage mit schnellen Geschwindigkeiten.[48] Eine Aussage zur Tiefenausdehnung und damit zur Lokalisation der Flussgeschwindigkeit ist mit diesem Verfahren jedoch nicht möglich.[10, 45, 48]

### **2.3.2 Der Pulsed-Wave Doppler (PW-Doppler)**

Beim PW-Doppler werden kontinuierliche Ultraschallpulse in Form sogenannter Pulsrepetitionsfrequenzen (PRF) gesendet. Das Empfangen und Senden von Impulsen geht von einer einzelnen piezoelektrischen Einheit aus.[50] Aus der Laufzeit des Schallimpulses kann die Entfernung des reflektierten Objekts berechnet werden. Somit können an verschiedenen Stellen im Herzen, durch Ausrichtung des Sample Volume, gezielt Messungen durchgeführt werden. Im Gegensatz zum kontinuierlichen Doppler sind mit dem PW-Doppler Aussagen zur Tiefenausdehnung möglich. Die exakte Messung von hohen Strömungsgeschwindigkeiten, z.B. bei Stenosen, ist mit diesem Verfahren jedoch nicht möglich.[51]

## **2.4 Gewebedoppler**

Der Gewebedoppler detektiert Phasenverschiebungen des Ultraschallsignals, welches vom kontrahierenden Myokard reflektiert wird.

Technisch ist ein Einsatz von Filtern notwendig, welche die schnellen niedrigamplitudigen Signale herausfiltern, um somit die langsamen hochamplitudigen Myokardbewegungen zwischen 0,01 und 0,15m/s optimal zu registrieren. Der Gewebedoppler kann entweder als gepulster Spektraldoppler oder als Farbdoppler dargestellt werden.[46]

Der Spektralgewebedoppler hat eine sehr hohe zeitliche (>250 samples/min), jedoch geringe räumliche Auflösung. Nach Ausrichtung des Sample Volume in einer 6-8mm

großen Region im Myokard, können Spitzengeschwindigkeiten in diesem Bereich detektiert werden.[52] Der Farbdoppler erfasst mediane Geschwindigkeiten mit einer hohen zeitlichen (>150 frames/s) und räumlichen Auflösung.[52] Für die spätere Rekonstruktion und Bearbeitung werden die Datensätze von einer geeigneten Software aufgezeichnet.

#### **2.4.1 Myokardgeschwindigkeiten**

Myokardgeschwindigkeiten werden in einer ausgewählten Region of interest (ROI) gemessen.

Nach Ausrichtung des Sample Volume erhält man eine typische Kurvenform des linken Ventrikels. Üblicherweise nimmt die longitudinale Wandbewegung von der Basis bis zum Apex bei relativ fixierter Herzspitze ab.[52] Ausgehend vom Endokard beobachtet man eine Abnahme der Wandgeschwindigkeiten in epikardialer Richtung.[46, 48] Insgesamt weist der rechte Ventrikel, im Vergleich zum linken, ein höheres Geschwindigkeitsprofil auf.[48]

Die Qualität der Messungen sind abhängig von einem korrekten Anschallwinkel, da Winkelfehler das Resultat stark beeinflussen.[46] Zusätzlich erschweren Translationsbewegungen des Herzens und sogenannte „Tethering-Effekte“ aus benachbarten Regionen die exakte Abgrenzung der lokalen Geschwindigkeiten.[53, 54] Dies war Ausgangspunkt für die Entwicklung zweier Parameter, die unabhängig von der globalen Herzfunktion sind und zusätzlich die myokardiale Deformation messen. Diese heißen Strain-Rate und das entsprechende zeitliche Integral, lokaler Strain.[52]

## 2.4.2 Strain

Strain ist definiert als die lokale Deformation eines Objekts, in Bezug auf die Ursprungsform.[48]

Mathematisch kann dies in folgender Formel ausgedrückt werden:

$$\text{Strain}(\varepsilon) = \frac{L - L_0}{L_0}$$

$L$  = Endlänge

$L_0$  = Ausgangslänge

Strain gilt als dimensionslose Größe und wird in Prozent angegeben. Regionale, longitudinale Verlängerung bzw. radiale Verdickung der Herzwände wird üblicherweise mit positiven Werten angegeben. Die longitudinale Verkürzung bzw. radiale Verschmälerung wird mit negativen Werten angegeben.[52] Strain lässt sich auf zwei unterschiedlichen Wegen berechnen.

Der Lagrangian Strain  $\varepsilon_L(t)$  errechnet die Verformung eines Objekts in Relation zur Ausgangslänge.

$$\varepsilon_L(t) = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)}$$

Dabei stellt  $L(t)$  die Länge des Objekts zum Zeitpunkt  $t$  und  $L(t_0)$  die initiale Länge dar.[48]

Der Natural Strain setzt die Längenänderung in Relation zur zuletzt gemessenen Länge und wird wie folgt berechnet:

$$\varepsilon_N(t) = \int_{t_0}^t SR(dt)$$

Hierbei ist  $t_0$  ein Referenzzeitpunkt,  $t$  der Zeitpunkt bei der Messung und  $dt$  ein unendlich kleines Zeitintervall.

Es werden alle unendlich kleinen Deformationen zu einem bestimmten, unendlich kleinen Zeitintervall addiert. Daraus ergibt sich, dass die Referenzlänge nicht konstant ist, sondern sich während der Deformation stetig verändert.[48]

Der Lagrangian Strain und der Natural Strain stehen in einer nicht-linearen Beziehung zueinander. Bei kleinen Strain Werten nähern sie sich nahezu an, während bei ausgedehnter Deformation (z.B. während der kardialen Ejektionsphase) signifikante Unterschiede bestehen.[48] In Anbetracht der verschiedenen Bewegungsrichtungen des Myokards werden radiale (senkrecht zum Epikard), longitudinale (tangential zum Epikard, senkrecht auf der radialen Achse stehend und zur Herzbasis zeigend) und circumferentielle (zur radialen und longitudinalen Achse senkrecht) Deformationen unterschieden.[55]

### 2.4.3 Strain Rate

Die Strain Rate (SR) beschreibt das Ausmaß der Verformung eines Objekts bezogen auf ein Zeitintervall und wird in  $s^{-1}$  angegeben.

Durch Berechnung der Geschwindigkeitsdifferenz zweier benachbarter Punkte im Gewebe ( $V_a$ ,  $V_b$ ) mit dem Abstand  $L$ (mm) kann die relative Längenänderung pro Zeit erfasst werden.[46]

$$SR = \frac{V_b - V_a}{L}$$

Eine Wandverdickung in radialer Richtung nimmt einen positiven, eine Wandverdünnung einen negativen SR-Wert an.

Longitudinale regionale Wandverkürzungen in der Systole werden mit einem negativen, Wandverlängerungen während der Diastole mit einem positiven SR-Wert beschrieben.[52, 56] Die Strain Rate kann für jedes Myokardsegment gemessen werden, vorausgesetzt die Richtung der Deformation ist parallel zum Schallstrahl.[56] Studien haben gezeigt, dass zwischen der Strain Rate und der Kontraktilität des Myokards ein Zusammenhang besteht.[57, 58]

Der klinische Einsatz der Strain Rate Messung ist vielfältig. Bei Patienten mit AS stellt diese, insbesondere vor und nach Aortenklappenersatz, eine hilfreiche Methode zum Monitoring der linksventrikulären Funktion dar.[59]

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

In die Studie wurden 102 Patienten mit einer hochgradigen, hämodynamisch relevanten und symptomatischen AS eingeschlossen.

Diese Patienten unterzogen sich im Zeitraum von Juli 2009 bis August 2012 in der Abteilung für Kardiologie des Universitätsklinikums Würzburg einem elektiven kathetergestützten Aortenklappenersatz mit Implantation einer Edwards Sapien/Sapien XT Prothese.

Präoperativ wurde im Rahmen einer Baselineuntersuchung ein umfassender Datensatz, bestehend aus Anamnese und körperlichen Untersuchung sowie invasiver und nicht-invasiver Untersuchungsmethoden erhoben. Das Patientenalter lag zum Zeitpunkt des Eingriffs zwischen 60 und 91 Jahren. Die Geschlechterverteilung lag bei 66 Frauen und 36 Männern.

Im Zeitraum von September 2011 bis Juli 2013 wurde neben einer Datenanalyse des prä- und perioperativen Verlaufs eine Folgeuntersuchung durchgeführt. In diesem Rahmen wurde die Studienpopulation erneut in die kardiologische Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg eingeladen. Zu diesen Untersuchungen gehörten die Erhebung der Anamnese mit körperlicher Untersuchung und EKG, ein sechsminütiger Gehtest, eine echokardiographische Standarduntersuchung sowie eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT). Letztlich wurden die Ergebnisse der Folgeuntersuchung mit den zum Baselinezeitpunkt erhobenen Daten verglichen. Alle Patienten wurden vor jeglicher Untersuchung sorgfältig, gemäß der Deklaration von Helsinki, aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis. Die folgende Abbildung verdeutlicht den zeitlichen Verlauf der Studie.

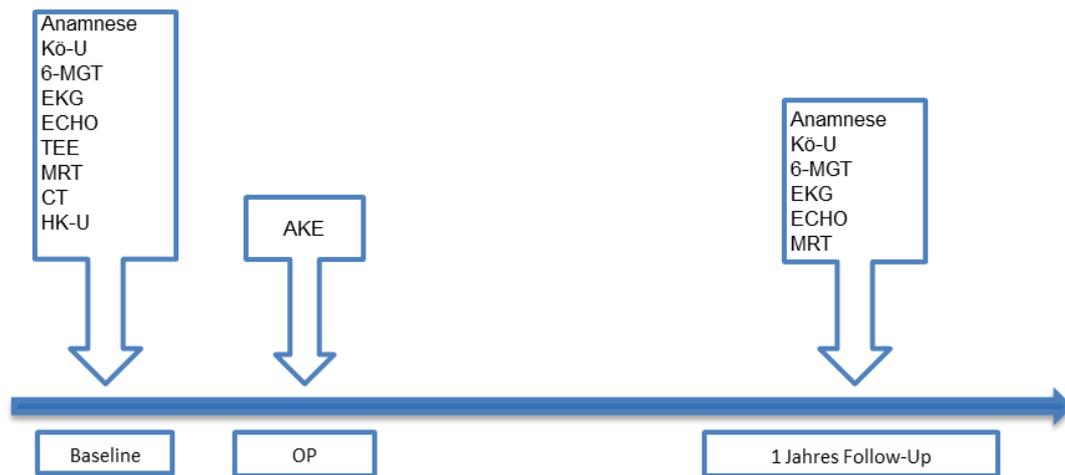


Abbildung 3-1 Zeitlicher Verlauf der Studie

Kö-U	Körperliche Untersuchung
6-MGT	6-Minuten Gehtest
EKG	Elektrokardiogramm
ECHO	Echokardiographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
HK-U	Herzkatheteruntersuchung
AKE	Aortenklappenersatz

### 3.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Eine ausführliche Anamnese wurde zum Baselinezeitpunkt und im Rahmen der Follow-Up Untersuchung erhoben. War der Patient zwischenzeitlich in stationärer Behandlung aufgrund eines kardialen Ereignisses, wurde dies dokumentiert und eine Assoziation mit dem TAVI Eingriff überprüft. Neben Fragen nach aktuellem Befinden und Vorerkrankungen erfolgte auch die Durchsicht der Medikamentenverordnung.

Typische Symptome einer signifikanten AS wie Schwindel, Synkope, Belastungsdyspnoe und Angina Pectoris wurden systematisch abgefragt. Das aktuelle Stadium der Herzinsuffizienz wurde gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) eingeteilt. Die Erfassung von Körpergröße und Gewicht erlaubte die Berechnung des zugehörigen Body-Mass-Index (BMI). Zusätzlich wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, familiäre Disposition und Adipositas dokumentiert. Eine zusätzliche Niereninsuffizienz wurde erfasst und in Stadien eingeteilt. Die körperliche Untersuchung umfasste eine nicht-invasive Blutdruckmessung nach Riva-Rocci gefolgt von der kardialen und pulmonalen Auskultation. Anschließend wurde bei jedem Patienten ein Ruhe-EKG abgeleitet und

interpretiert. Ist ein Patient innerhalb des ersten Jahres verstorben, wurden das genaue Todesdatum sowie der Grund des Versterbens festgehalten.

### **3.3 NYHA Stadieneinteilung**

Die NYHA-Klassifikation ist ein ursprünglich von der New York Heart Association veröffentlichtes Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz in vier Stadien.

Orientierend an den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wurde bei jedem Patienten, basierend auf Symptomatik und körperlicher Aktivität, das aktuelle NYHA Stadium erfasst.[60]

### **3.4 6-Minuten Gehstest (6-MGT)**

Der 6-Minuten Gehstest ist ein einfach durchzuführender, kostengünstiger Test zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.[61] Jeder Patient wurde zu zwei Zeitpunkten, vor dem TAVI Eingriff und nach einem Jahr, gebeten diesen Test zu absolvieren. Die Durchführung erfolgte in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg auf einem ruhigen, wenig frequentierten Gang mit einer Länge von 56m. Der Patient wurde aufgefordert, diesen Gang sechs Minuten auf und ab zu gehen und dabei eine möglichst weite Strecke zurückzulegen. Das Anhalten oder eine Pause war, wenn nötig, erlaubt und wurde ebenso wie das Hinzuziehen von Hilfsmitteln (Gehstock oder Rollator) dokumentiert. Eine Limitation der Gehstrecke durch Erkrankungen nicht kardiovaskulärer Genese wurde durch den Beobachter erfasst.

### **3.5 Euro-Score**

Die Entwicklung des Euro-Score wurde erstmals 1999 publiziert und ist eine Methode zur Berechnung der operativen Mortalität von Patienten vor einem geplanten herzchirurgischen Eingriff.[62] Das Modell basiert auf einer umfassenden Datenbank mit Einschluss von 19.030 herzchirurgischen Patienten. Roques et al. identifizierte in dieser Studienkohorte 17 Risikofaktoren und untersuchte deren Einfluss auf die 30-Tages Letalität nach der herzchirurgischen Operation.[63]

Die Risikobewertung umfasst personenbezogene Faktoren wie Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen, aber auch kardiale und operative Faktoren.

Für jeden Risikofaktor werden Punkte vergeben, welche aufsummiert dem additiven Euro-Score Wert entsprechen. In dieser Studie findet das logistische Euro-Score Modell Anwendung, welches als Abwandlung des additiven Systems gilt und eine genauere Risikoabschätzung, insbesondere für Hochrisikopatienten, verspricht.[64] Dennoch wird in verschiedenen Quellen eine Neigung zur Überschätzung der operativen Mortalität beschrieben.[65, 66] Zur Berechnung steht auf der Euroscore Webseite ein Online-Rechner zur Verfügung (<http://www.euroscore.org>).

### **3.6 Society for Thoracic Surgery (STS) Risikoscore**

Der STS-Risikoscore dient der Abschätzung des operativen Risikos vor einem herzchirurgischen Eingriff. Basierend auf einer umfangreichen Datenbank stellte die Society for Thoracic Surgery im Jahr 2008 Modelle zur Risikoanalyse von Bypass-Operationen, isolierter Aortenklappenchirurgie und kombinierten Eingriffen vor.[67-69] Das Risiko wird aus 41 Variablen in 8 Kategorien berechnet. Als Hilfestellung dient ein Online-Rechner, der nach Eingabe der erforderlichen Daten die Kalkulation übernimmt (<http://www.sts.org>). Neben der Berechnung des Euro-Scores, ist der STS-Risikoscore mittlerweile ein gebräuchliches Instrument um Hochrisiko- oder inoperable Patienten zu identifizieren. Im direkten Vergleich bietet der STS-Score eine exaktere Analyse, obwohl auch bei diesem Verfahren eine Überschätzung des Mortalitätsrisikos beobachtet wurde.[66]

### **3.7 Standard Echokardiographie**

Die transthorakale Echokardiographie wurde mit einem Vivid 7 System (GE, Vingmed ultrasound, 3,5MHz, Horton, Norway) durchgeführt. Zur Untersuchung wurde der Patient in Linksseitenlage positioniert. Um einen Bezug zu den Herzphasen herzustellen, wurde bei jeder Untersuchung simultan ein EKG abgeleitet. Die Nachverarbeitung und Offline-Analyse der Bilder erfolgte mit der ECHO-Pac Software (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway).

#### **3.7.1 Morphologische Parameter des linken Ventrikels**

Nach Einstellung des parasternalen Langachsenschnitts wurden aus dem M-Mode die Dimensionen des linken Ventrikels in Millimeter (mm) vermessen.

Zu den Messparametern zählten die endsystolische und enddiastolische Dicke der Posterolateralwand (PWs; PWd), die systolische und diastolische intraventrikuläre

Septumdicke (IVSs; IVSd), der Durchmesser des linken Ventrikels (LVESD; LVEDD) sowie der Diameter des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) (Abbildung 3-2). Aus dem Quotienten  $(LVEDD-LVESD/LVEDD)$  ließ sich die Verkürzungsfraction („Fractional Shortening“, FS) als Maß der globalen LV-Funktion ableiten. Eine FS > 25% gilt als normal. Weiterhin wurden noch der Diameter des linken Vorhofs (LAD) und die Weite der Aortenwurzel (Aortic root) ermittelt.

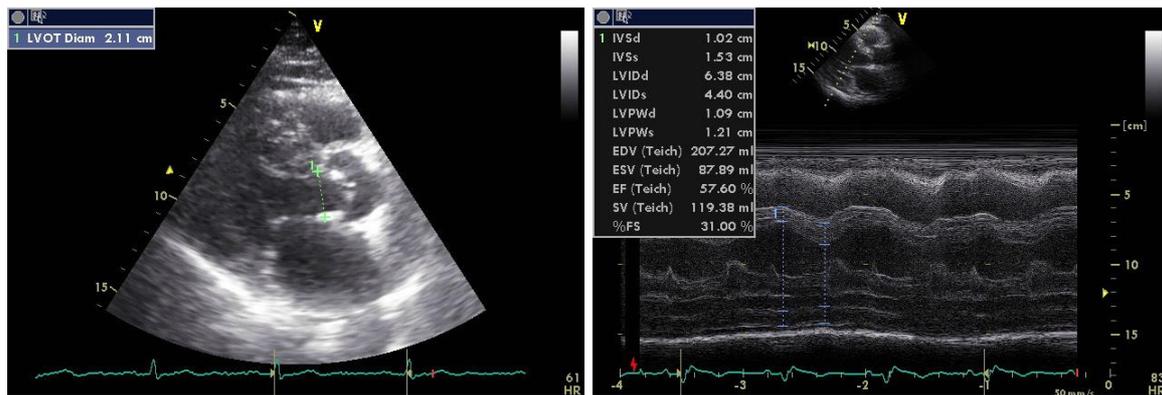


Abbildung 3-2 li: Bestimmung des LVOT Diameter; re: M-Mode durch den linken Ventrikel

### 3.7.2 Systolische Funktionsparameter

Die EF als Maß der globalen systolischen Funktion wurde mit Hilfe der Biplanenscheibchen-Summationsmethode nach Simpson, nach Abgrenzung der enddiastolischen und endsystolischen Ventrikelkonturen im apikalem 4- und 2-Kammerblick, bestimmt (Abbildung 3-3). Eine EF von >55% wurde dabei als normal angesehen. Die systolische Auslenkung des Mitralklappenannulus (MAPSE) wurde im apikalen 4-Kammerblick durch Platzieren des M-Mode-Strahls am medialen und lateralen Mitralanulus ausgemessen.

Sie dient der quantitativen Beurteilung der longitudinalen Ventrikelfunktion. Schließlich wurde auf regionale Wandbewegungsstörungen entsprechend des 18-Segmente Modells geachtet.

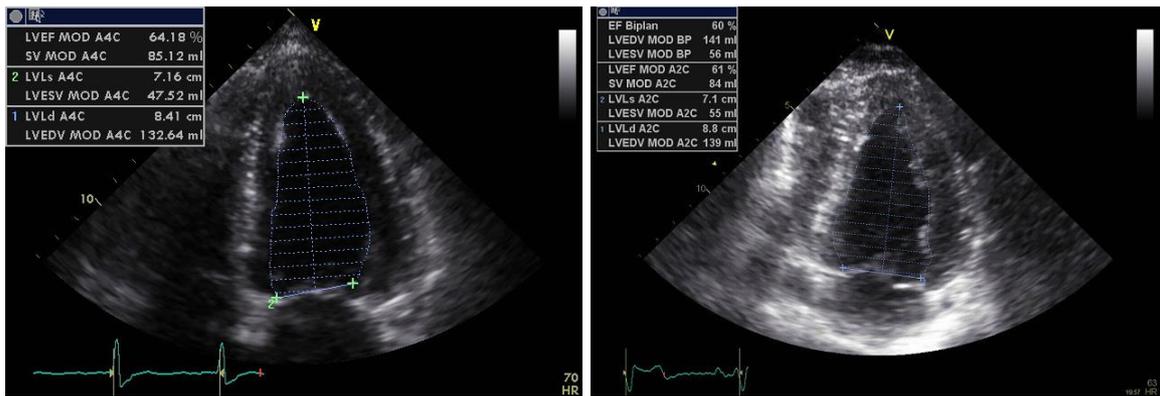


Abbildung 3-3 li: Messung der EF(%) im apikalen 4-Kammerblick; re: Messung der EF(%) im apikalen 2-Kammerblick



Abbildung 3-4: Messung der septalen MAPSE

### 3.7.3 Diastolische Funktionsparameter

Um die diastolische Funktion zu beurteilen wurde mit dem gepulsten Dopplerverfahren das transmitrale Flussgeschwindigkeitsprofil dargestellt. Der Quotient von E/A spiegelt dabei das Verhältnis von frühdiastolischer passiver Ventrikelfüllung (E) und spätdiastolischer aktiver Ventrikelfüllung (A) wieder. Weiterhin wurde die Dezelerationszeit gemessen, indem eine Linie vom maximalen frühdiastolischen Einstrom (E) bis zu dem Punkt, an dem der Geschwindigkeitsabfall die Nulllinie erreicht, gezogen wurde.

Indem der Gewebedoppler über dem lateralen und medialen Mitralanulus platziert wurde, war es möglich Mitralanulusgeschwindigkeiten (E') zu registrieren. Dies erlaubte die Abschätzung des Verhältnisses von früher maximaler Mitralfüllungsgeschwindigkeit E, zu frühdiastolischer maximaler Wandgeschwindigkeit im Mitralanulusbereich E'.

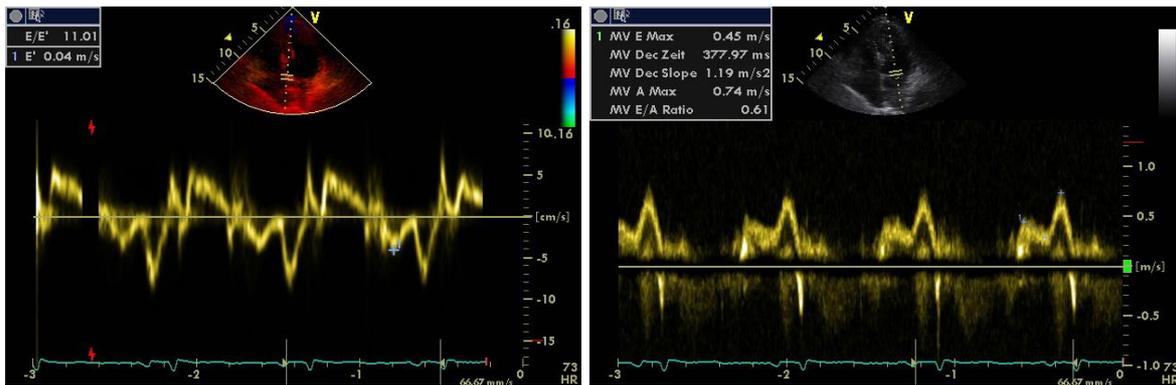


Abbildung 3-5 li: Spektraldarstellung des PW-Dopplers mit höherer Geschwindigkeit der A-Welle im Vergleich zur E-Welle, passend zu einer Relaxationsstörung des LV; re: Bestimmung von E'

### 3.7.4 Parameter zur Quantifizierung der AS

Mit der kontinuierlichen Doppler-Echokardiographie wurden die maximalen und mittleren Strömungsgeschwindigkeiten (AV Vmax, AV Vmean in m/s) über der Aortenklappe gemessen. Durch Anwendung der Bernoulli-Gleichung war es möglich, daraus den maximalen instanten und mittleren Druckgradienten (AV Pmax, AV P mean in mmHg) abzuleiten.

$$\Delta P = 4 \cdot v_2^2$$

Um den mittleren Gradienten zu bestimmen, wurden die Geschwindigkeiten nach oben genannter Formel zu jedem Zeitpunkt der Systole gemessen und aus resultierenden Einzelwerten der Mittelwert gebildet.

Die effektive Aortenklappenöffnungsfläche ( $A_2$ ) wurde mit der Kontinuitätsgleichung gemäß der AHA/ESC Richtlinien berechnet. In die Formel mit einberechnet werden der Diameter des LVOT ( $A_1$ ), die Geschwindigkeit an dieser Stelle ( $v_1$ ) sowie die Maximalgeschwindigkeit an der engsten Öffnung ( $v_2$ ).[10]

$$A_2 = \frac{A_1 \cdot v_1}{v_2}$$

Sind die oben aufgeführten Parameter bekannt, lässt sich die AS echokardiographisch nach Schweregrad in drei verschiedene Gruppen einteilen. [1]

Tabelle 3-1 Schweregradeinteilung der AS

	AVA (cm <sup>2</sup> )	AV P mean (mmHg)	AV V max (m/s)
leichtgradig	>1.5	< 25	< 3
moderat	1.5 - 1	25 - 40	3 - 4
hochgradig	< 1.0	> 40	> 4

### 3.7.5 Rechtsventrikuläre Parameter

Zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion wurde die Trikuspidalklappe hinsichtlich einer Insuffizienz untersucht. Mit dem CW-Doppler wurde die maximale Geschwindigkeit des Regurgitationsjets über der Trikuspidalklappe (TR-Vmax) gemessen. Daraus ließ sich der sPAP abschätzen.

Als Parameter der longitudinalen Funktion des rechten Ventrikels wurde die Bewegung des Trikuspidalklappenrings (TAPSE) registriert.

Dies geschah durch Darstellung des rechten Ventrikels im apikalen 4-Kammerblick und durch Anlotung des Trikuspidalanulus im M-Mode. Dabei resultierte eine sinusförmige Kurve, deren Auslenkung als Distanz der Bewegung des Klappenrings gemessen wurde.

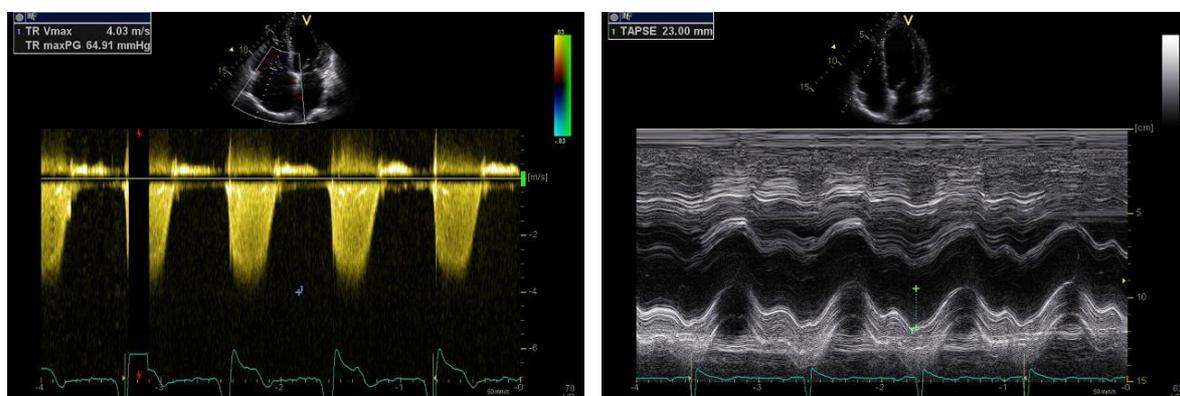


Abbildung 3-6 li: Messung der T-RV<sub>max</sub>; re: Messung der TAPSE im M-Mode

### 3.7.6 Speckle-Tracking

Das Prinzip der Speckle-Tracking Echokardiographie gilt als etabliertes Verfahren zur Quantifizierung der myokardialen Funktion und basiert auf der zweidimensionalen Echokardiographie. Die Analyse der Verformung des Myokards ist dabei unabhängig vom Anlotwinkel. Durch Wechselwirkung zwischen Ultraschallstrahl und myokardialem Gewebe entstehen Muster, die als Flecken („Speckles“) wahrgenommen werden. Einzelne Speckles werden in verschiedene

Beobachtungseinheiten (Kernels) zusammengefasst, die für jede Region des Myokards ein einzigartiges Bild liefern und mit Hilfe der Software zu jeder Zeit des Herzzyklus verfolgt werden können.

Dabei werden die verschiedenen Speckle Muster als Graustufen auf dem Bildschirm abgebildet.[70] In der vorliegenden Studie wurden 17 Myokardsegmente hinsichtlich ihrer regionalen Deformation untersucht. Die Messung des longitudinalen Strains erfolgte im apikalen 2-, 3- und 4-Kammerblick unter Verwendung der Echo-PAC Software (GE Vingmed Ultrasound AS). Durch manuelle Markierungen erfolgten die Abgrenzung des Endokards sowie Epikards und die Bestimmung der entsprechenden Wanddicken. Insbesondere wurde darauf geachtet, dass die Region of interest (ROI) zu allen Zeiten des Herzzyklus im Myokard lag und das Papillarmuskelgewebe ausgespart blieb.

Aus dem resultierenden Kurvenverlauf konnten der maximale systolische Strain und Strain Rate Werte abgelesen werden. Septale und laterale Strain- bzw. Strain Rate Werte wurden dabei gemittelt.

Die Auswertung erfolgte im Rahmen der Baseline- und der Follow-Up-Untersuchung. Dabei wurde darauf geachtet, dass die ROI zu beiden Zeitpunkten identisch ausgerichtet war.

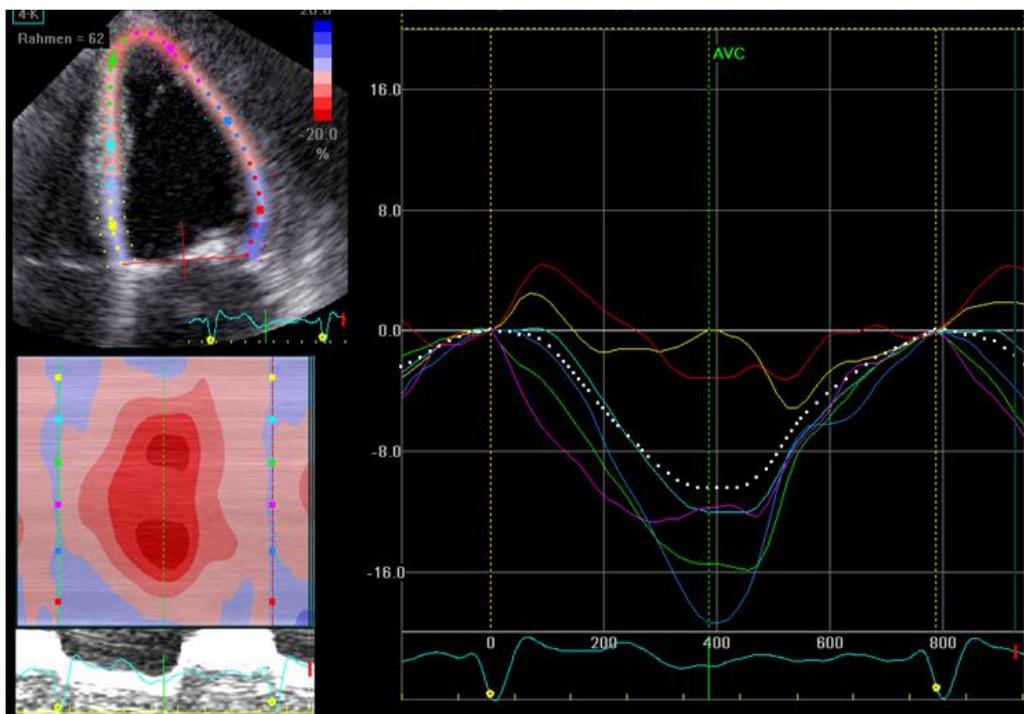


Abbildung 3-7 Reduzierter longitudinaler Strain (LS=10%) im 4-Kammerblick bei einer 84-jährigen Patientin mit typischer Low-Flow/Low-Gradient AS

### **3.8 Transösophageale Echokardiographie**

Die transösophageale Echokardiographie lieferte in der präoperativen Diagnostik wichtige Hinweise bezüglich Morphologie, Verkalkungsgrad und Öffnungsfläche der Aortenklappe. Dabei wurde dem Patienten in Linksseitenlage eine Echsonde durch einen Beißring über den Zungenrücken eingeführt. Zunächst wurde die Aortenklappenebene in der kurzen Achse vom mittleren Ösophagus senkrecht angelotet. Ausgehend von dieser Einstellung erfolgte die Planimetrie der Öffnungsfläche entlang der Innenkante der maximal geöffneten Klappe. Nach Drehung der Ultraschallsonde in den Langachsenschnitt wurde der Durchmesser des Aortenklappenannulus ausgemessen (Winkeleinstellung zwischen 120-135°). Dies war relevant für die Auswahl der geeigneten Prothesengröße. Bei einem Durchmesser zwischen 19-21mm wurde eine 23mm, bei einem Durchmesser von 22-25mm eine 26mm große Prothese gewählt. Abschließend wurde der linke Vorhof inspiziert und ein Thrombus in diesem Bereich ausgeschlossen.

### **3.9 Herzkatheter**

Alle Patienten der Studienkohorte erhielten eine Herzkatheteruntersuchung. Nach steriler Abdeckung und Hautdesinfektion wurde in modifizierter Seldingertechnik die Femoralarterie punktiert. Über einen weichen Führungsdraht konnte ein 5-F-Katheter eingeführt werden. Nach retrograder Passage der Aortenklappe erfolgte die Registrierung der linksventrikulären Drücke in der Systole und der Diastole.

Bei Rückzug des Katheters vom linken Ventrikel in die Aorta wurde die Veränderung des Drucks aufgezeichnet und es entstand eine charakteristische Katheterrückzugskurve, wie in Abbildung 3-8 dargestellt. Der maximale systolische Aortendruck wurde mit dem maximalen linksventrikulären Druck in Beziehung gesetzt. Daraus resultierte der sogenannte Peak-to-Peak Gradient.

Die Klappenöffnungsfläche wurde unter Anwendung der Gorlin-Formel berechnet.

Zur Untersuchung des rechten Herzens wurde zunächst ein venöser Zugang über die Femoralvene geschaffen. Mit einem Swan-Ganz Katheter wurde das rechte Herz, genauer ein Pulmonalarterienast, aufgesucht. Durch Luftinsufflation in den Ballon gelang das Verschließen der Pulmonalarterie. Distal des geblockten Ballons wurde der Wedge-Druck gemessen, welcher auch pulmonalarterieller Verschlussdruck genannt wird und eine Abschätzung der Druckverhältnisse im linken Vorhof ermöglicht. Das Herzzeitvolumen wurde durch Anwendung der

Thermodilutionsmethode bestimmt. Hierzu wurde kalte Kochsalzlösung als Bolus zentralvenös injiziert. Die Abkühlung wurde mit Hilfe eines Thermistors am distalen Pulmonalkatheter registriert. Hierbei gilt: je größer die Blutmenge, die pro Zeiteinheit durch den rechten Ventrikel fließt, desto weniger wird die Bluttemperatur im Verlauf erniedrigt. Die Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgte mit der Steward-Hamilton Gleichung.[71]

$$HMV = \frac{TB - T1}{s} \cdot V1 \cdot K$$

$HMV$  = Herzminutenvolumen (l/min)

$TB$  = Temperatur des Blutes

$T1$  = Temperatur des Injektates

$S$  = Fläche unter Thermodilutionskurve

$K$  = Berechnungskonstante

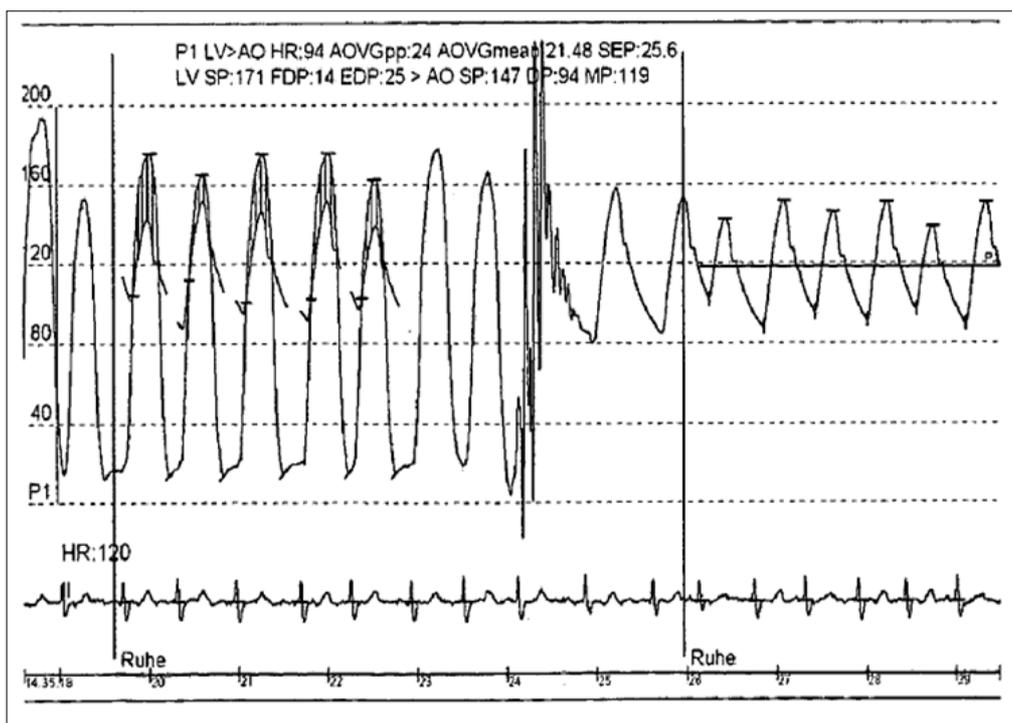


Abbildung 3-8 Linksventrikuläre Katheterrückzugskurve mit Peak-to-Peak Gradient von 28mmHg, passend zu einer Low-Gradient AS

### **3.10 MRT**

Sowohl in der Baseline- als auch in der Follow-Up-Untersuchung wurde bei den Patienten unter Beachtung der Kontraindikationen (n=60) ein cMRT (1.5 Tesla MRT) durchgeführt. Dabei spielte die Detektion von myokardialen Fibrosearealen sowie die Gewebedifferenzierung mittels Kontrast-MRT eine wichtige Rolle. Zu den Kontraindikationen zählten Klaustrophobie, eine Schrittmacherimplantation oder das Vorhandensein einer schweren Niereninsuffizienz. Zu Beginn des Kontrast-CMR wurde jedem Patient ein venöser Zugang gelegt und ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (Magnevist®; Schering, Berlin, Germany; 0.2 mmol/Kg Körpergewicht) injiziert.

Nach einer Wartezeit von 10-15 Minuten wurden Bilder in der kurzen Achse in einer Inversion-Recovery-Sequenz (Sichtfeld:240x320mm<sup>2</sup>; Matrix:165x256) generiert. Jedes einzelne der 17 linksventrikulären Segmente wurde hinsichtlich des Auftretens von Late Enhancement (LE) von einem erfahrenen Radiologen geprüft. Um Verzerrungseffekte zu vermeiden, war dieser bezüglich der Diagnose des Patienten und der Zeitabfolge der Aufnahmen verblindet. Diese Herangehensweise lieferte eine semi-quantitative Abschätzung des LE.

Eine präzisere Quantifizierung war aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der LE-positiven Myokardanteile nicht möglich.

### **3.11 Messung kardialer Biomarker**

Bei 50 Patienten wurde präoperativ eine Blutentnahme aus der Cubitalvene zur Bestimmung des NT-pro BNP durchgeführt. Das Brain natriuretic peptide (BNP) und sein N-terminales Fragment (NT-pro BNP) sind neurohumorale Hormone, die in den Ventrikeln synthetisiert und in Folge einer erhöhten Wandspannung freigesetzt werden.[72] In dieser Studie wurde das NT-pro BNP gemessen, welches eine höhere Halbwertszeit aufweist und somit in höherer Konzentration im Plasma vorkommt.[73] Nach Zentrifugation der Probe im Zentrallabor der Universität Würzburg wurde das Serum bis zur Analyse auf -80 Grad Celsius (°C) gefroren. Die Serumkonzentration wurde anschließend unter Anwendung eines Radioimmunoassay Tests in pg/ml bestimmt (Elecsys proBNP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Der NT-pro BNP Wert kann bei Patienten mit AS als nicht invasiver Parameter zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und -progression herangezogen werden.[74] Die Höhe des NT-pro BNP Werts korreliert dabei mit dem Schweregrad der AS.[72]

Eine Bestimmung des Parameters zur Optimierung des Operationszeitpunkts ist somit möglich, jedoch sollten extrakardiale Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Herzinsuffizienztherapie und Nierenfunktionseinschränkungen nicht außer Acht gelassen werden. Bezugnehmend auf letzteres ist eine Kumulation bei höhergradiger Niereninsuffizienz bekannt.[75] Dies gilt insbesondere für Dialysepatienten, so dass BNP nicht als Absolutwert oder als Verlaufsparemeter verwendet werden kann.

### **3.12 Datenanalyse**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS der Firma IBM (Version 20) für Windows. Errechnete Werte wurden entweder als Mittelwert +/- Standardabweichung, als Median (25.-75. Perzentile) oder nach Häufigkeit in Prozent angegeben. Um Unterschiede innerhalb der vier Gruppen aufzudecken, wurde eine Varianzanalyse mit ANOVA durchgeführt. Je nach Fragestellung kam auch der Tukey's Test oder der Games-Howell multiple comparison post hoc Test zur Anwendung. Kam es zu Mittelwertunterschieden, zwischen den einzelnen Gruppen, diente der Kruskal Wallis Test zur weiteren Analyse. Um Unterschiede zwischen den Werten der Baseline und Follow-Up Datenerhebung aufzudecken und zu vergleichen, wurde der gepaarte Student's Test oder der einfache Wilcoxon signed rank Test herangezogen. Mit dem Chi Quadrat Test war es möglich, die Häufigkeitsverteilungen bestimmter Variablen mit nominaler Skalierung innerhalb der vier Gruppen aufzuzeigen. Weiterhin ermöglichte der exakte Fischer Test als Signifikanztest, Unterschiede zwischen gepaarten Gruppen aufzudecken. Die Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet und schließlich mit dem Mantel-Cox Test verglichen.

Als Endpunkte wurde innerhalb der Follow-Up Studie die nachfolgenden Punkte definiert: Tod kardialer Ursache, Rehospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation, Herzinfarkt, Schlaganfall, eine notwendige Kardioverter-Defibrillator- oder Schrittmacherimplantation. Ein P Wert <0.05 wurde dabei als statistisch signifikant angesehen.

### 3.13 Echokardiographische Gruppeneinteilung

Die aktuelle Empfehlung zur Klassifikation der hochgradigen AS von Lancellotti et al. empfiehlt die gemeinsame Betrachtung des transvalvulären mittleren Druckgradienten und des Schlagvolumens bezogen auf die Körperoberfläche (SVi).[76] Alle 102 Patienten wurden anhand dieser Parameter in vier verschiedene Gruppen eingeteilt:

Tabelle 3-2 Einteilung der Studienpopulation in 4 Gruppen

Gruppen 1-4		N
1 "high flow"/"high gradient"	SVi > 35 ml/min/m <sup>2</sup> , mittlerer Gradient >40mmHg	58
2 "low flow"/ "high gradient "	SVi ≤ 35 ml/min/m <sup>2</sup> , mittlerer Gradient >40mmHg	13
3 "high flow"/ "low gradient"	SVi > 35 ml/min/m <sup>2</sup> , mittlerer Gradient ≤40mmHg	21
4 "low flow"/ "low gradient"	SVi ≤35 ml/min/m <sup>2</sup> , mittlerer Gradient ≤40mmHg	10

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv und Baseline-Datenerfassung

An der Studie waren insgesamt 102 Patienten beteiligt, die im Universitätsklinikum Würzburg eine TAVI erhielten. Anhand echokardiographischer Parameter wurden diese Patienten in vier Gruppen eingeteilt. Die größte Gruppe repräsentierte die Gruppe der Patienten mit einem hohen transvalvulären Gradienten und einem normalen Flussprofil (n=58). 30% (n=31) der Patienten präsentierten einen niedrigen transvalvulären Gradienten unter 40mmHg. Allgemeine Patientendaten sowie Risikofaktoren und Komorbiditäten der Studienpopulation zum Baseline Zeitpunkt sind Tabelle 4-1 zu entnehmen. Das Durchschnittsalter in der Kohorte betrug  $82\pm 6$  Jahre. Die Geschlechterverteilung lag bei 65% Frauen und 35% Männern. In Anbetracht der Symptome wird deutlich, dass insbesondere Patienten mit einem hohen Gradienten und einem geringen Flussprofil im Vorfeld eine Synkope erlitten. Bezüglich weiterer Symptome waren 90% der Patienten zum Zeitpunkt der präinterventionellen Datenerhebung dem NYHA Stadium 3 und 4 zuzuordnen. Die Ergebnisse des 6-Minuten Gehtests ergaben keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen. Die Begleiterkrankungen waren in gleichem Maße innerhalb der Untergruppen verteilt. Der durchschnittliche STS Punktescore betrug  $12\pm 1\%$  womit erwiesen ist, dass es sich um eine Hochrisikokohorte handelt.

Weiterhin fiel auf, dass in den beiden Gruppen mit niedrigem Gradienten tendenziell häufiger ein Bluthochdruck und eine KHK zu verzeichnen waren. Das NT-pro BNP als Marker der Herzinsuffizienz war mit einem Mittelwert von 2492pg/ml in allen vier Untergruppen deutlich erhöht.

Tabelle 4-1 Allgemeine Daten der Studienpopulation vor TAVI

		Group 1 SVi>35 MG>40  n=58	Group 2 SVi≤35 MG>40  n=13	Group 3 SVi>35 MG≤40  n=21	Group 4 SVi≤35 MG≤40  n=10	All   n=102
Gen. data	Male, n(%)	18(31)	5(39)	10(48)	3(30)	36(35)
	Female, n(%)	40(69)	8(62)	11(52)	7(70)	66(65)
	Age, y	81±6	81±5	82±4	82±5	82±6
	BMI, (kg/m <sup>2</sup> )	26±5	29±3	25±4	26±5	27±4
	RR systolic, mmHG	138±22	123±15	137±21	136±11	136±21
	RR diastolic, mmHG	72±12	72±11	73±12	77±12	73±12
	STS-Score, %	12±10	11±8	12±10	12±9	12±10
	Euro-score, %	19±10	25±15	23±14	24±11	21±12
	6-MW (m)	222±89	181±86	234±96	278±147	223±95
Sympt.	NYHA 1, n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	NYHA 2, n(%)	7 (12)	1 (8)	1 (5)	2 (20)	11 (11)
	NYHA 3, n(%)	40 (69)	8 (62)	18 (86)	6 (60)	72 (71)
	NYHA 4, n(%)	11 (19)	4 (31)	2 (10)	2 (20)	19 (19)
	Angina pectoris, n(%)	28 (48)	5 (39)	14 (67)	3 (30)	50 (49)
	Synkope, n(%)	16 (28)	6 (46)*	6(29)	3 (30)	31 (30)
Risc Factors	Arterial Hypertension, n(%)	48 (83)	11 (85)	20 (95)	9 (90)	88 (86)
	Diabetes mellitus, n(%)	14 (24)	7 (54)	6 (29)	3 (30)	30 (29)
	Hyperlipidemia, n(%)	24 (41)	7 (54)	9 (43)	4 (40)	44 (43)
	Nicotine abuse, n(%)	13 (22)	4 (31)	3 (14)	3 (30)	23 (23)
	Family history, n(%)	21(36)	2 (15)	6 (29)	3 (30)	32 (31)
Comor- bidities	CAD, n(%)	26 (45)	8 (62)	12 (57)	6 (60)	52 (51)
	Myocardial infarct, n(%)	8 (14)	3 (23)	8 (38)	3 (30)	22 (22)
	CABG, n(%)	5 (9)	2 (15)	5 (24)	1 (10)	13 (13)
	Stroke, n(%)	6 (10)	3 (23)	2(10)	3(33)	14(14)
	Atrial fibrillation, n(%)	17 (29)	6 (46)	4(19)	6 (60)	33 (32)
	Pulmonal Hypertension, n(%)	14(24)	6 (46)	7 (33)	5 (50)	32(31)
	CKD St. I	3 (5)	2 (15)	1 (5)	0 (0)	6 (6)
	CKD St. II	32 (55)	1 (8)	7 (33)	4 (40)	44 (43)
CKD St. III	16 (28)	9 (69)	11 (52)	6 (60)	42 (41)	
CKD St. IV	5 (9)	1 (8)	1 (5)	0 (0)	7 (7)	

CKD St.V		2 (3)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	3 (3)
COPD, n(%)		10 (17)	5 (39)	4 (19)	5 (50)	24 (24)
NT pro BNP, (pg/ml)		2309 (534 - 6376)	3814 (2405 - 7218)	1947 (854 - 4331)	2886 (1790 - 6421)	2494 (826 - 5494)
Blood levels						
GFR, (ml)		62±26	53±28	55±22	55±10	59±25
Hb, (g/dl)		12±2	13±1	12±2	12±1	12±2

BMI = Body mass index; CAD = Coronary artery disease; CABG = Coronary artery bypass graft; CKD = Chronic kidney disease; St. = Stadium; Sympt. = Symptoms; COPD = Chronic obstructive pulmonary disease; GFR = Glomerular filtration rate; Hb = Haemoglobin; 6-MW = 6-Minute Walking test; NYHA = New York Heart Association; STS = Society of Thorax Surgeons, (\*) p<0,05

## 4.2 Auswertung Herzkatheter Daten

Bei allen Patienten der Studienpopulation lag die invasiv berechnete Klappenöffnungsfläche unter 1cm<sup>2</sup>. Auch wenn im Vergleich der Untergruppen keine Signifikanz zu erkennen war, zeigte sich die niedrigste Klappenöffnungsfläche in der Gruppe zwei mit niedrigem Flussprofil und hohem Gradienten. Es konnte in beiden Gruppen mit niedrigen Gradienten ein signifikant geringerer Peak-to-Peak Gradient gefunden werden. Weitere Parameter, wie in Tabelle 4-2 aufgelistet, waren innerhalb der Gruppen gleichmäßig verteilt. Der Wedge-Druck zeigte mit 13±7mmHg durchweg erhöhte Werte. Der enddiastolische linksventrikuläre Druck lag in unserer Kohorte mit einem Durchschnittswert von 21±9mmHg deutlich oberhalb des Normbereichs von 5-12mmHg.

Tabelle 4-2 Präoperativ erhobene Herzkatheter Daten

	Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi ≤35 MG>40	Group 3 SVi >35 MG≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG≤40	All
AVA, cm2	0.7±0.2	0.6±0.2	0.8±0.1	0.8±0.1	0.7±0.2
LVESP, mmHg	190±35	187±30	179±27	185±16	186±31
LVEDP, mmHg	20±9	23±9	21±9	19±6	21±9
WEDGE, mmHg	13±7	16±9	13±8	13±4	13±7
CO, l/min	5±1	4±1	5±1	4±1*	5±1
Peak to Peak Gradient, mmHg	58±22	61±20	39±19*	36±19*	51±23
Aortic pressure systolic, mmHg	126±26	119±32	139±32	139±19	129±28
Aortic pressure diastolic, mmHg	56±12	55±9	58±14	61±13	57±12
mPAP, mmHg	22±9	29±13	24±9	26±9	24±10

PA-O <sub>2</sub> - Saturation, %	65±6	60±7	64±5	60±5	64±6
EF, %	66±9	57±11	57±12	72±5	63±11

AVA = Aortic valve area; CO = Cardiac output; EF = Ejection Fraction; LVEDP = Left ventricular end diastolic pressure; LVESP = Left ventricular end systolic pressure; mPAP = mean pulmonary arterial pressure; PA-O<sub>2</sub>-Saturation = pulmonary arterial oxygen Saturation; (\*) p<0.05 Group 1

### 4.3 Auswertung echokardiographischer Daten

Vor und nach TAVI wurde bei allen Patienten eine Reihe echokardiographischer Parameter erhoben. Diese sind in nachfolgenden Tabellen detailliert aufgestellt. Alle Patienten wiesen unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit sowohl in der transthorakalen als auch in der transösophagealen Echokardiographie eine Aortenklappenöffnungsfläche unter 1cm<sup>2</sup> auf. Entsprechend hämodynamischer Veränderungen bei hochgradiger AS, konnte in allen Gruppen erhöhte maximale Flussgeschwindigkeiten sowie erhöhte maximale und mittlere Druckgradienten nachgewiesen werden. Gemäß der vorherrschenden Einteilung gab es zwei Gruppen mit niedrigen Druckgradienten („Low-Gradient“ ≤40mmHg), die signifikant von den Gruppen mit hohen transvalvulären Drücken („High-Gradient“ >40mmHg) abzugrenzen waren.

Tabelle 4-3 Echokardiographisch erhobene hämodynamische Parameter der Aortenklappe vor und nach TAVI

		Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi ≤35 MG>40	Group 3 SVi >35 MG≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG≤40	All
AVA, cm <sup>2</sup>	BS	0.7±0.1	0.6±0.1	0.9±0.1	0.6±0.1	0.7±0.2
	FU	1.9±0.3§	1.8±0.4§	2.0±0.3§	2.0±0.5§	1.9±0.3§
AV Vmax, m/s	BS	4.6±0.7	4.5±0.4	3.9±1.0	4.3±0.7	4.4±0.8
	FU	2.4±0.6§	2.3±0.4§	2.1±0.2§	1.9±0.3§	2.3±0.5§
AV P max, mmHg	BS	93±23	85±13	54±11*†	61±6*†	81±25
	FU	24±13§	22±6§	18±4§	15±6§	22±10§
AV P mean, mmHg	BS	60±14	56±8	34±6*†	36±3*†	52±16
	FU	14±8§	12±3§	10±3§	8±3§	12±6§

AV = Aortic valve; AVA = Aortic valve area; AV P = Aortic valve pressure; AV V = Aortic valve velocity; BS = Baseline; FU = Follow-up; \* <0,05 vs Group1; † <0,05 vs Group 2, ‡ <0.05 vs Group3; § <0.05 BS vs. FU

Tabelle 4-4 TEE Daten vor TAVI

TEE	AVA, cm <sup>2</sup>	0.7±0.1	0.6±0.2	0.8±0.1	0.7±0.2	0.7±0.1
	AV_annular, mm	22±2	22±2	23±2	23±2	22±2

AVA = Aortic valve area; AV = Aortic valve, TEE=Transesophageal Echocardiography

Tabelle 4-5 Systolische Parameter vor und nach TAVI

		Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi ≤35 MG>40	Group 3 SVi >35 MG≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG≤40	All
LVEF, %	BS	63±9	59±8	56±10	51±8	60±10
	FU	60±9	55±4	57±8	56±13	58±9
FS, %	BS	33±9	29±7	33±11	31±8	33±9
	FU	37±12§	34±8	35±8	31±10	36±10
SVI, ml/m <sup>2</sup>	BS	48±9	31±4*	48±10 †	32±1*‡	44±11
	FU	56±11§	48±12§	52±10	44±9§	53±11
MAPSE septal, mm	BS	8±2	7±2	7±2	6±2*	8±2
	FU	9±2	8±1	8±2	6±1*	8±2
MAPSE lateral, mm	BS	9±2	8±3	9±3	7±1*	9±2
	FU	11±2§	10±2	10±2	8±2*‡	10±2
LSR, 1/s	BS	-0.8±0.3	-0.7±0.3	-0.6±0.1	-0.5±0.3	-0.7±0.3
	FU	-0.8±0.2	-0.7±0.2	-0.7±0.3	-0.7±0.2	-0.7±0.2
LS, %	BS	-14±4	-11±4	-12±4	-12±5	-13±4
	FU	-14±4	-12±3	-12±4	-10±3	-13±4

BS = Baseline; FU = Follow-up; FS = Fractional shortening; LS = Longitudinal strain; LSR = Longitudinal strain rate; LVEF = Left ventricular ejection fraction, MAPSE = Mitral annular plane systolic excursion; SVI = Stroke volume index

\* <0,05 vs Group1; † <0,05 vs Group 2, ‡ <0.05 vs Group3; § <0.05 BS vs. FU

Die EF, als Maß der systolischen Funktion ergab innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeigte sich am ehesten in der Low-Flow/Low-Gradient Gruppe eine leichtgradig reduzierte EF mit einem Durchschnittswert von 51±8%. Die Betrachtung des Schlagvolumenindex ergab einen niedrigeren Wert in der Low-Flow Gruppe als in der High-Flow Gruppe. Eine signifikante Reduktion der septalen und lateralen MAPSE ließ sich in der Low-Gradient/Low-Flow Kohorte feststellen. Der longitudinale Strain und die Strain rate waren in allen Subgruppen unterhalb der Norm. Die niedrigsten Werte waren dabei in der Low-Flow/Low-Gradient Gruppe angesiedelt. Bezüglich der diastolischen Herzfunktion ließ sich im

Vergleich der Studienpopulation keine signifikante Aussage treffen. Das Verhältnis E/E' zeigte mit durchschnittlich 23±10 durchweg erhöhte Werte.

Tabelle 4-6 Diastolische Parameter vor und nach TAVI

		Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi ≤35 MG>40	Group 3 SVi >35 MG≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG≤40	All
E/E'	BS	19±8	22±12	23±8	22±12	23±10
	FU	20±11	25±6	22±6	23±17	23±11
E/A	BS	1.2±0.6	1.4±1.0	1.0±0.6	1.2±0.0	1.2±0.8
	FU	0.9±0.4	1.4±0.8	0.9±0.5	1.6±0.6	0.9±0.5
Deceleration time, ms	BS	255±110	291±184	308±148	173±48	262±129
	FU	285±85	250±69	328±141	203±102	278±104

BS = Baseline; E/A = ratio of early to late diastolic filling velocity; E/E' = ratio of transmitral inflow velocity to septal annular velocity; FU = Follow-up

Die Parameter der Ventrikelmorphologie zeigten in allen vier Gruppen eine konzentrische Linksherzhypertrophie ohne signifikante linksventrikuläre Dilatation. Zum Follow-Up Zeitpunkt war eine signifikante Abnahme der Wanddicken (PwD, IVSd) erkennbar.

Tabelle 4-7 Linksventrikuläre Dimensionen vor und nach TAVI

		Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi ≤35 MG>40	Group 3 SVi >35 MG≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG≤40	All
PWd, mm	BS	12.3±1.8	12.1±1.6	11.6±1.4	12.9±2.5	12.2±1.8
	FU	10.5±1.4§	10.7±1.4§	10.5±1.0§	10.8±1.9§	10.6±1.0§
IVSd, mm	BS	13.0±2.0	12.5±1.8	12.0±1.6	13.1±2.0	12.7±1.9
	FU	11.0±1.4§	11.4±1.3	10.8±1.2§	11.5±1.7	11.0±1.0§
LVEDD, mm	BS	45±7	47±7	45±9	46±7	46±7
	FU	47±7	50±6	47±7	49±6	48±7
LAD, mm	BS	42±6	46±5	40±10	45±5	42±7
	FU	41±7	47±5	41±5	47±4	42±6
LVOT, mm	BS	21±3	22±2	22±1	22±1	21±2
	FU	22±1	22±1	22±1	22±1	22±1
Aortic Root, mm	BS	32±4	29±5	32±4	32±3	31±4
	FU	26±5§	25±4§	27±5§	28±5	27±5

BS = Baseline; FU = Follow-up; IVSd = Interventricular septal thickness at end-diastole; LAD = Left atrium diameter; LVEDD = Left ventricular end diastolic diameter; LVOT = Left ventricular outflow tract; PWd = Posterior wall thickness at end-diastole  
§ <0.05 BS vs. FU

Die Werte des systolischen pulmonalarteriellen Druckes zeigten keine Unterschiede innerhalb der Subgruppen. Die TAPSE als Parameter der rechtsventrikulären Funktion war in der Low-Flow/Low-Gradient Gruppe signifikant auf  $15\pm 4$ mm reduziert.

Tabelle 4-8 Rechtsventrikuläre Funktionsparameter vor und nach TAVI

		Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi ≤35 MG>40	Group 3 SVi >35 MG≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG≤40	All
sPAP, mmHg	BS	38±13	40±12	44±17	43±8	40±14
	FU	42±12	47±17	42±15	38±17	42±14
TAPSE, mm	BS	19±6	16±3	18±4	15±4*	18±5
	FU	21±4	18±5	19±3	16±5*	19±4

BS = Baseline; FU = Follow-up; sPAP = Pulmonal arterial pressure; TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion;

\* <0,05 vs Group1

Die valvuloarterielle Impedanz (ZVA), als Maß einer erhöhten linksventrikulären Nachlast war zur Baseline Datenerhebung, insbesondere in Gruppe 2 und Gruppe 4 erhöht. In diesen beiden Gruppen mit niedrigem Schlagvolumenindex zeigte sich nach TAVI die größte Reduktion des ZVA Parameters im Sinne einer Verbesserung der hämodynamischen Funktion.

Tabelle 4-9 Valvuloarterielle Impedanz (Zva)

		Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi≤35 MG>40	Group 3 SVi>35 MG≤ 40	Group 4 SVi≤35 MG≤40	All
Zva, mmHg/ml/m2	BS	4.2±0.8	5.9±0.9*	3.7±0.8*†	5.4±0.6*‡	4.4±1.1
	FU	3.1±0.8§	3.4±0.8§	3.1±0.7§	3.2±0.6§	3.1±0.7§

BS=Baseline; FU=Follow-Up

ZVA = Valvulo-arterial impedance, \* <0,05 vs Group1; † <0,05 vs Group 2, ‡ <0.05 vs Group3; § <0.05 BS vs. FU

#### 4.4 Analyse der Veränderung echokardiographischer Parameter

In nachfolgendem Abschnitt wurden die echokardiographischen Parameter zum Baseline- und Follow-Up-Zeitpunkt verglichen. Dabei wurde die Veränderung einzelner Werte als Median mit zugehöriger Streubreite berechnet. Die Aortenklappenöffnungsfläche vergrößerte sich in allen Gruppen im Mittel um  $1.2\text{cm}^2$  (Streubreite  $1.0\text{-}1.4\text{cm}^2$ ). Die Geschwindigkeit sowie die maximalen und mittleren Druckverhältnisse verringerten sich signifikant in der gesamten Kohorte. Weder die

regionale und globale systolische Funktion noch die diastolische Funktion zeigte einen signifikanten Anstieg. Die valvuloarterielle Impedanz als Indikator der linksventrikulären Nachlast sank in allen Gruppen, insbesondere in den beiden Low-Flow Gruppen. Ein schweres, hämodynamisch relevantes paravalvuläres Leck trat bei keinem der nach einem Jahr untersuchten Patienten auf. Von einem moderaten paravalvulären Leck nach Intervention waren vier Patienten (7.6%) in den Gruppen mit hohen Gradienten betroffen. Einen signifikanten Einfluss auf eine Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz war nicht zu verzeichnen.

Tabelle 4-10 Veränderung echokardiographischer Parameter

	Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi ≤35 MG>40	Group 3 SVi >35 MG≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG≤40	All	p- value
AVA, cm <sup>2</sup>	1.2 (1.1;1.5)	1.3 (0.9;1.5)	1.0 (0.9;1.2)	1.3 (1.1;1.5)	1.2 (1.0;1.4)	0.063
AV_V, max, m/s	-2.3 (-2.9;-2.0)	-2.1 (-2.7;-2.1)	-1.7 (-1.9;-1.3)	-2.1 (-2.4;-1.6)	-2.1 (-2.5;-1.8)	<0.001
AV_P max, mmHg	-72 (-83;-53)	-60 (-72 ;-55)	-42 (-46; 30)	-47 (-51; 39)	-55 (-74; -45)	<0.001
AV_P mean, mmHg	-45 (-55;-38)	-44 (-51;-36)	-26 (-29;-22)	-30 (-32;-22)	-38 (-51;-28)	<0.001
LVEF, %	1(5;-5)	0(-4; 8)	0(-5; 6)	2(-1; 7)	1(-4; 6)	0.695
SVI, ml/m <sup>2</sup>	8(-1;18)	11(8; 29)	2.5(-2; 8)	8(6;21)	8(0;18)	0.013
MAPSE septal, mm	0(2;-2)	1(-1;2)	1(-1;2)	0(1;-1)	1(-1;2)	0.745
MAPSE lateral, mm	1(-1;2)	1(-1;3)	1(0;3)	1(-2;3)	1(-1;3)	0.949
LSR, 1/s	0.0 (0.1;-0.1)	0.2 (-0.3;0.0)	0.0 (-0.3;0.2)	0.0 (0.2;-0.2)	0.0 (-0.2;0.1)	0.538
LS, %	0(2;-2)	-1 (-2;0)	-1(4;-4)	1(-3;4)	0(3;-3)	0.653
E/E'	-2(7;-7)	4(-14;17)	-1(-5;3)	-1(2;-2)	-1( -5; 6)	0.930
E/A	0.0 (0.2;-0.2)	0.1 (-1.4;1)	0.1 (0.4;-0.4)	0.4 (-1.6;0.6)	0.0 (0.2;-0.2)	0.763
DT, ms	30 (-68;104)	-33 (-195;112)	42 (-122;119)	17 (-122;145)	30 (-89;112)	0.955
PWd, mm	-2.0 (-3.0;- 1.0)	-1.0 (-3.0; 0.0)	-1.0 (-2.0;0.0)	-1.5 (-2.8;1.0)	-1.0 (-2.8;0.0)	0.495
IVSd, mm	-1.0 (-3.0;0.0)	-2.0 (-2.5;0.0)	-1.0 (-2.0;0.0)	-2.0 (-2.8;0.8)	-1.0 (-2.8;0.0)	0.838

LVEDD, mm	2 (-5;7)	2(-2;8)	2(5;-5)	3(0;9)	2(-4;7)	0.849
LAD, mm	0.5 (3.0;-3.0)	0.0 (3.0;-0.5)	0.5 (4.0;- 4.3)	0.5 (3.8;-1.0)	0.0 (3.0; -3.0)	0.840
AV-VTI, cm	-63 (-79;-53)	-62 (-75;-48)	-46 (-50;-40)	-51 (-65;-46)	-59 (-73; -46)	0.02
Zva mmHg/ml/m <sup>2</sup>	-1.2 (-2;-0.7)	-2.1 (-3.5; -1.8)	-0.5 (-1.0;0.1)	-2 (-2.9;-1.2)	-1.3 (-2.1;0.5)	<0.001
PAP, mmHg	2(-6;10)	1(-1;22)	3(-8;9)	-7(-11;5)	2(-7;10)	0.493
TAPSE, mm	1.0 (4.0; -0.75)	3.0 (5.0; -2.0)	1.0 (3.3; -2.0)	0.0 (1.0; 0.0)	1.0 (4.0; -1.0)	0.760

AV = Aortic valve; AVA = Aortic valve area; AV P = Aortic valve pressure; AV V = Aortic valve velocity; AV VTI = Aortic valve velocity time integrals; BS = Baseline; DT = Deceleration time; E/A = ratio of early to late diastolic filling velocity; E/E' = ratio of transmitral inflow velocity to septal annular velocity; FU = Follow-up; LAD = Left atrium diameter; LS = Longitudinal strain; LSR = Longitudinal strain rate; LV = Left ventricular, LVEF = Left ventricular ejection fraction; LVEDD = Left ventricular end diastolic diameter; MAPSE = Mitral annular plane systolic excursion; PAP = Pulmonal arterial pressure; SVI = Stroke volume index; TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion; ZVA = Valvulo-arterial impedance

Data were expressed as median(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>), p-value< 0.05 Kruskal Wallis Test

Tabelle 4-11 Klappeninsuffizienzen nach TAVI

		Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi ≤35 MG>40	Group 3 SVi >35 MG≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG≤40	All	p- value
Paravalv. Leckage	none or mild	38/41 (92.7)	12/13 (92.3)	18/18 (100)	8/8 (100)	76/80 (95)	0.283
	moderate	3/41 (7.3)	1/13 (7.7)	0/18 (0)	0/8 (0)	4/80 (5.0)	
MI	unchanged n(%)	24/41 (58.5)	5/13 (38.5)	11/18 (61.1)	6/8 (75)	46/80 (57.5)	0.485
	reduced n(%)	12/41 (29.3)	4/13 (30.8)	3/18 (16.7)	1/8 (12.5)	20/80 (25)	
	increased n(%)	5/41 (12.2)	4/13 (30.8)	4/18 (22.2)	1/8 (12.5)	14/80 (17.5)	
TI	unchanged n(%)	15/41 (36.6)	7/13 (53.8)	8/18 (44.4)	4/8 (50)	34 (42.5)	0.224
	reduced n(%)	11/41 (26.8)	2/13 (15.4)	5/18 (27.8)	0(0)	18 (22.5)	
	increased n(%)	15/41 (36.6)	4/13 (30.8)	5/18 (27.8)	4/8 (50)	28/80 (35.0)	

MI = Mitral insufficiency ;TI = Tricuspid insufficiency

## 4.5 Auswertung der MRT Daten

60 Patienten erhielten zum Baseline Zeitpunkt eine MRT Untersuchung. Davon zeigten 85 % der Studienpopulation Late Enhancement positive Areale als Zeichen der Fibrose des linksventrikulären Myokards. Diese Areale fanden sich in den basalen Anteilen des LV. Bei vier Patienten konnte man im Zusammenhang mit einem abgelaufenen Herzinfarkt auch in apikalen Segmenten eine Anreicherung nachweisen.

Sowohl für LE, als auch für weitere erhobene Parameter, waren keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen nachweisbar (Tabelle 4-12). Durch eine sehr uneinheitliche Verteilung der LE Areale war es nicht möglich einen präzisen Wert zur Quantifizierung der Fibrose anzugeben. Zum Zeitpunkt der Follow-Up Studie wurde erneut eine MRT Untersuchung (n=15) durchgeführt. Nur zwei Patienten zeigten einen geringfügigen Rückgang des LE, bei einem Patienten fand man eine geringe Progression. Die Mehrzahl der untersuchten Kollektive zeigte keine Veränderung in der LE Aufnahme.

Tabelle 4-12 Präoperativ erhobene MRT Daten der Studienpopulation

	Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi ≤35 MG>40	Group 3 SVi >35 MG≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG≤40	All
MRI, n	41	4	12	3	60
EF, %	54±15	41±3	57±14	48±8	54±14
LV Mass, g/m <sup>2</sup>	93±25	93±10	78±18	113±1	91±24
EDV, ml	109±43	145±30	126±45	170±11	117±44
ESV, ml	53±34	86±21	59±35	97±9	57±34
SVI, ml/m <sup>2</sup>	38±10	30±1	41±8	42±7	38±9
CO, l/min	5±1	4±0	5±1	5±0	5±1
Late Enhancement, n	34(83)	4(100)	11(92)	2(67)	51(85)

CO= Cardiac output, EDV=Enddiastolic volume; EF= Ejection Fraction; ESV=Endsystolic volume; LV Mass= Left ventricular mass; MRI = Magnetic resonance tomography; SVI= Stroke volume Index

In Abbildung 4-1 ist ein typisches Late Enhancement in der basalen lateralen und septalen Wand eines Patienten mit diagnostizierter Low-Gradient AS abgebildet. Vergleicht man die Bilder vor TAVI bzw. zwölf Monate danach wird deutlich, dass in dieser Zeit keine Veränderung stattgefunden hat.

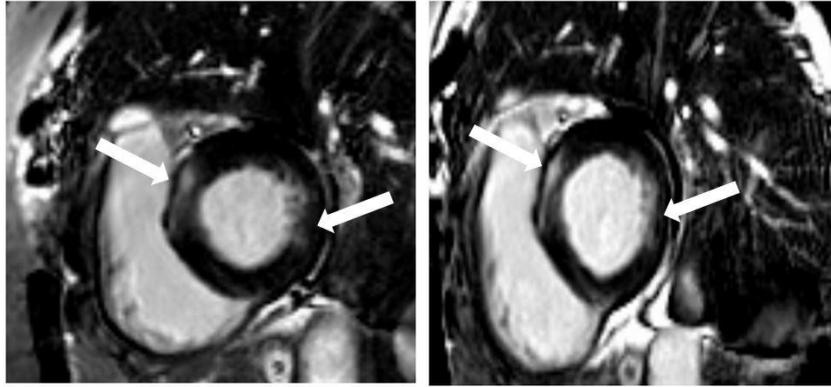


Abbildung 4-1 li: MRT Zeitpunkt Baseline; re: MRT Zeitpunkt 1 Jahres Follow-Up

## 4.6 Auswertung klinischer Parameter

### 4.6.1 6-Minuten Gehstest (6-MGT)

Zur Einschätzung der individuellen Leistungsfähigkeit wurde bei allen Probanden sowohl präinterventionell als auch im 1 Jahres Follow-Up ein 6-minütiger Gehstest durchgeführt. In allen vier Gruppen war eine Steigerung der Gehstrecke zu beobachten. Ein signifikanter Fortschritt fand sich in der High-Flow/High-Gradient Gruppe mit einer durchschnittlichen Gehstrecke von  $300 \pm 124$  m. Insgesamt 73% der Patienten hielten ihre Gehstrecke auf einem konstanten Niveau oder verbesserten sich im 1 Jahres Follow-Up. Bei 27% der Patienten war eine Reduktion der zurückgelegten Wegstrecke zu beobachten. Bei insgesamt 13 Patienten konnte nach einem Jahr kein erneuter Gehstest durchgeführt werden. Gründe nicht-kardialer Genese sind im Folgenden aufgelistet: orthopädische Erkrankungen der Gelenke (n=5), Patient verweigerte Gehstest aus unbekanntem Grund (n=3), ischämische PAVK (n=2), COPD (n=1). Weitere zwei Patienten konnten aufgrund einer akuten kardialen Dekompensation nicht an dem Test teilnehmen.

Tabelle 4-13 6-Minute Walk (6-MW) vor und nach TAVI

		Group 1 SVi >35 MG >40	Group 2 SVi ≤35 MG >40	Group 3 SVi >35 MG ≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG ≤40	All
6-MW, m	BS	222±89	181±86	234±96	278±147	223±95
	FU	300±124*	240±102	315±149	327±91	297±126*
Change-6MW, m		110±124	77±104	78±135	88±154	95±125

6-MW = 6 Minute Walk;

(\*) P < 0.05 vs. BS. For 6-MW Mann-Whitney test was used.

#### 4.6.2 NYHA Klassifikation

Ein weiteres Instrument zur Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit war die Einteilung der Patienten in NYHA Stadien. Tabelle 4-14 zeigt die Ergebnisse der Baseline- und Folgeuntersuchung. In allen vier Gruppen hat sich das NYHA Stadium signifikant um mindestens eine Klasse verbessert.

Tabelle 4-14 NYHA Stadien

		Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi ≤35 MG>40	Group 3 SVi >35 MG≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG≤40	All
NYHA class	BS	3.1±0.6	3.3±0.6	3.1±0.4	3.1±0.6	3.1±0.6
	FU	2.1±0.6*	2.0±0.5*	2.2±0.7*	1.8±0.4*	2.1±0.6
Change NYHA		- 0.94±0.60	-1.02±0.76	-0.94±0.80	-1.00±0.89	-0.99±0.73

BS = Baseline; FU = Follow-up ; NYHA=New York Heart Association

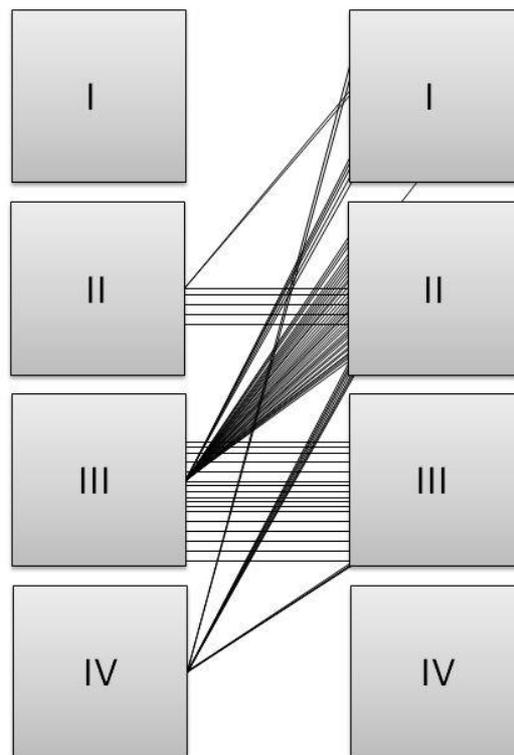


Abbildung 4-2 Veränderung des NYHA Stadiums

## 4.7 Morbidität und Mortalität

Innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff starben in der TAVI Gruppe nur 2% der Patienten, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Nach einem Jahr stieg die Sterblichkeitsrate auf 7.8%. Bei der Hälfte dieser Patienten konnte eine kardiale Ursache für den Tod festgestellt werden. Dafür verantwortlich war in einem Fall ein akuter Herzinfarkt, in den anderen eine schwere dekompensierte Herzinsuffizienz.

Tabelle 4-15 Morbidität und Mortalität

	Group 1 SVi>35 MG>40	Group 2 SVi ≤35 MG>40	Group 3 SVi >35 MG≤ 40	Group 4 SVi ≤35 MG≤40	All	p- value
All-Cause 1year Mortality, n(%)	5(8.6)	0(0)	2(9.5)	1(10)	8(7.8)	0.729
Cardiac 1 year Mortality, n(%)	2(3.4)	0(0)	1(4.8)	1(10)	4(3.9)	0.663
30-Days Mortality, n(%)	1(1.7)	0(0)	1(4.8)	0(0)	2(2)	0.742
Cardiac events, n(%)	6(10.3)	0(0)	3(14.3)	1(10)	10(9.8)	0.591

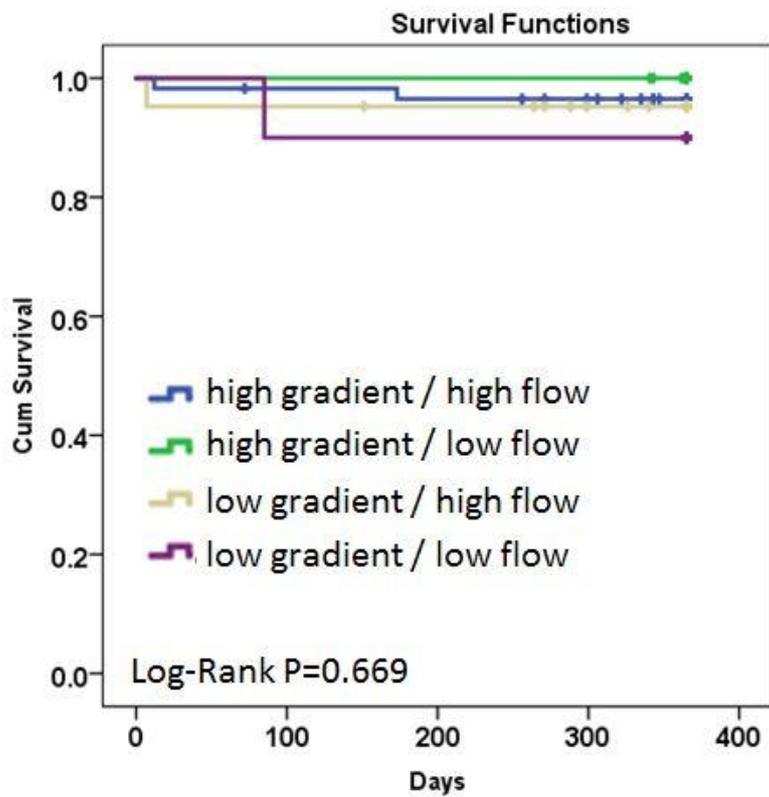
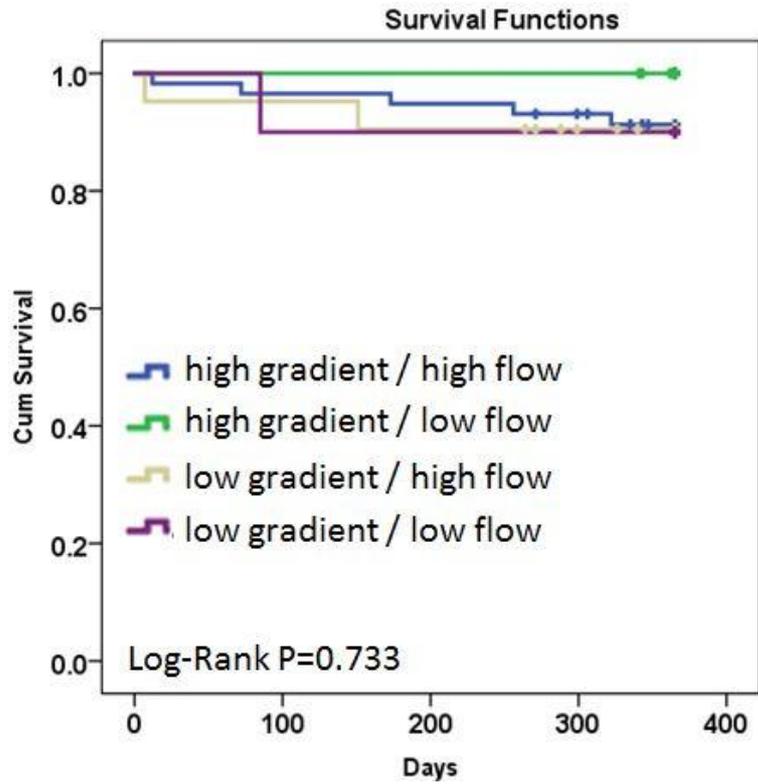


Abbildung 4-3 Kaplan-Meier Überlebenskurve o: Mortalität jeglicher Ursache ; u: Kardiale Mortalität

### 4.7.1 Kardiale Ereignisse

Alle Patienten der Studienpopulation wurden in der Folgeuntersuchung hinsichtlich sogenannter kardialer Ereignisse untersucht. Per Definition gehörten dazu die Wiederaufnahme aufgrund einer kardialen Dekompensation, die Indikation zur Schrittmacherimplantation, ein diagnostizierter Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie der Tod kardialer Genese. 10% der Patienten waren in diesem Zeitraum von einem entsprechenden Ereignis betroffen.

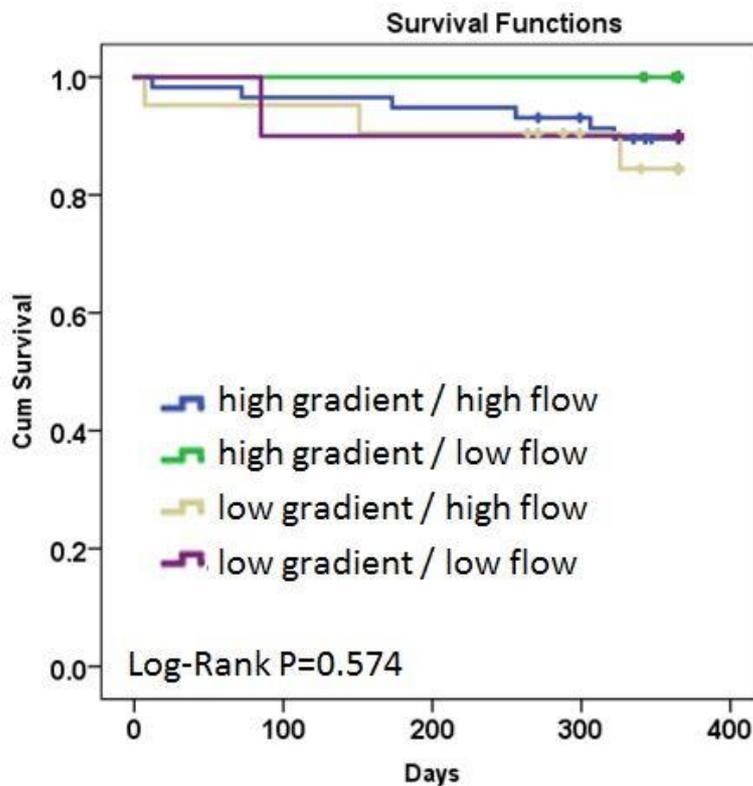


Abbildung 4-4 Kardiale Ereignisse

## 5 Diskussion

Die hochgradige AS stellt in Deutschland die häufigste Indikation für einen operativen Herzklappenersatz dar. Dabei gilt die Echokardiographie als Goldstandard für die Evaluierung und Graduierung einer AS.[77]

Die aktuelle Definition der hochgradigen AS bezieht sich auf eine hochgradig eingeschränkte Aortenklappenöffnungsfläche von  $<1\text{cm}^2$  und einen Gradienten  $>40\text{mmHG}$ . [1] Dennoch ist das klinische Spektrum weitaus komplexer als bisher angenommen. Unter der Bezeichnung „hochgradige AS“ konnten verschiedene Entitäten identifiziert werden, welche sich in Bezug auf den transvalvulären Fluss und die Entwicklung von Druckgradienten unterscheiden.

Im Zentrum verschiedener Forschungsarbeiten der letzten Jahre stand dabei insbesondere die Low-Flow/Low-Gradient Stenose mit erhaltener oder reduzierter LV-Funktion. Die Konstellation einer schweren AS mit niedrigem transvalvulären Fluss und Gradienten bei erhaltener systolischer Ventrikelfunktion, auch paradoxe AS genannt, betrifft mit einer Prävalenz von über 35% einen bedeutenden Anteil von Patienten. Trotz weitestgehend erhaltener LVEF kommt es im Myokard zu ausgeprägten linksventrikulären Umbauprozessen und Fibrosebildung mit Auswirkungen auf die Größe, Compliance und Füllung des linken Ventrikels. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass sich diese Patienten häufig in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit befinden und diese mit einer schlechteren Prognose einhergeht.[78, 79]

Ein niedriges Schlagvolumen führt zu einem geringeren Gradienten über der Aortenklappe und kann somit einen niedrigen Schweregrad vortäuschen was dazu führt, dass eine Low-Gradient Stenose häufig unterdiagnostiziert wird. Übersichtsarbeiten belegen, dass zum Teil 30% der Patienten mit Indikation zum Aortenklappenersatz aufgrund einer mangelnden Risikostratifizierung nicht operiert werden.[80, 81] Auch in Bezug auf einen konventionellen Aortenklappenersatz konnte in der Vergangenheit für Patienten mit Low-Flow/Low-Gradient Stenose und erhaltener LV-Funktion ein erhöhtes operatives Risiko beschrieben werden.[82] Mit der Frage, wie sich das Outcome für Patienten in einer TAVI Kohorte mit Low-Gradient Stenose verhält, beschäftigten sich Lauten et al. im Jahr 2014. Anhand von 3904 eingeschlossenen Probanden konnte gezeigt werden, dass Patienten mit niedrigem Fluss und Gradienten bei gleichzeitig reduzierter linksventrikulärer Funktion im Vergleich zur klassischen hochgradigen AS eine höhere 1-Jahres

Mortalität aufwiesen.[83] Nach Überleben der perioperativen Phase konnte dennoch eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter und der Lebensqualität beobachtet werden.[79]

Mit der Entwicklung des kathetergestützten Aortenklappenersatzes kann somit unter anderem für Patienten mit einer Low-Flow/Low-Gradient AS eine alternative, weniger invasive Behandlungsmöglichkeit angeboten werden.

Grundvoraussetzung für eine optimale Therapieplanung ist eine präzise präinterventionelle Diagnostik. Zur Differenzierung einer „wahren“ AS von einer funktionellen AS hat sich die Dobutamin-Stress-Echokardiographie bewährt. Kommt es nach Dobutamingabe zu einem Anstieg des Gradienten bei einer gleich bleibenden Aortenklappenöffnungsfläche, spricht man von einer hochgradigen relevanten AS. Im Umkehrschluss ist bei Patienten mit niedrigerem Anstieg des Gradienten und einer Zunahme der Klappenöffnungsfläche von einer Pseudoaortenstenose auszugehen.[46] Letztere profitieren von einer konservativen Therapie.

Zwischen 2008 und 2014 wurden in Deutschland insgesamt 48.353 TAVI Prozeduren durchgeführt. Die Zahl der Eingriffe stieg rasant an, so dass im Jahr 2014 mit 13.263 Eingriffen der bislang höchste Stand erreicht wurde.[84]

Derzeit liegen mehrere randomisierte Studien vor, die die Sicherheit des Behandlungskonzepts belegen.

An dieser Stelle ist die Partner B-Studie zu nennen, die im Jahr 2010 für Patienten, die zuvor als inoperabel eingestuft wurden, eine hochsignifikante Überlegenheit der TAVI-Prozedur gegenüber der medikamentösen Standardtherapie aufzeigte.[85]

Darüber hinaus untersuchte die Partner A-Studie im Jahr 2011 die Sicherheit und Wirksamkeit eines Transkatheter-Herzklappenersatzes verglichen mit einem chirurgischen AKE bei Patienten mit hochgradiger AS und einem hohen operativen Risiko. Die Ergebnisse zeigten, dass eine TAVI oder ein operatives Vorgehen bei diesen Patienten als gleichwertig anzusehen ist.[33] Die im Jahr 2014 veröffentlichten Erkenntnisse der Core-Valve High-Risk Studie ergaben, dass eine TAVI im Vergleich zu einem operativen AKE bei Hochrisikopatienten mit einem höheren 1-Jahres Überleben einhergeht.[86]

In aktuellen Studien wird diskutiert, ob eine TAVI bereits für jüngere Patienten eine Therapieoption darstellt. Ferner ist die Frage, ob das TAVI Verfahren bereits bei

mittelgradiger AS zur Anwendung kommen sollte Gegenstand der aktuellen kontroversen Diskussion.

In der vorliegenden Dissertation wurde eine Patientenkohorte, wie von Lancelotti et al. jüngst empfohlen anhand des SVi ( $35\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ ) und des mittleren Gradienten ( $40\text{mmHg}$ ) in vier Gruppen eingeteilt.[76] Ziel war es, den Einfluss von Fluss und Druckgradienten in einer relativ großen TAVI-Kohorte mit 102 Patienten nachzuvollziehen. Ferner ging es darum die komplexe Pathophysiologie der AS zu verstehen und das Outcome nach TAVI anhand einer Reihe von Untersuchungen zu beurteilen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die wichtigsten Aussagen dieser Erhebung erneut dargestellt und diskutiert.

## **5.1 Echokardiographische Ergebnisse des Gesamtkollektivs**

Die echokardiographischen Parameter zeigten zwölf Monate postinterventionell eine signifikante Verbesserung der hämodynamischen Funktion. Bei zunehmender Aortenklappenöffnungsfläche konnte eine Reduktion des Druckgradienten und der Strömungsgeschwindigkeit nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stimmen mit der aktuellen Studienlage überein.

Es ist bekannt, dass eine chronische Druckbelastung des LV, ausgelöst durch eine stenosierte Aortenklappe, zu einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie führt. In betrachtetem Patientenkollektiv konnten ebenfalls erhöhte Werte für die posteriore und septale Wanddicke, im Sinne einer Hypertrophie, gemessen werden. (PWd:  $12.2\pm 1.8\text{mm}$ , IVSd:  $12.7\pm 1.9\text{mm}$ ).

Nach erfolgter Klappensanierung ist eine Entlastung des linken Ventrikels und somit eine Abnahme der Hypertrophie zu erwarten. Dementsprechend konnte im untersuchten Kollektiv nach einem Jahr eine signifikante Abnahme der Wanddicken verzeichnet werden (PWd:  $10.6\pm 1.0\text{mm}$ , IVSd:  $11.0\pm 1.0\text{mm}$ ). Es ist jedoch anzumerken, dass diese Werte weiterhin über der Norm liegen. Eine Erklärung hierfür könnte eine gleichzeitig bestehende arterielle Hypertonie sein, die mit einer Prävalenz von 86% eine häufige Begleiterkrankung dieser Kohorte darstellt. Welchen Einfluss die Regression der Myokardhypertrophie auf das Outcome von Patienten hat, wurde bereits in Forschungsarbeiten analysiert. Ali et al. kommt zu der Schlussfolgerung, dass sich eine Reduktion der linksventrikulären Masse nach konventionellem Aortenklappenersatz positiv auf das Langzeitüberleben auswirkt.[87] Eine ähnliche Position vertritt Lindman et al., der das 1-Jahres Outcome in einer

TAVI Kohorte untersuchte und feststellte, dass eine frühe Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie mit einer verminderten postoperativen Rehospitalisierungsrate einhergeht.[88] Da myokardiales Remodeling nach Aortenklappenersatz ein über Jahre andauernder Prozess ist, wäre es interessant zu erforschen, inwiefern sich die Werte in dieser Studienkohorte in weiteren Nachuntersuchungen verändern.

Im Folgenden werden weitere echokardiographische Ergebnisse innerhalb der vier Untergruppen erläutert.

## **5.2 High-Flow / High-Gradient AS**

Diese Gruppe ( $SV_i > 35 \text{ ml/min/m}^2$ ,  $MG > 40 \text{ mmHg}$ ) stellt mit 58 Patienten die größte Untergruppe dar. Diese Pathophysiologie entspricht der junger Patienten, die mit einem konventionellen Aortenklappenersatz therapiert werden. Der hohe mittlere Druckgradient des linken Ventrikels führt zu einer konzentrischen Hypertrophie ( $PWd: 12.3 \pm 1.8 \text{ mm}$ ,  $IVSd: 13.0 \pm 2.0 \text{ mm}$ ).

Der ansteigende endokardiale Wandstress kann anfänglich noch kompensiert werden, sodass die EF mit kompensiertem Schlagvolumen konstant bleibt. Entwickeln diese Patienten Symptome, ist die Indikation zum Aortenklappenersatz gegeben. Dieses Patientenkollektiv zeigt im Gruppenvergleich die beste linksventrikuläre Funktion. Dies konnte anhand der Werte für MAPSE, systolischer Strain Rate und Strain gezeigt werden.

## **5.3 Low-Flow / High-Gradient AS**

Die Gruppe von Patienten mit einem niedrigen Fluss und hohem Gradienten ( $SV_i \leq 35 \text{ ml/min/m}^2$ ,  $MG > 40 \text{ mmHg}$ ) über der Klappe war mit 13 Patienten relativ klein. In der Auswertung fiel auf, dass jeder zweite Patient dieser Gruppe bereits an einer Synkope litt. Die Aortenklappenöffnungsfläche war bei diesen Patienten mit  $0,6 \text{ cm}^2$  relativ gering und die valvuloarterielle Impedanz mit einem Wert von 5.9 hoch. Es wird angenommen, dass diese Kombination den niedrigen Fluss induziert und demnach mitverantwortlich für das gehäufte Auftreten der Synkopen ist. In einer Publikation von Eleid et al. wird thematisiert, dass Patienten mit einer LF/HG-Physiologie häufig starkes Übergewicht, einen erhöhten BMI und resultierend eine erhöhte Körperöffnungsfläche aufweisen.[89] Diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit der vorliegenden Erhebung. Diese Gruppe von Patienten weist mit einem Wert

von  $29 \pm 3$  den höchsten BMI auf und ist im Vergleich häufiger von Begleiterkrankungen wie einem Diabetes mellitus oder einer Hyperlipidämie betroffen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Körperoberfläche in die Berechnung des Schlagvolumenindex eingeht, erscheint es ersichtlich, dass sich übergewichtige Patienten häufig in einer Low-Flow Situation befinden.

#### **5.4 High-Flow/ Low-Gradient AS**

Einen normalen transvalvulären Fluss bei niedrigem Gradienten ( $SV_i > 35 \text{ ml/min/m}^2$ ,  $MG \leq 40 \text{ mmHg}$ ) konnte bei 21 Patienten beobachtet werden. In dieser Gruppe war die Klappenöffnung mit  $0,9 \text{ cm}^2$  am größten. Dies vermag teilweise den niedrigen Gradienten über der Klappe zu erklären. Des Weiteren war die longitudinale, myokardiale Funktion, repräsentiert durch die MAPSE und den systolischen Strain, weitestgehend erhalten. Dazu passt auch ein im Vergleich niedrigerer mittlerer BNP-Wert im Blut. Diese Pathophysiologie spricht entweder für einen niedrigeren Schweregrad der Stenose oder für eine kürzere Exposition der Erkrankung.[76]

Eleid et al. konnten in ihrer Analyse nachweisen, dass Patienten mit HF/LG AS gut auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, während ein Aortenklappenersatz in dieser Patientenkohorte nicht mit einem verlängerten Langzeitüberleben einherging.[89] Hier ist anzuführen, dass nur 4% der eingeschlossenen Patienten dieser Studie mit einer TAVI, der restliche Anteil mit einem konservativen Klappenersatz, behandelt wurde. Wie sich das Outcome in einer reinen TAVI-Kohorte verhält, wurde zum Zeitpunkt dieser Studie in der Literatur noch nicht systematisch geprüft. In dieser kleinen Kohorte zeigte sich in den vorliegenden Auswertungen ein gutes klinisches und hämodynamisches Outcome nach TAVI. Mit einer mittleren KÖF von  $0,9 \text{ cm}^2$  befindet sich diese Gruppe im Grenzbereich zwischen einer mittel- und hochgradigen AS. In diesem Fall ist eine exakte Evaluierung des Schweregrades von besonderer Bedeutung.

#### **5.5 Low-Flow / Low-Gradient AS**

Zehn Patienten dieser TAVI-Kohorte boten eine Low-Flow/Low-Gradient AS ( $SV_i \leq 35 \text{ ml/min/m}^2$ ,  $MG \leq 40 \text{ mmHg}$ ). 70% dieser Patienten waren weiblich. Diese Form ist charakterisiert durch ein ausgeprägtes linksventrikuläres Remodeling, ein kleines Ventrikel-Cavum, eine erhöhte linksventrikuläre Nachlast, eine myokardiale Funktionsstörung und besitzt eine ungünstige Prognose.[90] Die vorliegende

Erhebung konnte diese Beobachtungen teilen. Sowohl die EF, als auch die Werte für MAPSE, regionaler Strain und Strain waren reduziert, was für eine Einschränkung der globalen und regionalen myokardialen Funktion spricht. Pathophysiologisches Korrelat der reduzierten linksventrikulären Funktion ist die Bildung von Fibrosearealen in Form von nicht-kontraktilem Gewebe im Bereich des Subendokards. Außerdem führt die konzentrische Hypertrophie zu einer Verkleinerung des Ventrikel-Cavums, was ebenfalls zu einem reduzierten Schlagvolumen und einem erniedrigten transvalvulären Gradienten führt. Weiterhin fand sich bei diesen Patienten eine erhöhte valvuloarterielle Impedanz. Dies lässt auf eine vaskuläre und valvuläre Beeinträchtigung schließen. Passend dazu war die TAPSE als Maß der longitudinalen rechtsventrikulären Funktion signifikant erniedrigt. Die Annahme von anderen Autoren, dass sich Patienten mit Low-Flow/Low-Gradient AS in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden, lässt sich durch die Ergebnisse dieser Untersuchung stützen.[78, 91] Bei einer großen Anzahl von Patienten führt diese Konstellation jedoch zu einer Unterschätzung des Schweregrads der Stenose und damit zu einer verzögerten chirurgischen Therapie.[91] Es ist daher von großer Bedeutung diese Patienten zu identifizieren, frühzeitig eine Therapie einzuleiten und im Anschluss die Begleiterkrankungen zu behandeln.

## **5.6 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die Magnetresonanztomographie ist eine validierte, nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Quantifizierung von myokardialen Fibrosearealen.[92] Bei 85% der Patienten dieser Studienkohorte konnten LE-positive Areale, vorrangig in den basalen Abschnitten des LV, detektiert werden. Diese Lokalisation erschließt sich durch das La-Place Gesetz, welches den Ventrikelradius in Beziehung zur myokardialen Wandspannung setzt. Je größer der linke Ventrikel und je größer der entsprechende Radius, desto höher ist die Wandspannung in diesem Bereich.[93] Da in den basalen Abschnitten des linken Ventrikels der Durchmesser am größten ist, kommt es dort zu einer hohen Wandspannung bei einer gleichzeitig stark erhöhten Nachlast. Zusätzlich begünstigt eine Gefäßerkrankung der Koronarien, insbesondere der kleinen Herzkranzgefäße, die Bildung von Ersatzfibrose. Zwölf Monate nach der Nachlastreduktion durch den erfolgten Aortenklappenersatz konnte bei einer erneuten MRT Untersuchung kein Rückgang des LE verzeichnet werden. Die

Fibrosebildung wird daher als irreversibler Prozess angesehen. Dies könnte die persistierende Beschwerdesymptomatik einer Gruppe von Patienten trotz erfolgter Klappensanierung erklären. In diesem Zusammenhang konnten Forschungsarbeiten bereits belegen, dass sich eine hochgradige myokardiale Fibrose negativ auf den klinischen Langzeitverlauf nach Aortenklappenersatz auswirkt.[94-96] In einer prospektiven Studie von Weidemann et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Myokardfibrose neun Monate nach AKE nicht reversibel war. [94] In einer weiteren Follow-Up Studie führte Flet et al. eine cMRT-Untersuchung bei Patienten mit hochgradiger AS vor (n=63) und nach AKE (n=42) zur Detektion myokardialer Fibrose durch und erhob gleichzeitig klinische Parameter. Nach sechs Monaten waren die Fibroseareale nicht reversibel. Darüber hinaus zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Ausmaß der diffus verteilten Fibroseareale und der Leistung im 6-Minuten Gehstest.[97] Villari et al. stellten hingegen fest, dass die Erholung der diastolischen Dysfunktion über Jahre andauert und mit einer langsamen Rückbildung der interstitiellen Fibrose einhergeht.[98] In der vorliegenden Studie war die longitudinale Funktion zum Baselinezeitpunkt deutlich reduziert und erholte sich auch im Verlauf nach AKE nicht. Vermutlich ist dies auf die myokardiale Fibrosebildung zurückzuführen, da diese vor allem in der für die longitudinale Funktion verantwortlichen subendokardialen Schicht auftritt.

## **5.7 Morbidität und Mortalität nach TAVI**

Erst kürzlich veröffentlichten Mohr et al. aktuelle Ergebnisse des deutschen Aortenklappenregisters zur 1-Jahres Mortalität nach kathetergestütztem und konventionellem Aortenklappenersatz. Basierend auf den Daten von 13.680 Patienten variierte die 1-Jahres Sterblichkeit zwischen 20.7% bei transfemoralem und 28% bei transapikalem Vorgehen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen weitere große Register wie das U.K TAVI Register mit 7.1% nach 30 Tagen und 21.4% nach einem Jahr [99], das FRANCE 2-Register mit 9.7% nach 30 Tagen und 24% nach einem Jahr [100] sowie das Italienische Register mit 5.4% nach 30 Tagen und 15% nach einem Jahr [101]. Webb et al beschrieb die Sterblichkeit in einer TAVI Kohorte von 168 Patienten und fand dabei eine 30-Tage Mortalität bei 11.3%, die nach einem Jahr auf 26% anstieg.[102] Ordnen wir diese Ergebnisse in die bestehende Literatur ein, ist die 30-Tage Mortalität unserer Kohorte mit 2% wesentlich niedriger. Auch die

1-Jahres Mortalität ist mit 7.8% geringer als in den oben beschriebenen Veröffentlichungen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass sehr heterogene Studiengruppen den direkten Vergleich erschweren. Im Zentrum der vorliegenden Untersuchung stand weiterhin die Analyse der Mortalitätsrate innerhalb der Subgruppen. Drei der verstorbenen Patienten sind der High-Gradient, weitere drei der Low-Gradient Gruppe zuzuordnen. Es kann daher festgestellt werden, dass die Mortalität in dieser TAVI-Kohorte unabhängig vom transvalvulären Fluss und Gradienten ist. Komplikationen kardialer Genese traten bei 10% der Patienten auf. Diese waren ebenso unabhängig von der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit. Dies ist insbesondere im Hinblick auf das Outcome der Low-Gradient AS eine interessante Beobachtung.

Eine Reihe von Forschungsarbeiten belegen, dass Patienten mit Low-Gradient AS einer höheren 30-Tage bzw. 1-Jahres Mortalität ausgesetzt sind, aber dennoch klinisch und hämodynamisch von einer TAVI profitieren.[79, 103, 104]

Auch wenn mehrfach gezeigt werden konnte, dass der chirurgische konventionelle Aortenklappenersatz einer konservativen medikamentösen Therapie überlegen ist, geht dieser gerade bei Patienten mit niedrigem transvalvulären Gradienten mit einer hohen operativen Mortalität einher. Diese variiert in den herangezogenen Arbeiten zwischen 16% und 22%.[105-107] Abschließend ist festzuhalten, dass in dieser Studie die Mortalität und kardiale Komplikationsrate in der Low-Gradient Gruppe nicht erhöht ist, sodass eine TAVI für diese Patienten eine geeignete Therapieoption darstellt.

## **5.8 Klinische Veränderung nach TAVI**

### **5.8.1 Ergebnisse des 6-Minuten Gehstest (6-MGT)**

Bereits seit 1985 ist die Anwendung des 6-MGT zur Beurteilung der submaximalen Belastbarkeit und des Outcomes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz Gegenstand vieler Forschungsarbeiten.[108-112] Bittner et al. untersuchte in einer Follow-Up Studie anhand einer Stichprobe von 898 Patienten den Stellenwert des 6-MGT als prognostischen Indikator. Daraus ging hervor, dass dieser eine Abschätzung der Morbidität und Mortalität bei Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung ermöglicht.[113] Mit dem Ziel Referenzwerte für diesen Leistungstest zu erstellen, untersuchten Enright et al. die maximale Gehstrecke bei gesunden Individuen zwischen 40 und 80 Jahren. Dabei legten Männer im Mittel 576m und Frauen 494m zurück.[114] Mit demselben Vorhaben untersuchte Gibbons et al. 79 gesunde Probanden zwischen 20 und 80 Jahren, die eine mittlere Distanz von 698±96m zurücklegten.[115] Mit einer mittleren Gehstrecke von 223±95m lagen die Patienten in der vorliegenden TAVI-Kohorte weit unterhalb dieser Bereiche, waren jedoch mit einem mittleren Alter von 82 Jahren auch deutlich älter. Innerhalb der letzten Jahre hat sich der 6-MGT als sicherer und gut durchführbarer Test der funktionalen Kapazität für Patienten mit schwerer AS vor einem geplanten AKE etabliert.[116, 117] In einer Follow-Up Studie von Bagur et al. stieg die Gehstrecke sechs Monate nach TAVI signifikant von 165,3m auf 231,7m an.[118]

Auch in dieser TAVI-Kohorte konnte eine signifikante Verbesserung der zurückgelegten Wegstrecke nach einem Jahr von 223m präoperativ auf 297m in der Verlaufskontrolle verzeichnet werden. Der 6-MGT ist daher eine geeignete Methode, um das klinische Outcome und somit den Therapieerfolg nach TAVI zu beurteilen. Dennoch sollten die Ergebnisse im Kontext mit der gesamten klinischen Situation des Patienten interpretiert werden. Es ist zu bedenken, dass die Patienten dieser Studienpopulation fortgeschrittenen Alters sind und zusätzlich eine hohe Prävalenz kardialer und nicht-kardialer Begleiterkrankungen aufweisen. Diese Tatsache ist sicherlich mitverantwortlich, dass 27% der Patienten im Verlauf keine Verbesserung der Gehstrecke erreichen konnten.

### **5.8.2 Ergebnisse des NYHA Stadiums**

In dieser Studienpopulation konnte nach einem Jahr eine signifikante Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik anhand der NYHA Klassifizierung gemessen werden. In allen Gruppen verbesserte sich das NYHA Stadium um mindestens ein Stadium. Die Verteilung der NYHA Klassen bewegte sich im 1-Jahres Follow-Up zwischen Klasse eins bis drei. NYHA vier kam in der Erhebung im Follow-Up nicht mehr vor. Somit kann festgehalten werden, dass sich die Leistungsfähigkeit nach TAVI bessert und auch im Verlauf erhalten bleibt. Die ermittelten Ergebnisse decken sich mit vorangegangenen Studien, die sowohl eine Verbesserung der Symptome nach 30 Tagen, als auch im Langzeitverlauf bestätigen.[33, 119]

### **5.9 Limitation**

Die vorliegende Follow-Up Studie konzentriert sich auf eine relativ kurze Nachbeobachtungszeit von einem Jahr. Um detaillierte Aussagen über das hämodynamische und klinische Langzeit-Outcome nach TAVI treffen zu können, sind weitere Folgeuntersuchungen nach zwei Jahren und darüber hinaus anzustreben.

Die echokardiographische Untersuchung geht mit einer gewissen Messungengenauigkeit einher. Diese ist unter anderem abhängig von einem korrekten Anschallwinkel, der individuellen Schallbedingungen des Patienten und Störartefakten. Da die Aortenklappenöffnungsfläche dopplerechokardiographisch bestimmt wird, können bereits minimale Veränderungen des Anschallwinkels und Ungenauigkeiten in der Messung des LVOT Diameters zu einer Fehlinterpretation des Schlagvolumens und der Klappenöffnungsfläche führen. Potentielle Fehlmessungen bei Anwendung des Gewebedopplers ergeben sich durch Translationsbewegungen des Herzens und „Tethering-Effekte“ benachbarter Regionen.

Trotz einer relativ großen Gesamtkohorte von 102 Patienten, ist die Anzahl der Patienten in den Subgruppen zum Teil sehr klein. Daher konnte keine signifikante Aussage bezüglich Outcome, Überleben und Mortalität getroffen werden. Auf der Basis dieser Forschungsarbeit könnte eine größere Stichprobe wichtige ergänzende Informationen liefern.

## 6 Zusammenfassung

Diese klinisch prospektive Studie basiert auf dem Prinzip, Patienten mit der Indikation zu einer transcatheter aortic valve implantation (TAVI) anhand des transaortalen Flusses und Druckgradientens in verschiedene hämodynamische Gruppen einzuteilen. Ziel war es, die Prävalenz und Physiologie dieser Kohorte nachzuvollziehen und darüber hinaus in einem Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr eine Aussage über das Outcome treffen zu können.

**Methoden:** Bei 102 Patienten wurden präoperativ vor TAVI eine Reihe invasiver und nicht-invasiver Untersuchungen durchgeführt.

Dazu zählten eine Standardechokardiographie mit Speckle Tracking, eine Herzkatheteruntersuchung, ein MRT zur Detektion einer potentiellen Fibrose, eine ausführliche Anamnese, ein 6-minütiger Gehstest und eine Bestimmung des BNP-Wertes im Blut. Zwölf Monate nach TAVI wurden diese Untersuchungen mit Ausnahme des Herzkatheters wiederholt. Die Auswertung basiert zum einen auf einer echokardiographischen Einteilung der Studienpopulation in vier Gruppen in Anlehnung an den transvalvulären Fluss ( $\text{Low-Flow} = \text{SV}_i < 35 \text{ ml/min}$ ) und Gradienten ( $\text{Low-Gradient} < 40 \text{ mmHg}$ ). Ein weiterer Schwerpunkt der Erhebung wurde auf das Outcome dieser Patienten nach einem Jahr gelegt.

**Ergebnisse:** Bei 57% der Patienten lag eine klassische High-Flow/High-Gradient AS vor. Dagegen fand sich bei 30% eine Low-Gradient Physiologie. In der präoperativen MRT-Untersuchung zeigten sich mit einer Ausprägung von 85% LE-positive Areale, im Sinne einer myokardialen Fibrose. Diese war unabhängig von Fluss und Gradienten gleichermaßen in allen Gruppen vorhanden. In der Kontrolluntersuchung zwölf Monate postoperativ war kein signifikanter Rückgang der Fibrose zu verzeichnen. Bei Patienten mit einer Low-Flow/High-Gradient Physiologie wurde ein gehäuftes Auftreten von Synkopen beobachtet (46%).

Der periprozedurale Erfolg der TAVI, das 30-Tage Überleben und die kardialen Komplikationen nach einem Jahr, waren ebenso unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Eine signifikante Verbesserung des klinischen Outcomes, zeigte sich lediglich in der High-Flow/High-Gradient Gruppe anhand einer Steigerung der Wegstrecke im 6-Minuten Gehstest.

**Schlußfolgerung:** Die Prävalenz der Low-Gradient AS ist in der vorliegenden Kohorte mit 30% relativ hoch. Es ist daher von Bedeutung sich im klinischen Alltag

mit den hämodynamischen Besonderheiten dieser Entität vertraut zu machen. Patienten mit hohem Gradienten zeigten eine signifikante Verbesserung in Bezug auf das klinische Outcome. Dennoch war in der Low-Flow/Low-Gradient Gruppe keine erhöhte Mortalität oder Komplikationsrate nach TAVI zu erkennen, sodass abschließend festgehalten werden kann, dass eine TAVI für diese Patienten ein erfolgreiches Therapiekonzept darstellt.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Histopathologie der AS (4) .....	2
Abbildung 1-2 modifizierte Überlebenskurve .....	5
Abbildung 1-3 li: Medtronic CoreValve; re: Edwards Sapien XT Drauf- und Seitenansicht Quelle:www.medtronic.com, www.edwards.de .....	8
Abbildung 1-4 Hybrid-Operationssaal im ZOM, Universitätsklinikum Würzburg .....	9
Abbildung 1-5 Kontraindikation für eine TAVI [1] .....	10
Abbildung 1-6 li: Transfemorale Aortenklappenersatz; re: Transapikaler Aortenklappenersatz Quelle: <a href="http://www.edwards.com/de/Procedures/aorticstenosis/Pages/options.aspx">http://www.edwards.com/de/Procedures/aorticstenosis/Pages/options.aspx</a> .....	13
Abbildung 3-1 Zeitlicher Verlauf der Studie .....	23
Abbildung 3-2 li: Bestimmung des LVOT Diameter; re: M-Mode durch den linken Ventrikel.....	26
Abbildung 3-3 li: Messung der EF(%) im apikalen 4-Kammerblick; re: Messung der EF(%) im apikalen 2- Kammerblick .....	27
Abbildung 3-4: Messung der septalen MAPSE .....	27
Abbildung 3-5 li: Spektraldarstellung des PW-Dopplers mit höherer Geschwindigkeit der A-Welle im Vergleich zur E-Welle, passend zu einer Relaxationsstörung des LV; re: Bestimmung von E' .....	28
Abbildung 3-6 li: Messung der T-RV <sub>max</sub> ; re: Messung der TAPSE im M-Mode .....	29
Abbildung 3-7 Reduzierter longitudinaler Strain (LS=10%) im 4-Kammerblick bei einer 84-jährigen Patientin mit typischer Low-Flow/Low-Gradient AS .....	30
Abbildung 3-8 Linksventrikuläre Katheterrückzugskurve mit Peak-to-Peak Gradient von 28mmHg, passend zu einer Low-Gradient AS .....	32
Abbildung 4-1 li: MRT Zeitpunkt Baseline; re: MRT Zeitpunkt 1 Jahres Follow-Up ....	46
Abbildung 4-2 Veränderung des NYHA Stadiums .....	47
Abbildung 4-3 Kaplan-Meier Überlebenskurve o: Mortalität jeglicher Ursache ; u: Kardiale Mortalität.....	49
Abbildung 4-4 Kardiale Ereignisse.....	50

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1 Schweregradeinteilung der AS .....	29
Tabelle 3-2 Einteilung der Studienpopulation in 4 Gruppen .....	35
Tabelle 4-1 Allgemeine Daten der Studienpopulation vor TAVI .....	37
Tabelle 4-2 Präoperativ erhobene Herzkatheter Daten.....	38
Tabelle 4-3 Echokardiographisch erhobene hämodynamische Parameter der Aortenklappe vor und nach TAVI.....	39
Tabelle 4-4 TEE Daten vor TAVI .....	40
Tabelle 4-5 Systolische Parameter vor und nach TAVI.....	40
Tabelle 4-6 Diastolische Parameter vor und nach TAVI .....	41
Tabelle 4-7 Linksventrikuläre Dimensionen vor und nach TAVI.....	41
Tabelle 4-8 Rechtsventrikuläre Funktionsparameter vor und nach TAVI.....	42
Tabelle 4-9 Valvuloarterielle Impedanz (Zva).....	42
Tabelle 4-10 Veränderung echokardiographischer Parameter .....	43
Tabelle 4-11 Klappeninsuffizienzen nach TAVI .....	44
Tabelle 4-12 Präoperativ erhobene MRT Daten der Studienpopulation.....	45
Tabelle 4-13 6-Minute Walk (6-MW) vor und nach TAVI.....	46
Tabelle 4-14 NYHA Stadien.....	47
Tabelle 4-15 Morbidität und Mortalität .....	48
Tabelle 9-1 Abkürzungen .....	65

## 9 Abkürzungen

Tabelle 9-1 Abkürzungen

<b>Abkürzung</b>	<b>Beschreibung</b>
A	späte diastolische Füllung des Ventrikels
A	Arteria
ACT-Zeit	Aktivierte Gerinnungszeit
AHA	American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
Ao-Root	Aortenwurzel
AP	Angina Pectoris
AS	Aortenklappenstenose
AVC	Zeitpunkt des Schließens der Aortenklappe
AVO	Zeitpunkt der Öffnung der Aortenklappe
AV-P	transvalvulärer Druck
AKE	Aortic valve replacement
AV-Ring	Durchmesser des Aortenklappenannulus
AV-V	Ausstromgeschwindigkeit über der Aortenklappe
AV-VTI	transvalvuläre Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe
B-Mode	Brightness-Mode
BAV	Ballonvalvuloplastie
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Coronary artery bypass graft
CAD	Coronary artery disease
CKD	Chronic kidney disease
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
Diast.	Diastolisch
DT	Deceleration time
E	Frühe diastolische Füllung des Ventrikels
E`	Geschwindigkeitsprofil des Mitralannulusrings
E/A	Verhältnis frühe diastolische Füllung /späte diastolische Füllung des Ventrikels
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
Euro-Score	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
F	French
FS	Fractional Shortening
Gen. data	General data
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HB	Hämoglobin
HF	High-Flow
HG	High-Gradient
HF	Herzfrequenz
HK	Herzkatheteruntersuchung
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen

ICR	Intercostalraum
IVSd	Intraventrikuläre Septumdicke (diastolisch)
IVSs	Intraventrikuläre Septumdicke (systolisch)
KHK	Koronare Herzerkrankung
kHz	Kilohertz
LAD	Durchmesser des linken Vorhofs
LE	Late Enhancement
LF/LG-AS	Low-Flow/Low-Gradient AS
LF/HG-AS	Low-Flow/High-Gradient AS
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	enddiastolischer Diameter des linken Ventrikels
LVESD	endsystolischer Diameter des linken Ventrikels
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVOT-VTI	Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt
LVPW	Hinterwand des linken Ventrikels
MAPSE	Mitral annular plane systolic excursion
MG	Mean Gradient
MGT	Minuten-Gehtest
M-Mode	Motion Mode
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
PAP	pulmonalarterieller Druck
Paravalv. Leck	Paravalvuläre Leckage
PARTNER	Placement of aortic transcatheter Valve
PA-SO <sub>2</sub>	Pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung
PWd	Hinterwanddicke diastolisch
PWs	Hinterwanddicke systolisch
ROI	Region of interest
SR	Strain Rate
STS	Society of Thoracic Surgeons
Sympt.	Symptome
Syst.	Systolisch
SV	Schlagvolumen
SVi	Schlagvolumenindex
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TR-Vmax	maximale Geschwindigkeit der Trikuspidalbewegung
V	Vena
Wedge-Druck	mittlerer kapillärer Druck in der Pulmonalarterie
ZOM	Zentrum für operative Medizin
ZVA	Valvuloarterielle Impedanz

## 10 Literaturverzeichnis

### Uncategorized References

1. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): 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 J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(4): p. S1-44.
2. Stierle, U. and B. Probst-Wiemuth, *Klinikleitfaden Kardiologie [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch]*. 5. Aufl. ed. Klinikleitfaden. 2014, München: Elsevier. XVII, 739 S.
3. Rosenhek, R. and H. Baumgartner, *Aortic sclerosis, aortic stenosis and lipid-lowering therapy*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008. **6**(3): p. 385-90.
4. Otto, C.M., *Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1395-8.
5. Freeman, R.V. and C.M. Otto, *Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies*. Circulation, 2005. **111**(24): p. 3316-26.
6. Briand, M., et al., *Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(11): p. 2229-36.
7. Thaden, J.J., V.T. Nkomo, and M. Enriquez-Sarano, *The global burden of aortic stenosis*. Prog Cardiovasc Dis, 2014. **56**(6): p. 565-71.
8. Thanassoulis, G., et al., *Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis*. N Engl J Med, 2013. **368**(6): p. 503-12.
9. Balletshofer, B.M., *Herz und Gefäße, Band 1 von Tübinger Curriculum*, ed. G.T. Verlag. 2006. 247.
10. Flachskampf, F.A. and C.E. Angermann. *Praxis der Echokardiografie das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik ; 68 Tabellen ; [inklusive DVD]*. [Inhaltsverzeichnis] 2011; 3., überarb. Aufl.: [XX, 620 S.]. Available from: <http://d-nb.info/1000676714/04>.
11. Yarbrough, W.M., et al., *Myocardial remodeling with aortic stenosis and after aortic valve replacement: mechanisms and future prognostic implications*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **143**(3): p. 656-64.
12. Pinger, S., *Repetitorium Kardiologie für Klinik, Praxis und Facharztprüfung ; mit 308 Tabellen*. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. 2011, Köln: Dt. Ärzte-Verl. XXVII, 640 S.
13. Erdmann, E., *Klinische Kardiologie Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 2011, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg.
14. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(19): p. 1845-53.
15. Ozkan, A., *Low gradient "severe" aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction*. Cardiovasc Diagn Ther, 2012. **2**(1): p. 19-27.
16. Herrmann, S., et al., *[Low flow/low gradient aortic valve stenosis : clinical and diagnostic management]*. Herz, 2013. **38**(3): p. 261-8.
17. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis*. Circulation, 1968. **38**(1 Suppl): p. 61-7.
18. Erbel, R. and T. Baars, *Herzkatheter-Manual Diagnostik und interventionelle Therapie ; mit 211 Tabellen ; Patientenbroschüren und das Handbuch des*

- Herzinfarktverbundes Essen auf CD-ROM ; [mit CD-ROM].* 2012, Köln: Dt. Ärzte-Verl. XXXIII, 974 S.
19. Daniel, W.G., et al., *[Aortic stenosis]*. Clin Res Cardiol, 2006. **95**(11): p. 620-41.
  20. Cowell, S.J., et al., *A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis*. N Engl J Med, 2005. **352**(23): p. 2389-97.
  21. Chan, K.L., et al., *Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial*. Circulation, 2010. **121**(2): p. 306-14.
  22. Gerdts, E., et al., *Impact of baseline severity of aortic valve stenosis on effect of intensive lipid lowering therapy (from the SEAS study)*. Am J Cardiol, 2010. **106**(11): p. 1634-9.
  23. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(22): p. 2438-88.
  24. Beckmann, A., et al., *The German Aortic Valve Registry (GARY): a nationwide registry for patients undergoing invasive therapy for severe aortic valve stenosis*. Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **60**(5): p. 319-25.
  25. Chrysohoou, C., D. Tsiachris, and C. Stefanadis, *Aortic stenosis in the elderly: challenges in diagnosis and therapy*. Maturitas, 2011. **70**(4): p. 349-53.
  26. Cribier, A., et al., *[Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty using a balloon catheter. A new therapeutic option in aortic stenosis in the elderly]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1986. **79**(12): p. 1678-86.
  27. Cribier, A. and B. Letac, *Percutaneous balloon aortic valvuloplasty in adults with calcific aortic stenosis*. Curr Opin Cardiol, 1991. **6**(2): p. 212-8.
  28. Klein, A., et al., *Long-term mortality, cause of death, and temporal trends in complications after percutaneous aortic balloon valvuloplasty for calcific aortic stenosis*. J Interv Cardiol, 2006. **19**(3): p. 269-75.
  29. Bonhoeffer, P., et al., *Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction*. Lancet, 2000. **356**(9239): p. 1403-5.
  30. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
  31. Hanzel, G.S., et al., *Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis*. Catheter Cardiovasc Interv, 2005. **64**(3): p. 322-6.
  32. Cribier, A., *Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey*. Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**(3): p. 146-52.
  33. Smith, C.R., et al., *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. N Engl J Med, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
  34. Chieffo, A., et al., *Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN versus the Medtronic CoreValve Revalving system devices: a multicenter collaborative study: the PRAGMATIC Plus Initiative (Pooled-RotterdAm-Milano-Toulouse In Collaboration)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(8): p. 830-6.
  35. Iqbal, J. and P.W. Serruys, *Comparison of Medtronic CoreValve and Edwards SAPIEN XT for transcatheter aortic valve implantation: the need for an imaging-based personalized approach in device selection*. JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(3): p. 293-5.

36. Neragi-Miandoab, S., et al., *Recently patented transcatheter aortic valves in clinical trials*. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2013. **8**(3): p. 186-91.
37. Sinning, J.M., et al., *Next-generation transcatheter heart valves: current trials in Europe and the USA*. Methodist Debaquey Cardiovasc J, 2012. **8**(2): p. 9-12.
38. [http://leitlinien.dgk.org/files/2014\\_Positionspapier\\_Qualit%C3%A4tskriterien\\_TAVI.pdf](http://leitlinien.dgk.org/files/2014_Positionspapier_Qualit%C3%A4tskriterien_TAVI.pdf).
39. Cribier, A., et al., *Technique of transcatheter aortic valve implantation with the Edwards-Sapien heart valve using the transfemoral approach*. Herz, 2009. **34**(5): p. 347-56.
40. Muensterer, A., et al., *Safety and efficacy of the subclavian access route for TAVI in cases of missing transfemoral access*. Clin Res Cardiol, 2013. **102**(9): p. 627-36.
41. Petronio, A.S., et al., *Subclavian TAVI: more than an alternative access route*. EuroIntervention, 2013. **9 Suppl**: p. S33-7.
42. Lichtenstein, S.V., et al., *Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience*. Circulation, 2006. **114**(6): p. 591-6.
43. Ye, J., et al., *Transapical transcatheter aortic valve implantation: follow-up to 3 years*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **139**(5): p. 1107-13, 1113 e1.
44. Walther, T., et al., *Transapical aortic valve implantation: step by step*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(1): p. 276-83.
45. Köhler, E. and M.-C. Tataru, *Klinische Echokardiographie Lehrbuch und Video-Atlas (CD-ROM) ; 43 Tabellen, 1100 Video-Sequenzen auf CD-ROM*. 5., neu bearb. und erw. Aufl. ed. 2001, Stuttgart [u.a.]: Enke im Georg-Thieme-Verl. XI, 811 S. : Ill., graph. Darst.
46. Kunert M, U.L., *Praktische Echokardiographie Lehrbuch und DVD mit Video-Atlas*. 3.Auflage ed, ed. D. Ärzte-Verlag. 2010, Köln.
47. Flachskampf, F.A., *Kursbuch Echokardiografie unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ; 39 Tabellen ; [inkl. DVD-ROM]*. 4., aktualisierte und erw. Aufl. ed. 2009, Stuttgart ; New York: Thieme. XIII, 241 S.
48. Sutherland GR, H.L., Rademakers FE et al., *Doppler Myocardial Imaging - A textbook*. 2004, Leuven Belgium: Leuven University Press.
49. D'Hooge, J., et al., *Echocardiographic strain and strain-rate imaging: a new tool to study regional myocardial function*. IEEE Trans Med Imaging, 2002. **21**(9): p. 1022-30.
50. A.Flachskampf, F., *Praxis der Echokardiographie-Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik*. 2007.
51. Bubenheimer, P. and G.D. Kneissl, *Doppler-Echokardiographie CW-, PW-, HPRF- u. Farbdoppler-Methoden ; Lehrbuch u. Atlas*. 1989, Weinheim u.a.: Ed. Medizin, VCH. XI, 300 S. : zahlr. Ill., graph. Darst.
52. Weidemann, F., et al., *Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function*. Basic Res Cardiol, 2001. **96**(6): p. 595-605.
53. Edvardsen, T., et al., *Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging*. Circulation, 2002. **106**(1): p. 50-6.

54. Urheim, S., et al., *Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function.* *Circulation*, 2000. **102**(10): p. 1158-64.
55. D'Hooge, J., et al., *Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations.* *Eur J Echocardiogr*, 2000. **1**(3): p. 154-70.
56. Kowalski, M., et al., *Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects.* *Ultrasound Med Biol*, 2001. **27**(8): p. 1087-97.
57. Weidemann, F., et al., *Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002. **283**(2): p. H792-9.
58. Strotmann, J.M., et al., *The effect of pacing-induced heart rate variation on longitudinal and circumferential regional myocardial function after acute beta-blockade--a cardiac ultrasound study.* *Eur J Echocardiogr*, 2000. **1**(3): p. 184-95.
59. Poulsen, S.H., et al., *Recovery of left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides.* *J Am Soc Echocardiogr*, 2007. **20**(7): p. 877-84.
60. McMurray, J.J., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* *Eur J Heart Fail*, 2012. **14**(8): p. 803-69.
61. Laboratories, A.T.S.C.o.P.S.f.C.P.F., *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.* *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(1): p. 111-7.
62. Nashef, S.A., et al., *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE).* *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. **16**(1): p. 9-13.
63. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients.* *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. **15**(6): p. 816-22; discussion 822-3.
64. Michel, P., et al., *Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients?* *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003. **23**(5): p. 684-7; discussion 687.
65. Bhatti, F., et al., *The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk?* *Heart*, 2006. **92**(12): p. 1817-20.
66. Wendt, D., et al., *Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement.* *Ann Thorac Surg*, 2009. **88**(2): p. 468-74; discussion 474-5.
67. Shahian, D.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery.* *Ann Thorac Surg*, 2009. **88**(1 Suppl): p. S2-22.
68. O'Brien, S.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery.* *Ann Thorac Surg*, 2009. **88**(1 Suppl): p. S23-42.
69. Shahian, D.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery.* *Ann Thorac Surg*, 2009. **88**(1 Suppl): p. S43-62.
70. Mondillo, S., et al., *Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function.* *J Ultrasound Med*, 2011. **30**(1): p. 71-83.

71. Lapp, H. and I. Krakau, *Das Herzkatheterbuch : diagnostische und interventionelle Kathetertechniken; [inklusive DVD]*. 4., vollst. überarb. Aufl. ed. 2014, Stuttgart [u.a.]: Thieme. 429.
72. Weber, M., et al., *Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis*. Heart, 2006. **92**(11): p. 1639-44.
73. Gustafsson, F., et al., *Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography*. Heart Drug, 2003. **3**(3): p. 141-146.
74. Talwar, S., et al., *Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis*. Eur J Heart Fail, 2001. **3**(1): p. 15-9.
75. Luchner, A., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function*. Hypertension, 2002. **39**(1): p. 99-104.
76. Lancellotti, P., et al., *Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(3): p. 235-43.
77. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(1): p. 1-25.
78. Hachicha, Z., et al., *Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival*. Circulation, 2007. **115**(22): p. 2856-64.
79. Lauten, A., et al., *Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis*. JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(5): p. 552-9.
80. Bouma, B.J., et al., *To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences*. Heart, 1999. **82**(2): p. 143-148.
81. Iung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 2003. **24**(13): p. 1231-43.
82. Barasch, E., et al., *Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights*. J Heart Valve Dis, 2008. **17**(1): p. 81-8.
83. Lauten, A., et al., *TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY)*. EuroIntervention, 2014. **10**(7): p. 850-9.
84. Eggebrecht, H. and R.H. Mehta, *Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly?* EuroIntervention, 2015. **11**(5).
85. Kapadia, S.R., et al., *Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy*. Circulation, 2014. **130**(17): p. 1483-92.
86. Adams, D.H., J.J. Popma, and M.J. Reardon, *Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis*. N Engl J Med, 2014. **371**(10): p. 967-8.
87. Ali, A., et al., *Enhanced left ventricular mass regression after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis is associated with improved long-term survival*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **142**(2): p. 285-91.

88. Lindman, B.R., et al., *Early regression of severe left ventricular hypertrophy after transcatheter aortic valve replacement is associated with decreased hospitalizations*. JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(6): p. 662-73.
89. Eleid, M.F., et al., *Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival*. Circulation, 2013. **128**(16): p. 1781-9.
90. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: New Evidences, More Questions*. Circulation, 2013.
91. Dumesnil, J.G., P. Pibarot, and B. Carabello, *Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment*. Eur Heart J, 2010. **31**(3): p. 281-9.
92. Flett, A.S., et al., *Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans*. Circulation, 2010. **122**(2): p. 138-44.
93. Siegenthaler, W. and B.R. Amann-Vesti, *Klinische Pathophysiologie*. 2006: Thieme.
94. Weidemann, F., et al., *Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis*. Circulation, 2009. **120**(7): p. 577-84.
95. Milano, A.D., et al., *Prognostic value of myocardial fibrosis in patients with severe aortic valve stenosis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **144**(4): p. 830-7.
96. Azevedo, C.F., et al., *Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(4): p. 278-87.
97. Flett, A.S., et al., *Diffuse myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012. **13**(10): p. 819-26.
98. Villari, B., et al., *Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement*. Circulation, 1995. **91**(9): p. 2353-8.
99. Moat, N.E., et al., *Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(20): p. 2130-8.
100. Gilard, M., et al., *Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients*. N Engl J Med, 2012. **366**(18): p. 1705-15.
101. Tamburino, C., et al., *Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis*. Circulation, 2011. **123**(3): p. 299-308.
102. Webb, J.G., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes*. Circulation, 2009. **119**(23): p. 3009-16.
103. Elhmidi, Y., et al., *Clinical presentation and outcomes after transcatheter aortic valve implantation in patients with low flow/low gradient severe aortic stenosis*. Catheter Cardiovasc Interv, 2014.
104. Gotzmann, M., et al., *Clinical outcome of transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low gradient aortic stenosis*. Catheter Cardiovasc Interv, 2012. **79**(5): p. 693-701.
105. Clavel, M.A., et al., *Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study*. Circulation, 2008. **118**(14 Suppl): p. S234-42.

106. Tribouilloy, C., et al., *Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(20): p. 1865-73.
107. Levy, F., et al., *Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(15): p. 1466-72.
108. Guyatt, G.H., et al., *The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure*. Can Med Assoc J, 1985. **132**(8): p. 919-23.
109. Lipkin, D.P., et al., *Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. **292**(6521): p. 653-5.
110. Bittner, V., *Six-minute walk test in patients with cardiac dysfunction*. Cardiologia, 1997. **42**(9): p. 897-902.
111. Peeters, P. and T. Mets, *The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1996. **51**(4): p. M147-51.
112. Demers, C., et al., *Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure*. Am Heart J, 2001. **142**(4): p. 698-703.
113. Bittner, V., et al., *Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction*. SOLVD Investigators. JAMA, 1993. **270**(14): p. 1702-7.
114. Enright, P.L. and D.L. Sherrill, *Reference equations for the six-minute walk in healthy adults*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(5 Pt 1): p. 1384-7.
115. Gibbons, W.J., et al., *Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years*. J Cardiopulm Rehabil, 2001. **21**(2): p. 87-93.
116. de Arenaza, D.P., et al., *Preoperative 6-minute walk test adds prognostic information to Euroscore in patients undergoing aortic valve replacement*. Heart, 2010. **96**(2): p. 113-7.
117. Bagur, R. and J. Rodes-Cabau, *Appropriate assessment of operative risk in patients with severe symptomatic aortic stenosis: importance for patient selection in the era of transcatheter aortic valve implantation*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(3): p. 1157-8.
118. Bagur, R., et al., *Exercise capacity in patients with severe symptomatic aortic stenosis before and six months after transcatheter aortic valve implantation*. Am J Cardiol, 2011. **108**(2): p. 258-64.
119. Gotzmann, M., et al., *One-year results of transcatheter aortic valve implantation in severe symptomatic aortic valve stenosis*. Am J Cardiol, 2011. **107**(11): p. 1687-92.

# 11 Anhang

## 11.1 Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Frank Weidemann für die Überlassung des Themas. Er stand mir in jeder Phase meiner Dissertation unterstützend zur Seite und ermöglichte mir durch die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe optimale Voraussetzungen für die Erstellung einer wissenschaftlichen Arbeit.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Sebastian Herrmann, der die Betreuung dieser Arbeit übernommen hat und durch seine fachliche Kompetenz und guten Ratschläge maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Bei Frau Dr. Ann-Katrin Zubrod, Frau Dr. Dan Liu, Frau Larissa Buravezky und Herrn Dr. Kai Hu sowie der gesamten Arbeitsgruppe bedanke ich mich für die gute Einarbeitung, die Hilfe bei der Auswertung und für das angenehme Arbeitsklima.

Einen besonderen Dank gilt abschließend meinen Eltern für die Unterstützung und die motivierenden Worte während meiner gesamten akademischen Ausbildung sowie meinem Freund Marcel für seinen Rückhalt während der Verfassung dieser Arbeit und darüber hinaus.