

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**„Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz bei
Patienten mit Aortenklappenstenose nach
kathetergestütztem perkutanen Aortenklappenersatz“**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Jennifer Roth, geb. Fischer

aus Lichtenfels

Würzburg, September 2022

Referent: Priv.-Doz. Dr. Peter Nordbeck

Korreferentin: Prof. Dr. Astrid Schmieder

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.05.2023

Die Promovendin ist Ärztin

Anmerkung:

Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wurde im nachfolgenden Dokument auf eine geschlechtsneutrale Differenzierung verzichtet. Die entsprechenden Begriffe gelten grundsätzlich für alle Geschlechter gleichermaßen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Mitralinsuffizienz.....	1
1.1.1	Anatomie und Funktion der Mitralklappe.....	1
1.1.2	Epidemiologie und Ätiologie der Mitralinsuffizienz	2
1.1.3	Einteilung und Pathophysiologie der Mitralinsuffizienz.....	2
1.1.4	Diagnostik und Quantifizierung der Mitralinsuffizienz	4
1.2	TAVI.....	6
1.2.1	Indikation eines kathetergestützten perkutanen Aortenklappenersatzes (TAVI).....	6
1.2.2	Eingriff	7
1.3	Thema und Ziel der Arbeit.....	9
2	Physikalische Grundlagen	9
2.1	Grundlagen des Ultraschalls	9
2.2	Konventionelle Echokardiographie	11
2.2.1	M-Mode	11
2.2.2	2D-Verfahren	11
2.3	Konventionelle Doppler-Echokardiographie	11
2.3.1	Das Doppler-Prinzip.....	12
2.3.2	Kontinuierlicher Doppler	12
2.3.3	Gepulster Doppler	13
2.3.4	Farbdoppler	14
2.4	Gewebedoppler-Echokardiographie	14
2.4.1	Allgemeines	14
2.4.2	Verformungsbildgebung.....	15
3	Methoden	16

3.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	16
3.2	Klinische Parameter und Komorbiditäten	17
3.3	Blutentnahme	18
3.4	Echokardiographie	18
3.4.1	Allgemeine echokardiographische Messparameter	18
3.4.2	Systolische Funktionsparameter	19
3.4.3	Diastolische Funktionsparameter	21
3.4.4	Messparameter zur Beurteilung von Herzklappenerkrankungen ..	22
3.4.5	Rechtsventrikuläre Funktionsparameter	26
3.5	Statistik	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Echokardiographische Variablen: Baseline vs. Follow-Up	27
4.2	Veränderung der Mitralinsuffizienz nach TAVI	30
4.2.1	Allgemeine klinische Daten	32
4.2.2	Komorbiditäten und Risikofaktoren	33
4.2.3	Laborwerte	34
4.2.4	Echokardiographische Parameter	35
4.3	Kaplan-Meier-Überlebenskurven	40
5	Diskussion	43
5.1	Veränderung der Mitralinsuffizienz	43
5.2	Mitralinsuffizienz und Mortalität	47
5.2.1	30-Tages-Mortalität	47
5.2.2	Gesamtmortalität	47
5.3	Limitationen der Studie	48
6	Zusammenfassung	50
7	Literaturverzeichnis	52

1 Einleitung

1.1 Mitralinsuffizienz

1.1.1 Anatomie und Funktion der Mitralklappe

Die linke Segelklappe des Herzens (Valva atrioventricularis sinistra), auch Mitralklappe genannt, bildet eine funktionelle Einheit, welche wie ein Rückschlagventil zwischen Vorhof und Kammer fungiert. Sie bestimmt die Richtung des Blutflusses und verhindert einen Rückstrom des Blutes in den linken Vorhof. Strukturell besteht die Mitralklappe aus dem Klappenring, den zwei großen Segeln (Cuspis anterior und posterior), den Sehnenfäden (Chordae tendineae), den Papillarmuskeln und der linksventrikulären Wand¹. Die beiden Segel lassen sich wiederum jeweils in drei Abschnitte unterteilen: A1, A2, A3 und P1, P2, P3 (Abbildung 1)². Für eine intakte Klappenfunktion ist die regelrechte Funktion und ein perfektes Zusammenspiel aller beteiligten Strukturen notwendig. Arbeitet eine dieser strukturellen Einheiten fehlerhaft, kann dies zu einer Undichtigkeit führen³.

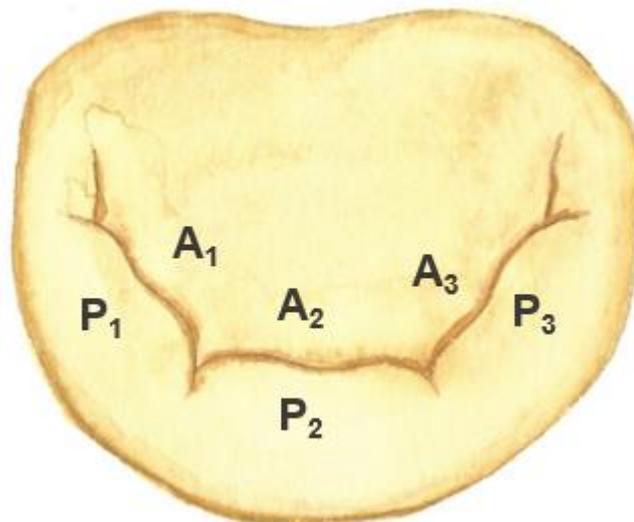


Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Mitralklappe²

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie der Mitralinsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist das häufigste erworbene Klappenvitium, obgleich nur das zweithäufigste behandlungsbedürftige Klappenvitium des erwachsenen Menschen. Die Prävalenz steigt mit fortschreitendem Alter und liegt bei über 75-Jährigen bei mehr als 10%⁴.

Die Ätiologie der MI ist äußerst vielseitig. Durch degenerative Prozesse kommt es bei entsprechenden Grunderkrankungen beispielsweise zum myxomatösen Umbau der Klappensegel, wie bei Bindegewbserkrankungen wie dem Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom, zu Elongation oder Ruptur von Chordae tendineae, wie zum Beispiel bei einem Myokardinfarkt, oder zur Verkalkung des Mitralanulus⁵. Im Gegensatz zu den schleichenden Verläufen können infektiös oder rheumatisch bedingte Endokarditiden sowie ischämische Papillarmuskeldysfunktionen oder -abrisse auch zur akuten Insuffizienz führen^{4,6}. Sekundär tritt die MI durch linksventrikuläre Dilatation sowie Erweiterung des Mitralanulus bei ischämischer oder nichtischämischer dilatativer Kardiomyopathie (DCM) auf, ebenso wie bei länger bestehendem Vorhofflimmern⁴⁻⁶. Während die Bedeutung rheumatischer Erkrankungen in den industrialisierten Nationen stetig abgenommen hat, sind heutzutage vor allem degenerative Erkrankungen ursächlich für die Entstehung einer MI^{7,8}.

1.1.3 Einteilung und Pathophysiologie der Mitralinsuffizienz

Generell kann die MI anhand der Morphologie, dem Zeitpunkt des Auftretens (akut oder chronisch) oder nach der Genese eingeteilt werden. Die morphologische Einteilung erfolgt mit Hilfe echokardiografisch darstellbarer Kriterien (Klassifikation nach Carpentier²) (Tabelle 1). In Anbetracht der Genese wird prinzipiell zwischen einer primären (organischen) und einer sekundären (funktionellen) Insuffizienz unterschieden. Bei der primären MI sind die Strukturen des Klappenapparates selbst betroffen, wodurch die beiden Klappensegel nicht mehr adäquat schließen können. Die häufigste Ursache hierfür ist ein Mitralklappenprolaps⁹. Bei der sekundären MI ist der Klappenapparat selbst intakt, die Geometrie des linken Ventrikels ist jedoch in Folge pathologischer Remodeling-Prozesse derart verändert, dass durch das

daraus entstehende Missverhältnis ein adäquater Klappenschluss nicht mehr gewährleistet ist, wobei der häufigste Grund hierfür eine ischämische Kardiomyopathie ist ^{10,11}.

Tabelle 1: Morphologische Klassifikation nach Carpentier²

Typ I	Typ II	Typ IIIa	Typ IIIb
			
Normale Klappenbeweglichkeit	Überschießende Klappenbeweglichkeit	Eingeschränkte Klappenbeweglichkeit (Systole und Diastole)	Eingeschränkte Klappenbeweglichkeit (Systole)

Der Mitralklappenschluss findet physiologisch in der frühen Systole statt, wenn der linksventrikuläre Druck den des Vorhofs übersteigt, sodass das ausgeworfene Volumen in den Körperkreislauf gepumpt werden kann. Bei insuffizientem Klappenschluss gelangt jedoch ein Teil des Herzzeitvolumens (HZV) als Regurgitationsvolumen zurück in den linken Vorhof. Hieraus resultiert einerseits eine kompensatorische Steigerung des Schlagvolumens, was zu einer Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels führt. Zum anderen kommt es zu einer Volumenbelastung des Lungenkreislaufes, woraus eine pulmonale Hypertonie und eine Rechtsherzinsuffizienz resultieren können⁵.

1.1.4 Diagnostik und Quantifizierung der Mitralsuffizienz

Die Diagnose und Quantifizierung der MI bedarf mehrerer diagnostischer Stufen (Abbildung 2)⁴.

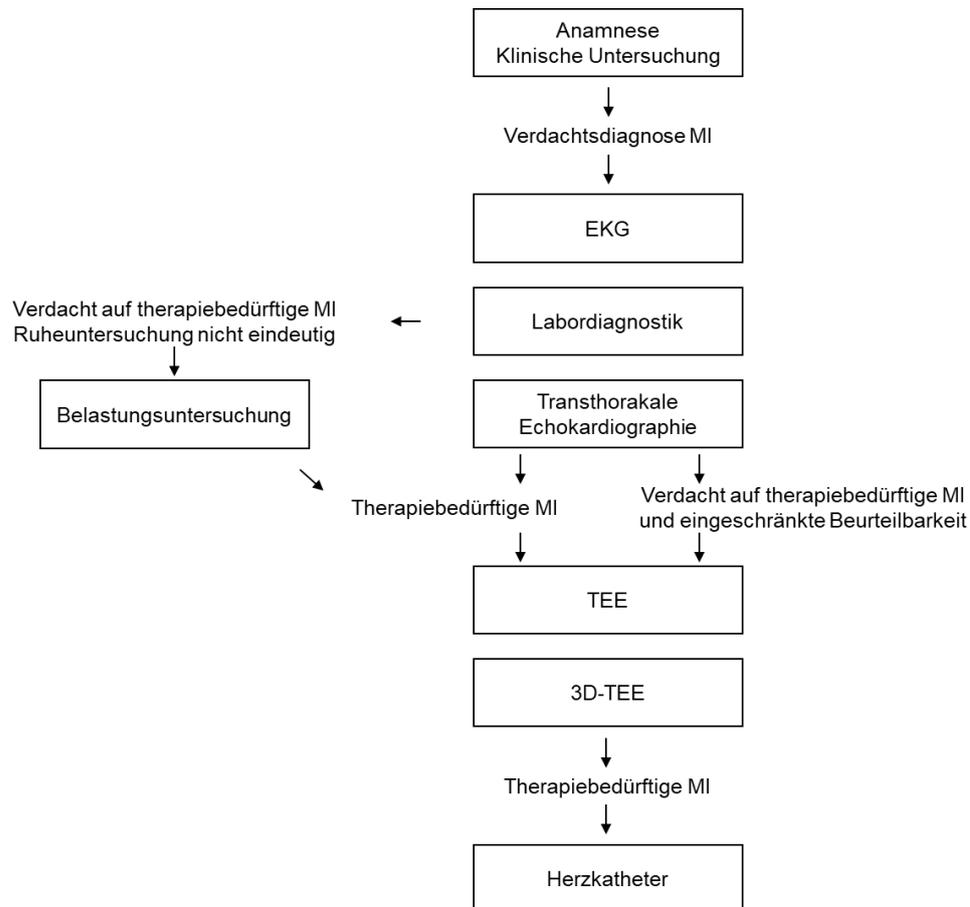


Abbildung 2: Diagnostik der Mitralsuffizienz (modifiziert nach Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, et al.)⁴

Auskultatorisch dominiert bei der MI ein bandförmiges, hochfrequentes Holosystolikum mit Punctum maximum über dem 5. Intercostalraum (ICR) links, medioklavikulär⁵. Im EKG finden sich keine spezifischen Veränderungen, mit zunehmender Volumenbelastung zeigen sich jedoch beispielsweise ein P-mitrale oder ein positiver Sokolow-Lyon-Index⁶. Auch röntgenologisch sind die Zeichen der Volumenbelastung in Form von Vergrößerung des linken Herzens sowie Verengung des Retrokardialraumes sichtbar. Der diagnostische Goldstandard zur initialen Beurteilung der MI ist die transthorakale Echokardiografie (TTE). Hierdurch können Rückschlüsse über die Ätiologie, den Schweregrad und die hämodynamische Relevanz des Klappenvitiums gezogen werden⁹. Zur genaueren Betrachtung und bei eingeschränkter Beurteilbarkeit wird zusätzlich

eine transösophageale Echokardiografie (TEE) durchgeführt. Zur Quantifizierung der MI in leichte, mittelgradige oder schwere Insuffizienz werden mit Hilfe des Farbdoppler hämodynamische Parameter, wie u.a. die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA), die Regurgitationsfraktion (RF) oder das Regurgitationsvolumen (R_{Vol}) berechnet^{12,13} (Tabelle 2). Des Weiteren werden standardisierte Messungen des gesamten Herzens durchgeführt, wie beispielsweise Größe und Funktion der Ventrikel, Vorhofgrößen oder Messungen zur Beurteilung der anderen Klappen^{5,6,14}.

Tabelle 2: Quantifizierung der MI mittels echokardiografischen Parametern (modifiziert nach Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, et al.)¹³

	I = leichtgradig	II = mittelgradig	III = schwergradig
<i>Qualitativ</i>	Kleiner Jet- Ursprung	Intermediäre Befunde	Systolische Flussumkehr in den PV „Flail leaflet“
	Kleine PISA-Zone		Große PISA-Zone
<i>Supportiv</i>	A-Wellen- Dominanz PV	-	E-Wellen- Dominanz PV > 1,5 m/s
	Normale LV-/LA- Größe	LA (> 34 ml/m ²) und LV vergrößert	LA (> 48 ml/m ²) und LV dilatiert
<i>Quantitativ</i>			
VC (mm)	< 3	3 - 6,9	≥ 7 (3CV und 2CV gemittelt 8 mm)
EROA (cm ²)	PMI < 0,2	0,2 - 0,39	≥ 0,4
	SMI < 0,1	-	> 0,2
RegVol (ml/Herzschlag)	PMI < 30	30 - 59	≥ 60
	SMI < 15	15 - 29	≥ 30
RegFraktion (%)	PMI < 30	30 - 59	≥ 60
	SMI < 15	15 - 29	≥ 30

1.2 TAVI

1.2.1 Indikation eines kathetergestützten perkutanen Aortenklappenersatzes (TAVI)

Der perkutane Aortenklappenersatz ist ein minimalinvasiver Eingriff und wird bei Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose (AS) als Alternative zum chirurgischen Klappenersatz durchgeführt, wenn das perioperative Risiko erhöht ist¹⁴⁻¹⁶. Es wird empfohlen Patienten primär einer TAVI zuzuführen, die ≥ 75 Jahre und mit hohem OP-Risiko sind, ≥ 85 Jahre auch ohne erhöhtes OP-Risiko, ebenso wie Patienten mit degenerierter chirurgischer Bioprothese oder Zustand nach Herz-OP¹⁷. Zur präoperativen Abschätzung dieses OP-Risikos wurden Scoring-Systeme entwickelt. Die beiden weit verbreitetsten und meist genutzten sind der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) und der STS (Society of Thoracic Surgeons) Score¹⁶. Heutzutage allerdings gilt die alleinige Beurteilung durch ebengenannte Scores nunmehr als unzureichend. Aus klinisch-randomisierten Studien ging hervor, dass diese, neben der klinischen Beurteilung durch ein spezialisiertes Herz-Team, als ein zusätzlicher Faktor zur Risikoeinschätzung herangezogen werden sollten¹⁷. Zu den klinisch relevanten Faktoren, welche das Operationsrisiko erhöhen und gegenwärtig nicht in Scoring-Systemen abgebildet sind, zählen ein fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, Komorbiditäten wie beispielsweise koronare Herzkrankheit (KHK), pulmonale Hypertonie oder linksventrikuläre Dysfunktion sowie begleitende Bypassoperationen oder Eingriffe an der thorakalen Aorta^{14,17}. Das Herz-Team setzt sich zusammen aus zumindest einem Facharzt für Kardiologie mit der Zusatzbezeichnung „interventioneller Kardiologe“, einem Facharzt für Herzchirurgie und einem Facharzt mit spezieller Erfahrung für die entsprechende Bildgebung. Es soll eine Entscheidung zwischen TAVI und operativem Aortenklappenersatz (AKE) treffen, unter Berücksichtigung von klinischen Charakteristika (beispielsweise früherer herzchirurgischer Eingriff) sowie anatomischen und technischen Aspekten¹⁸.

Der Schweregrad einer AS wird analog zur MI mittels Doppler-Echokardiographie bewertet^{9,14}. Für die Einteilung werden der mittlere systolische Druckgradient, die Klappenöffnungsfläche und die maximale transaortale Flussgeschwindigkeit gemessen¹⁹.

1.2.2 Eingriff

Der kathetergestützte Aortenklappenersatz ist ein relativ neues, minimal-invasives Verfahren, der einen risikoärmeren Eingriff ohne Thorakotomie zur Behandlung von Aortenstenosen oder degenerierten Bioprothesen zulässt¹⁶. Der Zugang erfolgt meist über Punktion der Leistenarterie (transfemoral), wodurch das Kathetersystem retrograd in die Aorta über den stenosierenden Aortenklappenring hinaus bis in den linken Ventrikel vorgeschoben wird (Abbildung 3). Seltener erfolgt der Zugang über die Herzspitze (transapikal) oder über die Arteria subclavia^{20,21}. Die exakte Positionierung der neuen Klappe, die sowohl Ballon-expandierbar (z. B. Edwards-Sapien®) als auch selbstexpandierend (z. B. CoreValve®) sein kann²² (Abbildung 4), erfolgt unter sogenanntem „rapid pacing“, wobei durch einen passageren Schrittmacher temporär Frequenzen von 180/min ausgelöst werden²³. Unter Kontrastmittelgabe wird anschließend der Klappenschluss, beziehungsweise die Dichtigkeit der Aortenklappenprothese kontrolliert. Der Eingriff erfolgt in Analgosedierung, die Verwendung einer Vollnarkose verliert zunehmend an Bedeutung²⁴.

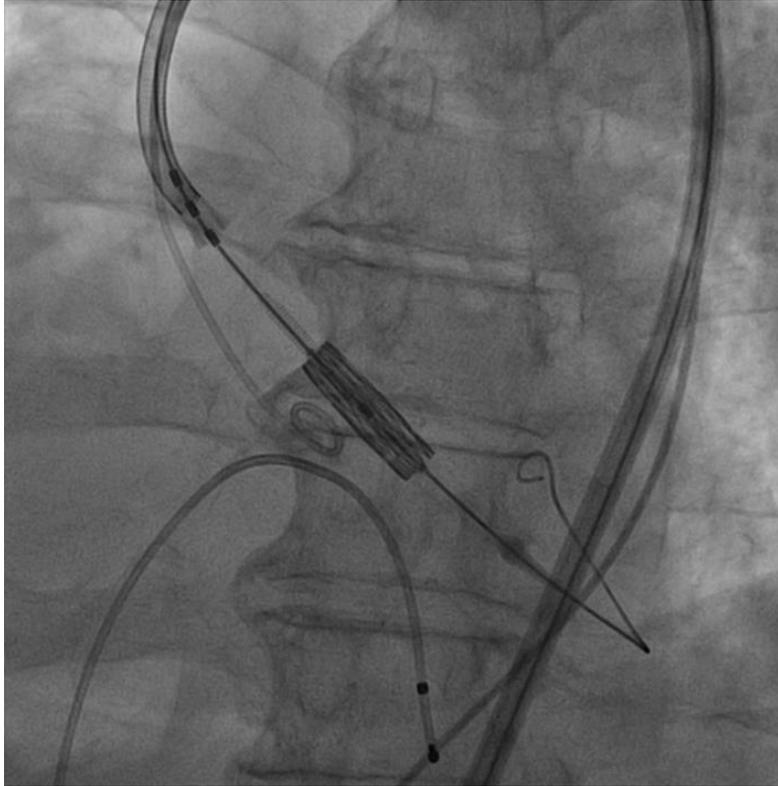


Abbildung 3: Vorschieben der noch verschlossenen Aortenklappenprothese über den stenosierten Aortenklappenring.

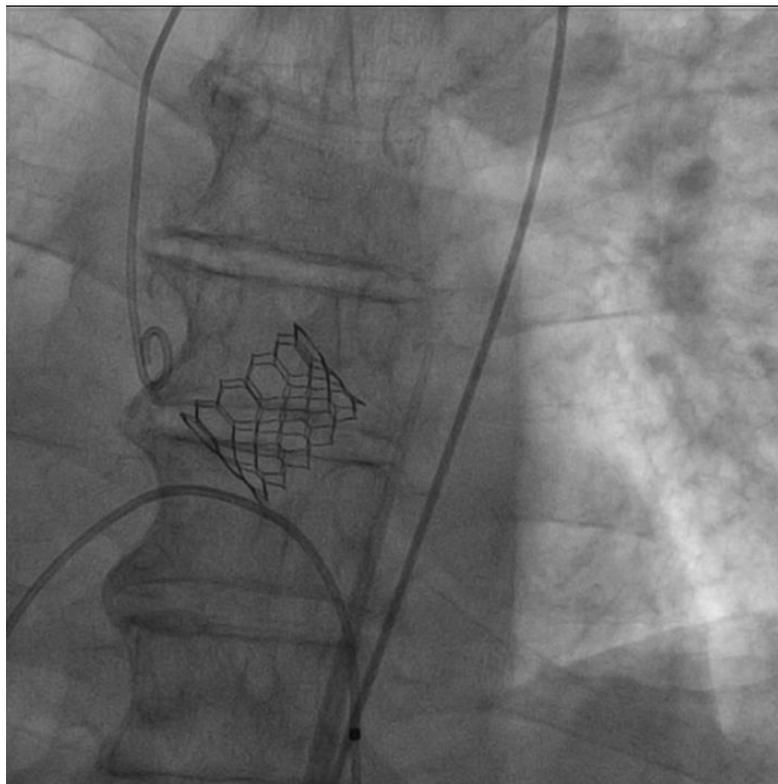


Abbildung 4: Positionierung und Ausbreitung der Aortenklappenprothese

1.3 Thema und Ziel der Arbeit

Patienten mit hochgradiger Aortenstenose, die einer TAVI unterzogen werden müssen, leiden häufig auch an einer Mitralklappeninsuffizienz²⁵. Untersuchungen dieses Zusammenhangs lassen erahnen, dass sich eine gleichzeitig bestehende MI nach Aortenklappenersatz verbessert. Bei dieser klinisch retrospektiven Studie wurden alle Patienten, die in den Jahren 2009 bis 2017 am Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums Würzburg eine TAVI erhalten haben und gleichzeitig eine zumindest leicht- bis mittelgradige Mitralinsuffizienz hatten, bezüglich der Änderung der Mitralinsuffizienz vor und nach dem Eingriff untersucht. Es wurden personenbezogene Daten, Laborparameter, Komorbiditäten, sowie echokardiografische Parameter offline mithilfe des Programms EchoPAC™ (GE Healthcare) erhoben.

Die Klassifizierung der Mitralinsuffizienz erfolgte durch einen erfahrenen Untersucher, der den Schweregrad visuell in sechs Stufen (0-5) einteilte. Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, inwiefern anhand der Baseline-Untersuchungen eine Änderung im Krankheitsverlauf der MI detektiert werden kann und ob Parameter oder Messwerte existieren, mit denen eine Aussage über einen späteren Verlauf getroffen werden kann. So soll möglicherweise überflüssigen simultanen Interventionen an der Mitralklappe vorgebeugt werden, welche sowohl Morbidität als auch Mortalität erhöhen können^{26,27}. Dies ist vor allem bei Hochrisiko-Patienten von besonderer Bedeutung.

2 Physikalische Grundlagen

2.1 Grundlagen des Ultraschalls

Als Ultraschall bezeichnet man Wellen mit einer Frequenz von über 20 kHz, die somit für das menschliche Gehör nicht wahrzunehmen sind²⁸. Die Frequenz ist definiert als die Anzahl an Schwingungen, die eine Schallwelle in einer Sekunde ausführt und wird in der Einheit Hertz (Hz) bzw. s^{-1} angegeben. Multipliziert man die Wellenlänge λ [m] mit der Frequenz f [s^{-1}], so erhält man die Schallgeschwindigkeit c [m/s]:

$$c = \lambda \cdot f$$

Ultraschallwellen werden per definitionem als sogenannte „longitudinal compression waves“ bezeichnet. Das bedeutet, dass die Verschiebung der Partikel des Mediums in der gleichen oder entgegengesetzten Richtung zur Ausbreitungsrichtung der Welle im Medium erfolgt²⁹. Beim Durchlaufen eines Mediums wird die Welle durch die akustische Impedanz beeinflusst, was die spezifische Beschaffenheit in Form von Elastizität, Komprimierbarkeit und Dichte eines Mediums beschreibt. Die Ausbreitung erfolgt in Form einer Sinuskurve, da sich beim Auftreffen der Ultraschallwelle auf das Medium die Gleichgewichtslage der Partikel geringfügig ($<1\ \mu\text{m}$) ändert und so Areale geringerer und höherer Partikeldichte entstehen. Diese Komprimierungen und Verdichtungen erfolgen periodisch, was die sinuskurvenförmige Ausbreitung der Welle erklärt²⁹. Im menschlichen Körper breiten sich Ultraschallwellen mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von $1540\ \text{m/s}$ aus³⁰.

Je nach Beschaffenheit des Mediums werden die Wellen reflektiert, absorbiert oder gestreut, es treten außerdem Beugung und Brechung auf³⁰. Dies macht man sich bei der diagnostischen Ultraschalluntersuchung zu nutze. Grundlage für die Erzeugung und Detektion von Ultraschall ist die Verwendung eines piezoelektrischen Kristalls. Durch seinen polaren Aufbau kommt es unter Einfluss eines elektrischen Feldes zur Verschiebung der Ladungsschwerpunkte im Kristall, das Material beginnt zu schwingen^{28,29}. Die Schwingungen werden mithilfe eines Gels auf das umgebende Gewebe übertragen, die Reflexion wird dann wiederum detektiert und abhängig von Amplitude und Laufzeit in verschiedenen Grauabstufungen bildlich dargestellt. Die Laufzeit gibt hierbei den Abstand zum Reflektionsort an. Typische Frequenzbereiche der diagnostischen Ultraschalluntersuchung bewegen sich im Bereich zwischen 2 und $7\ \text{MHz}$ ³⁰, bei der Echokardiographie zwischen 1 und $40\ \text{MHz}$ ²⁸. Je höher die gewählte Frequenz, desto höher ist die Auflösung und desto niedriger jedoch die Eindringtiefe und umgekehrt²⁸.

2.2 Konventionelle Echokardiographie

2.2.1 M-Mode

Beim sogenannten M-Mode (M steht für Motion = Bewegung) wird die Amplitude eines eindimensionalen Schallstrahls (y-Achse) gegen die Zeit aufgetragen (x-Achse). Die Amplitude eines reflektierten Signals wird so durch verschiedene Graustufen des abzubildenden Punktes dargestellt. Parallel dazu wird ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet, um den zeitlichen Zusammenhang im Herzzyklus herzustellen. Der M-Mode erlaubt eine hohe zeitliche Auflösung von ca. 1 ms, entsprechend einer Pulsrepetitionsfrequenz von 1 kHz, und eine hohe räumliche Auflösung, wodurch sich bewegliche Organe eindimensional darstellen lassen^{28,30}.

2.2.2 2D-Verfahren

Das 2D-Verfahren, oder auch B-Mode (*B* für englisch *brightness modulation*) oder Schnittbildverfahren genannt, ist eine Technik, bei der durch elektronische und mechanische Schwenkung des Ultraschallkopfes innerhalb eines kegelförmigen Bildsektors von 60-90° ein zweidimensionales Schnittbild des Herzens erzeugt werden kann³⁰. Die eingehenden Impulse werden auch hier in unterschiedlichen Graustufen dargestellt. Je nach Anordnung der piezoelektrischen Kristalle im Ultraschallkopf existieren unterschiedliche Schallkopftypen. Durch die Linear-Array Technik erhält man beispielsweise ein rechteckiges Bild, durch die Sektor-Array-Technik ein sektorförmiges Bild²⁸.

2.3 Konventionelle Doppler-Echokardiographie

Bei der Doppler-Echokardiographie macht man sich den Doppler-Effekt zunutze, um auch Geschwindigkeiten und Bewegungsrichtungen von Objekten zu erfassen³⁰.

2.3.1 Das Doppler-Prinzip

Das Doppler-Prinzip ist zur Veranschaulichung mit der Sirene eines herannahenden bzw. sich entfernenden Krankenwagens vergleichbar. Ändert sich die Entfernung des Senders einer Welle zum Empfänger der Schallwelle (in diesem Falle die Sirene zum menschlichen Ohr), so kommt es zur Frequenzverschiebung f_D zwischen ausgesandtem und reflektiertem Ultraschall. Diese ist proportional zur Geschwindigkeitskomponente v des Senders und wird als Dopplerverschiebung oder Doppler-Shift bezeichnet. Bewegt sich also der Krankenwagen auf eine Person zu, so wird die wahrgenommene Frequenz höher, bewegt er sich hingegen weg, wird sie tiefer^{28,30}. Dies lässt sich mathematisch mithilfe der Doppler-Gleichung beschreiben:

$$f_D = 2 \cdot f_0 \cdot \frac{v \cdot \cos \alpha}{c}$$

Hierbei ist f_D die Frequenzverschiebung, f_0 die Grundfrequenz des Ultraschalls, v die Geschwindigkeit, α der Winkel zwischen Schallfeld und Bewegungsrichtung und c die Schallgeschwindigkeit im entsprechenden Medium²⁸. Da die Dopplerverfahren lediglich Geschwindigkeiten messen, die sich direkt auf den Schallkopf zu oder von ihm wegbewegen, erfordert die Messung der übrigen Geschwindigkeiten eine Korrektur durch Multiplikation mit dem Kosinus des Anschlagwinkels α . Somit beträgt der ideale Winkel $\cos 0^\circ = 1$, da hier die reale Geschwindigkeit wiedergegeben wird, ein senkrechter Anschlagwinkel $\cos 90^\circ = 0$ hingegen würde vom Doppler nicht erfasst werden³⁰.

Bei der diagnostischen Echokardiographie existieren drei verschiedene Dopplerverfahren, um Bewegungen und somit Geschwindigkeiten abzubilden: kontinuierlicher Doppler, gepulster Doppler und Farbdoppler. Diese drei Modi sind in ihrer Funktionsweise unterschiedlich, ergänzen sich jedoch gegenseitig³⁰.

2.3.2 Kontinuierlicher Doppler

Beim kontinuierlichen Doppler, auch Continuous-wave-Doppler oder kurz CW-Doppler genannt, arbeiten sowohl der sendende als auch der empfangende Schallwandler mit linearen, kontinuierlichen Ultraschallstrahlen. Durch die Frequenzverschiebung können alle Geschwindigkeiten der roten Blutkörperchen

im Herzen gemessen werden und als Spektraldarstellung in Bezug zur Zeit aufgetragen werden³⁰. Reflektierte Signale, die sich auf den Schallkopf zubewegen, werden oberhalb der Nulllinie dargestellt und Signale, die sich vom Schallkopf wegbewegen, unterhalb der Nulllinie. Aufgrund der kontinuierlichen Funktionsweise sind zwar sämtliche Zwischengeschwindigkeiten bis zur Maximalgeschwindigkeit dargestellt, es lassen sich jedoch keine Aussagen zur Lokalisation der gemessenen Flussgeschwindigkeiten treffen. Neben der bildlichen Darstellung der Geschwindigkeiten mittels Spektrogramm lassen sich die Geschwindigkeiten auch durch akustische Signale wiedergeben²⁹. Dies erleichtert dem Untersucher beispielsweise das Auffinden der höchsten Geschwindigkeit über einer Stenose³⁰.

2.3.3 Gepulster Doppler

Im Gegensatz zum kontinuierlichen Doppler werden beim gepulsten Doppler, auch Pulsed-Wave-Doppler oder kurz PW-Doppler genannt, auch die Lokalisationen der gemessenen Geschwindigkeiten bestimmt. Dies wird durch die gepulste Funktionsweise eines einzigen piezoelektrischen Kristalls ermöglicht, der Signalkomplexe sowohl aussendet und nach einem definierten zeitlichen Intervall auch wieder empfängt. Die Festlegung dieses Intervalls bedingt dann die jeweilige Eindringtiefe. Des Weiteren ist beim gepulsten Doppler nur ein begrenztes Auflösungsvermögen für Geschwindigkeiten in Abhängigkeit der Pulsrepetitionsfrequenz möglich. Da Letztere wiederum durch die Eindringtiefe mitbestimmt wird, ist das Verfahren dahingehend limitiert, dass lediglich Geschwindigkeiten bis zu einer bestimmten Grenzgeschwindigkeit, der sogenannten „Nyquist-Geschwindigkeit“, gemessen werden können³⁰. Auch beim gepulsten Doppler können Signale sowohl bildlich als auch akustisch wiedergegeben werden²⁹.

2.3.4 Farbdoppler

Beim Farbdoppler handelt es sich ebenfalls um ein gepulstes Dopplerverfahren, bei dem gleichzeitig ein zweidimensionales B-Bild dargestellt wird und darüber in Echtzeit die zu messenden Geschwindigkeiten gelegt werden, wodurch auch deren Lokalisation bildlich dargestellt wird. Hierbei wird simultan die Phasenverschiebung der Signale aus mehreren Messzellen gleichzeitig analysiert, wodurch, anders als bei der Spektraldarstellung, mittels Autokorrelation eine mediane Geschwindigkeit ermittelt wird^{28,29}. Die gewonnenen Daten können sowohl in einer flächenhaften PW-Analyse als auch im Color-M-Mode wiedergegeben werden. Die Geschwindigkeiten werden zur Veranschaulichung farbkodiert dargestellt, wobei Signalen, die sich auf den Schallkopf zubewegen ein roter und Signalen, die sich vom Schallkopf wegbewegen ein blauer Farbton zugeordnet ist. Turbulenzen werden demnach als Mosaikmuster mit Grünbeimengungen dargestellt^{30,31}.

2.4 Gewebedoppler-Echokardiographie

2.4.1 Allgemeines

Der Gewebedoppler-Echokardiographie liegt dieselbe Funktionsweise wie der Standard-Doppler-Echokardiographie zugrunde. Es wird jedoch ein Filter verwendet, der Objekte mit hoher Geschwindigkeit, aber geringer Reflexion herausfiltert, wie beispielsweise korpuskuläre Blutbestandteile. Dadurch kann das stark reflektierende Myokard mit seinen niedrigen Geschwindigkeiten von bis zu 15 cm/s dargestellt werden³². Langsamer Blutfluss oder Thromben im Herzen werden aus diesem Grund dennoch abgebildet. Der Zusammenhang zwischen Geschwindigkeitsmessungen im Myokard und dessen Funktion wurde erstmals im Jahre 1961 durch Yoshida beschrieben³³.

Zum einen können durch Verwendung des Spektralgewebedopplers selektive Messungen von Spitzengeschwindigkeiten bestimmter Myokardregionen erfolgen. Dieses Verfahren ermöglicht eine sehr gute zeitliche Auflösung sowie eine direkte qualitative Auswertung³⁴. Zum anderen können die Daten mittels Farbdoppler unter Gewährleistung von hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung

wiedergegeben werden, wobei hier für gewöhnlich die mediane Geschwindigkeit angezeigt wird. Die Messungen erfordern aufgrund ihrer Komplexität eine nachträgliche Auswertung. Die Darstellung erfolgt entweder im M-Mode oder im zweidimensionalen Ultraschallbild³⁰.

Die Messungen erfolgen bei diesem Verfahren stets parallel zum Ultraschallstrahl, woraus sich ergibt, dass radiale und zirkumferenzielle Messungen von parasternal und longitudinale Messungen von apikal erfolgen^{30,34}.

2.4.2 Verformungsbildgebung

Aus den Geschwindigkeitsmessungen des Gewebedopplers lassen sich wiederum Informationen zur regionalen Verformung pro Zeiteinheit (Strain, [%]) und zu dessen zeitlicher Ableitung, der Verformungsrate (Strain Rate, [s^{-1}]) des Myokards ziehen^{34,35}. Der Strain (ϵ) ist anhand nachfolgender Gleichung als prozentuale Verkürzung (negativer Strain) oder Elongation (positiver Strain) eines Körpers in einer Richtung über die Zeit definiert. $L_{(0)}$ beschreibt die Ausgangslänge und $L_{(t)}$ die Länge zum Zeitpunkt t ^{29,36}.

$$\epsilon = \frac{L_{(t)} - L_0}{L_0}$$

Dessen zeitliche Ableitung, die Strain Rate (SR), beschreibt den zeitlichen Verlauf, mit der eine Verformung stattfindet und kann mit folgender Formel mathematisch dargestellt werden. Die Geschwindigkeiten v_1 und v_2 sind die der zwei myokardialen Messpunkte, d der Abstand zwischen diesen Punkten³⁶.

$$SR = \frac{(v_2 - v_1)}{d}$$

Die Messung der Verformung kann in drei zueinander senkrechten Hauptrichtungen als negativer longitudinaler Strain, positiver radialer Strain und negativer zirkumferenzieller Strain erfolgen^{35,36}.

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

In dieser klinisch retrospektiven Studie wurden 105 Patienten (43 Männer, 62 Frauen) mit hochgradiger Aortenstenose und einer zumindest leicht- bis mittelgradigen Mitralinsuffizienz eingeschlossen. Alle Patienten wurden im Zeitraum zwischen Oktober 2009 und Juli 2017 einem kathetergestützten Aortenklappenersatz unterzogen. Das Durchschnittsalter betrug 82 ± 5 Jahre. Zudem ist zu erwähnen, dass die hier untersuchten Patienten eine Reihe an Komorbiditäten aufweisen, wie in 4.2.2 näher beschrieben. Im Rahmen des Eingriffs wurde bei jedem Patienten eine echokardiographische Untersuchung vor TAVI durchgeführt und anschließend ausgewertet. Des Weiteren wurden die zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen klinischen Daten, welche unter 3.2 aufgeführt sind, sowie die in 3.3 erläuterten Laborwerte zusammengetragen. Nach dem Eingriff erfolgte erneut eine echokardiographische Untersuchung. Es mussten zehn Patienten von der Studie ausgeschlossen werden, da die postoperative Untersuchung nicht im System gespeichert wurde oder die Aufnahmen nicht verwertbar für exakte Messungen waren. Daraufhin konnten die Untersuchungen der übrigen 95 Patienten (39 Männer, 56 Frauen) ausgewertet werden. Die postoperative Echokardiographie fand im Schnitt $16,5\pm 37$ Tage (Median 6 Tage) nach TAVI statt.

Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz wurde hierbei vorher und nachher visuell in 5 Grade eingeteilt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Visuelle Einteilung der Schweregrade der Mitralinsuffizienz

Grad	Beurteilung der MI
0	keine
1	leichtgradig
2	leicht- bis mittelgradig
3	mittelgradig
4	mittel- bis hochgradig
5	hochgradig

Zum Baseline-Zeitpunkt litten 39 Patienten an einer leicht- bis mittelgradigen MI, 41 an einer mittelgradigen, drei an einer mittel- bis hochgradigen MI und zwölf Patienten an einer hochgradigen MI.

Eine signifikante Änderung der MI wurde immer dann angenommen, wenn sich diese nach TAVI um mindestens zwei visuelle Grade verbessert hat (Tabelle 4).

Tabelle 4: Definieren der signifikanten Änderung der Mitralinsuffizienz

Keine Verbesserung	Signifikante Verbesserung
Verschlechterung	Verbesserung ≥ 2 visuelle Grade
Keine Änderung	
Verbesserung < 2 visuelle Grade	

Zudem wurde das Überleben der Patienten 30 Tage nach TAVI untersucht sowie bis zum Abschluss der Befunderhebungen im Oktober 2017.

Alle Befunderhebungen fanden am Universitätsklinikum Würzburg in der Medizinischen Klinik I statt. Des Weiteren gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis für die durchgeführten Untersuchungen, die Speicherung der Daten und die spätere Auswertung.

3.2 Klinische Parameter und Komorbiditäten

Zur Erhebung der klinischen Daten wurden die Arztbriefe der Patienten studiert. Hieraus konnten Größe und Gewicht ermittelt werden sowie systolische (syst.) und diastolische (diast.) Blutdruckmessungen nach Riva und Rocci. Aus den Werten für Größe und Gewicht konnte anschließend der Body Mass Index (BMI) berechnet werden. Des Weiteren wurden Risikofaktoren und Vorerkrankungen dokumentiert. Dazu zählen Arterielle Hypertonie, stattgehabter Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, KHK, periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Vorhofflimmern (VHF), Hyperlipoproteinämie, Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Apoplex, Nikotinabusus sowie Niereninsuffizienz. Die Klassifikation des Nikotinabusus erfolgte anamnestisch in drei Gruppen: kein

Raucher, Ex-Nikotinabusus und bestehender Nikotinabusus. Die Einteilung der Niereninsuffizienz erfolgte anhand der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) in fünf Schweregrade anhand der Stadien der National Kidney Foundation (NKF)³⁷.

3.3 Blutentnahme

Bei allen Patienten erfolgte im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes vor TAVI sowie zur echokardiographischen Nachkontrolle nach dem Eingriff eine venöse Blutentnahme. Berücksichtigt wurden die Nierenwerte GFR und Creatinin, die Blutfette Cholesterin, Low-density Lipoprotein (LDL) und High-density Lipoprotein (HDL), der Hämoglobinwert (Hb) und der Hämatokrit (Hkt), der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) sowie der Langzeitzuckerwert HbA1c.

3.4 Echokardiographie

Die Untersuchung der Patienten erfolgte in den Echolaboratorien des Uniklinikums Würzburg in Linksseitenlage und 30° Oberkörperhochlagerung mit den Geräten GE Vingmed Vivid 7, Horten, Norwegen; 3.5Mhz des Herstellers General Electrics Healthcare. Anschließend wurden die gewonnenen Daten mit dem Workstation Programm EchoPAC Version 201 ausgewertet.

3.4.1 Allgemeine echokardiographische Messparameter

Mit der Aufnahme des parasternalen Langachschnittes auf Höhe des 2. ICR links können die grundlegenden Messungen von Wanddicken und Durchmesser des linken Ventrikels vorgenommen werden. So konnte basisnah über den M-Mode die enddiastolische Dicke der Ventrikelhinterwand (LVPWd) und des Septums (IVSd) in Millimeter [mm] ermittelt werden. Zudem wurden der enddiastolische und endsystolische Durchmesser (LVEDD, LVESD [mm]) des linken Ventrikels bestimmt und hieraus die Verkürzungsfraction (FS) in Prozent berechnet, der Normwert hierfür beträgt >25%³⁶ (Abbildung 5).

$$FS [\%] = \frac{LVEDD - LVESD}{LVEDD} \cdot 100$$

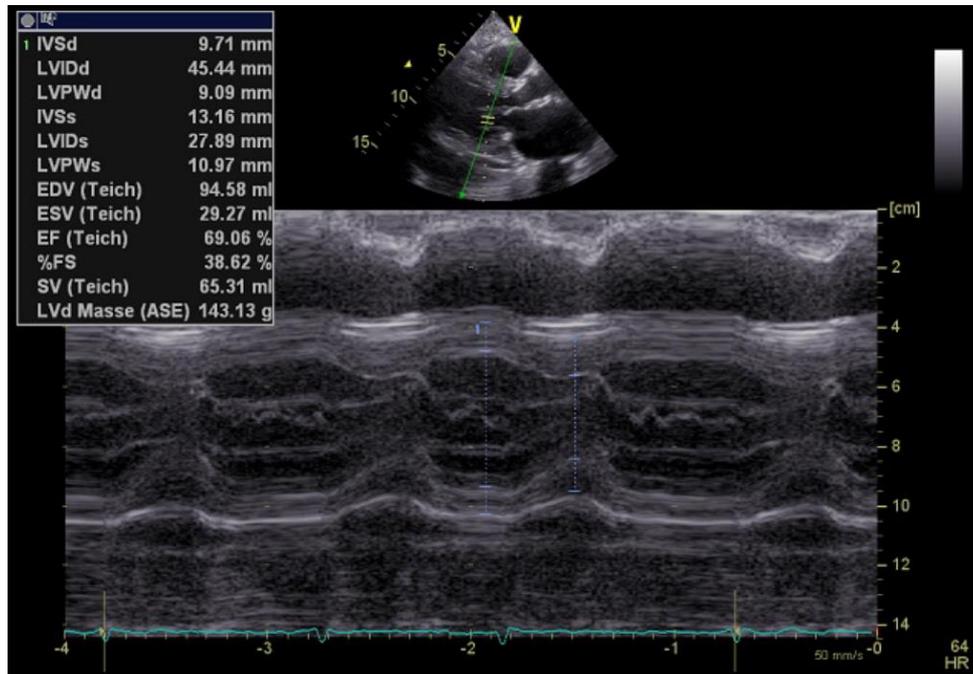


Abbildung 5: M-Mode durch den linken Ventrikel

3.4.2 Systolische Funktionsparameter

Um die globale systolische Pumpfunktion zu beurteilen, wurde die Ejektionsfraktion (EF) als wichtigster globaler Funktionsparameter biplan nach der Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson bestimmt. Hierbei werden die Volumina (EDV, ESV) durch Nachzeichnen der enddiastolischen und endsystolischen Kontur, sowohl im apikalen Zwei- als auch im Vierkammerblick gemessen³⁸. Die Hochrechnung der tatsächlichen Volumina und der EF erfolgt anschließend durch das Echogerät (Abbildung 6).

$$EF [\%] = \frac{EDV - ESV}{EDV} \cdot 100$$

So ist auch bei unregelmäßig geformten Ventrikeln eine relativ genaue Messung möglich. Messwerte von $>53\%$ werden als normwertig definiert, eine eingeschränkte EF kann für die klinische Praxis in leicht (45-53%), mittelgradig (30-45%) und schwer ($<30\%$) eingeteilt werden³⁶. In gleicher Weise konnten Fläche (LAA) und Volumen (LAV) des linken Atriums bestimmt werden, wenn möglich ebenfalls mit der Biplane-Scheibchen-Summationsmethode.



Abbildung 6: Planimetrie der Volumina des linken Ventrikels nach Simpson im apikalen Vierkammerblick (links) und Zweikammerblick (rechts)

Des Weiteren konnte die septale und laterale Mitralanulusbewegung in der Systole (MAPSE [mm]) mittels M-Mode gemessen werden, um so die longitudinale myokardiale Funktion des linken Ventrikels zu beurteilen (Abbildung 7). Außerdem wurden im parasternalen Kurzachsenschnitt verschiedene Segmente des Ventrikels durchleuchtet, um regionale Wandbewegungsstörungen als Ausdruck von Infarkt Narben zu detektieren.

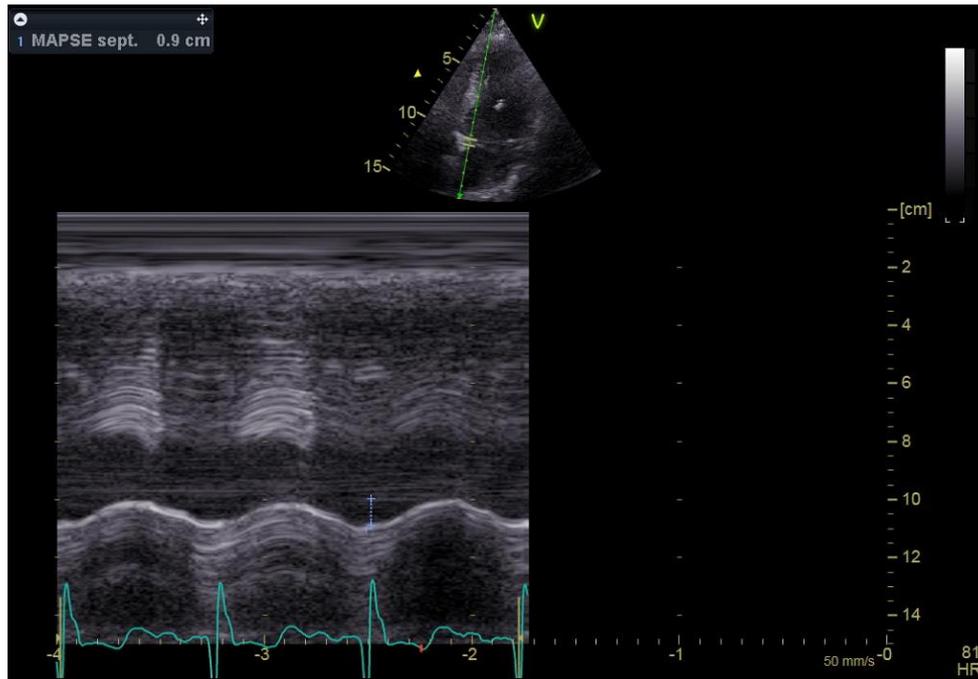


Abbildung 7: M-Mode-Messung der septalen systolischen Mitralanulusbewegung (MAPSE septal)

3.4.3 Diastolische Funktionsparameter

Zur Beurteilung der diastolischen Funktion wird zum einen das transmitrale Flussprofil und somit die Füllung des linken Ventrikels beurteilt, zum anderen werden verschiedene Füllungsmuster zur klinischen Einschätzung der Prognose bestimmt. Mittels PW-Doppler können bei Sinusrhythmus während der Diastole zwei Flussprofile verzeichnet werden. Die E-Welle (E) entsteht frühdiastolisch durch passive linksventrikuläre Füllung, die A-Welle (A) bezeichnet die spät-diastolische Füllung durch den Beitrag der aktiven Kontraktion des linken Vorhofs. Anschließend werden beide zueinander ins Verhältnis gesetzt (E/A). Durch Messung des höchsten Punktes der E-Welle im Verlauf des Mitralprofils bis zur Basis erhält man die Dezelerationszeit (DT [ms]) (Abbildung 8). Der Abstand zwischen dem Ende des nach unten gerichteten Flusses auf die Aortenklappe zu und dem transmitralen Einstrom wird als isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT [ms]) bezeichnet. Die Bestimmung der maximalen frühdiastolischen Geschwindigkeit (E') erfolgt mittels Gewebedoppler sowohl im septalen als auch an im lateralen basalen Mitralanulus (Abbildung 9). Diese Werte wurden gemittelt und zur E-Welle ins Verhältnis gesetzt (E/E')^{36,39}. Anhand

dieser Parameter erfolgte nun die Einteilung der diastolischen Füllungsmuster unter folgenden Kriterien⁴⁰ (Tabelle 5).

Tabelle 5: Kriterien zur Einteilung der diastolischen Funktion

	Normal	Relaxationsstörung	Pseudonormalisierung	Restriktionsstörung
E/A [cm/s]	>1	<1	1-2	>2
DT [ms]	<220	>220	150-200	<150
IVRT [ms]	<100	<100	60-100	<60

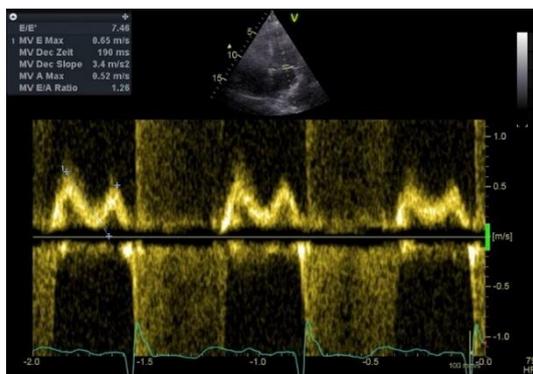


Abbildung 8: Transmitrales Flussprofil (CWD)

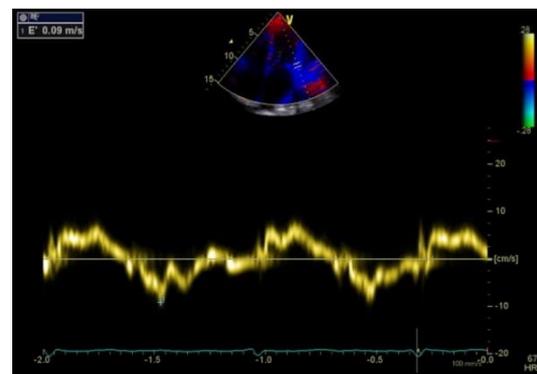


Abbildung 9: Bestimmung von E'

3.4.4 Messparameter zur Beurteilung von Herzklappenerkrankungen

Zur Beurteilung der Aortenklappenstenose wurde mittels CW-Doppler und PW-Doppler zum einen das Flussprofil über die Aortenklappe im apikalen Fünfkammerblick beurteilt, zum anderen wurde der Ausflusstrakt in der apikalen langen Achse untersucht. Um die maximalen und mittleren transvalvulären Geschwindigkeiten ($AV V_{max}$, $AV V_{mean}$ [ms]) zu ermitteln, wurden die Dopplerprofile mittels Planimetrie integriert. Mithilfe dieser Parameter konnte

anschließend unter Verwendung der vereinfachten Bernoulli-Gleichung der maximale und mittlere transvalvuläre Druckgradient (AV P_{\max} , AV P_{mean} [ms]) berechnet werden³⁰.

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

Die Berechnung der Aortenöffnungsfläche (AVA) bedarf nun der Verwendung der Kontinuitätsgleichung sowie der oben genannten Geschwindigkeiten und der Oberfläche des linksventrikulären Ausflustraktes (A1)³⁶.

$$AVA = A1 \cdot \frac{v_1}{v_2}$$

Diese Berechnungen werden vom Programm selbstständig durchgeführt (Abbildung 10). Aufgrund dessen erfolgte die Einteilung der Aortenklappenstenose leitliniengerecht nach aktuellen Empfehlungen in drei Schweregrade (leicht-, mittel-, hochgradig)¹⁹.

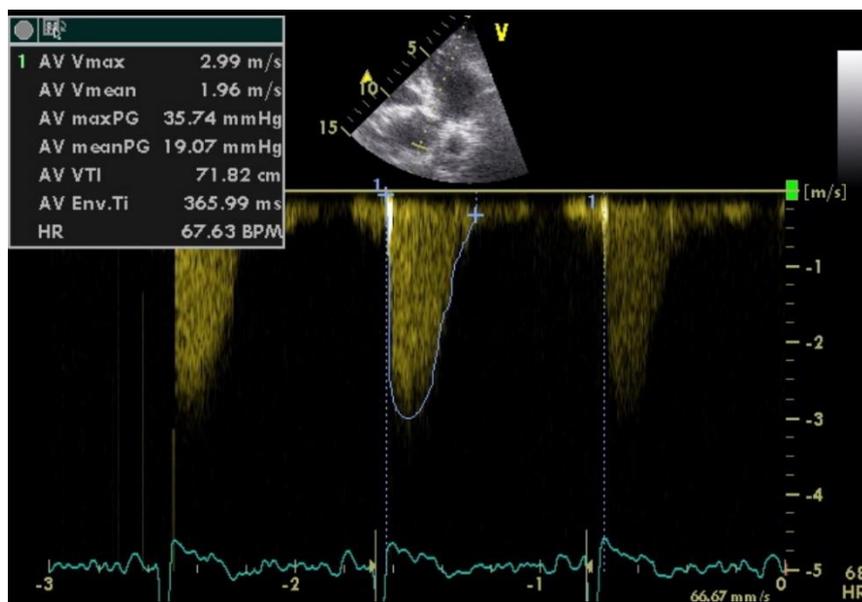


Abbildung 10: Transaortales Flussprofil

Zur Beurteilung der Mitralsuffizienz wird die sogenannte PISA-Methode („proximal isovelocity surface area“), oder auch flow-convergence-Methode, im apikalen Vierkammerblick angewendet, wann immer dies technisch oder

anatomisch möglich ist⁴¹(Abbildung 11). So kann in der Mitte der Systole der Radius des Jets gemessen werden sowie die maximale Jetgeschwindigkeit (MR V_{max}) und das Zeit-Geschwindigkeits-Integral des Insuffizienzjets (MR VTI) bestimmt werden (Abbildung 12). Die EROA und das R_{Vol} können dann mithilfe der Kontinuitätsgleichung berechnet werden⁴².

$$EROA = \frac{2 \cdot \pi \cdot r^2 \cdot Nyquistgeschwindigkeit}{MR V_{max}}$$

$$R_{Vol} = EROA \cdot MR VTI$$

Die Regurgitationsfraktion (RF) [%] bildet der Quotient aus Regurgitationsvolumen und dem Auswurfvolumen. So kann die Mitralinsuffizienz, wenn möglich, nicht nur visuell, sondern auch anhand quantitativer Messungen klassifiziert werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Klassifizierung der Schweregrade bei Mitralinsuffizienz

	leichtgradig	mittelgradig	hochgradig
EROA [m²]	<20	20-29 30-39	≥40
R_{Vol} [ml]	<30	30-44 45-59	≥60
RF [%]	<30	30-39 40-49	≥50

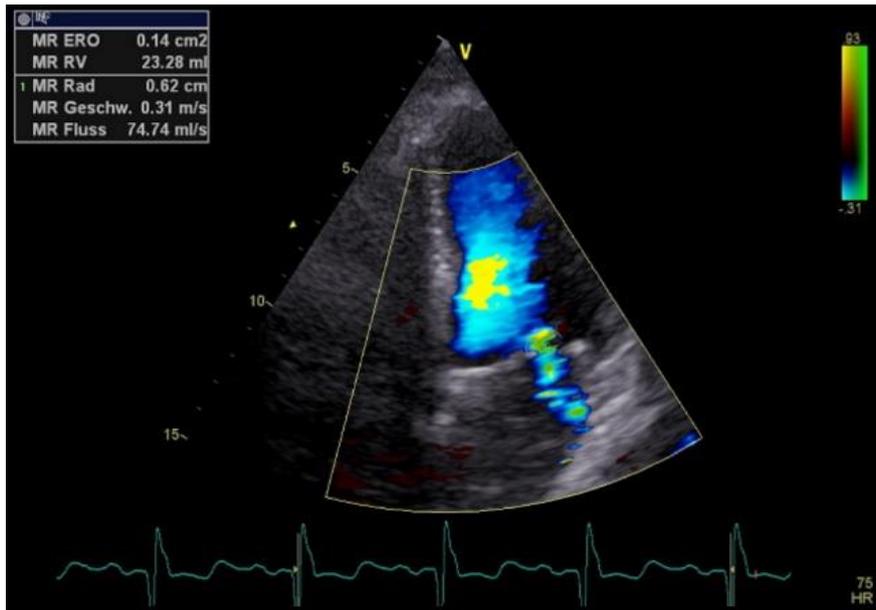


Abbildung 11: PISA-Messung im apikalen Vierkammerblick

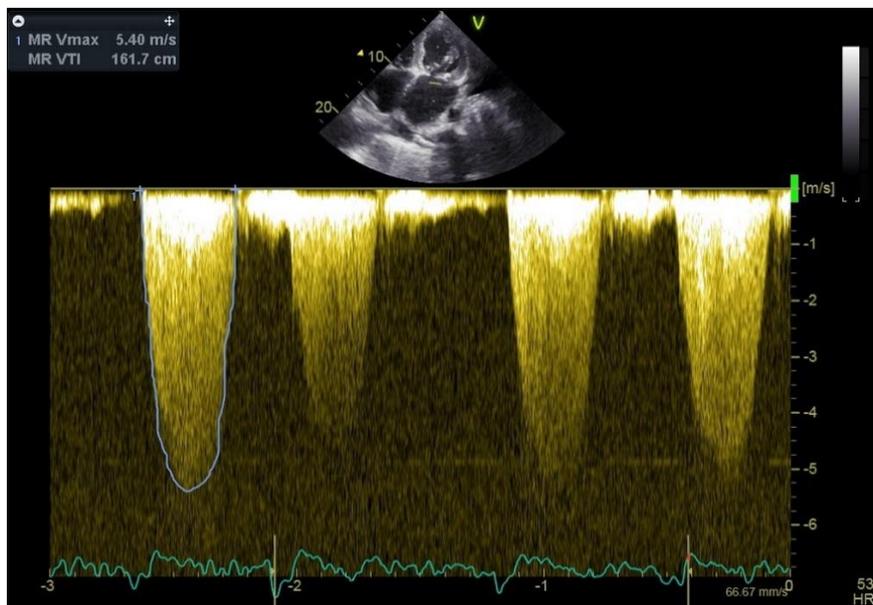


Abbildung 12: Bestimmung von MR V_{max} und MR VTI

Ferner wurde anhand aktueller Empfehlungen auch nach weiteren komorbiden Herzklappen gescreent¹⁴.

3.4.5 Rechtsventrikuläre Funktionsparameter

Bei der Untersuchung des rechten Ventrikels wurden zuerst die enddiastolischen Diameter sowohl basal als auch mittig (RVD_basal, RVD_mid [mm]) im apikalen Vierkammerblick bestimmt (Abbildung 13), im Anschluss daran ebenso die endsystolische Fläche des rechten Vorhofes (RAA). Ferner konnte mittels CW-Doppler unter Berücksichtigung des zentralvenösen Druckes (ZVD) die maximale Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit (TR- V_{max}) und der daraus errechnete systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP [mmHg]) gemessen werden (Abbildung 14). Zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion wurde außerdem die apikobasale Verschiebung des Trikuspidalanulus (TAPSE [mm]) mittels M-Mode bestimmt (Abbildung 15).

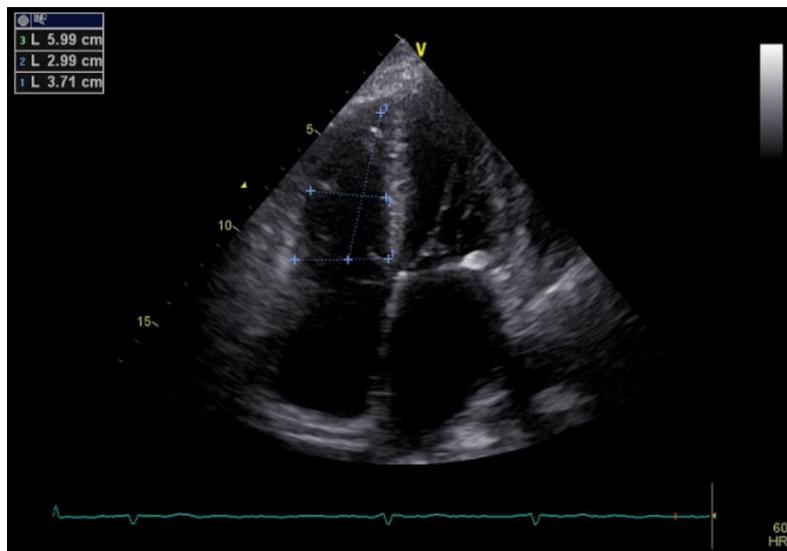


Abbildung 13: Messung der rechtsventrikulären enddiastolischen Diameter

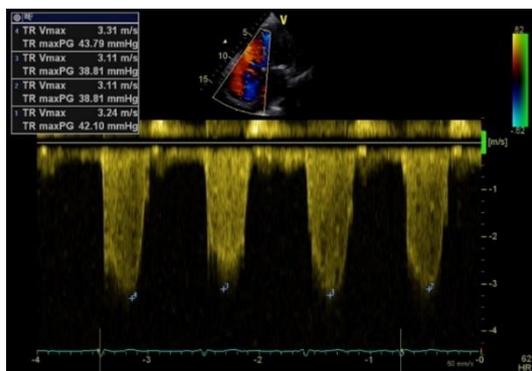


Abbildung 14: Messung von TR V_{max} (CWD)

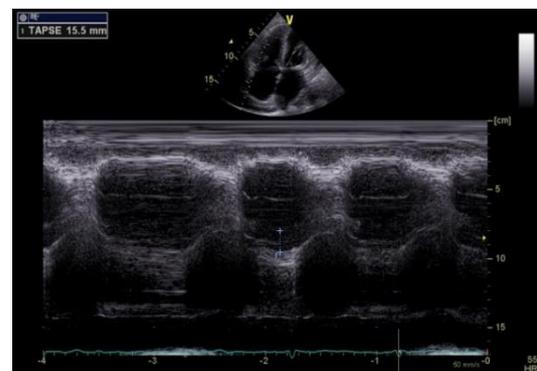


Abbildung 15: M-Mode-Messung der apikobasalen Verschiebung des Trikuspidalanulus

3.5 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software IBM SPSS® Statistics 25. Metrische Variablen werden als Mittelwerte mit positiver und negativer Standardabweichung dargestellt, kategoriale Daten wie beispielsweise Ja-Nein-Aussagen oder Klassifizierungen der Herzklappenerkrankungen als Häufigkeiten nach Anzahl der jeweiligen Parameter. Zunächst wurden die einzelnen Variablen auf signifikante bivariate Korrelation untersucht. Bei normalverteilten Variablen geschah dies mittels T-Test, bei nicht-normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Um festzustellen, ob eine Variable der Normalverteilung entspricht wurden diese mithilfe des Kolmogorov-Smirnoff-Tests untersucht. Abhängige Variablen wurden mithilfe des gepaarten T-Tests bzw. des Wilcoxon-Tests untersucht. Zur Analyse der Häufigkeiten und Korrelationen der kategorialen Werte wurden entsprechend der Anzahl der einzelnen Untergruppen der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($n > 5$) oder der exakte Test nach Fisher verwendet ($n < 5$). Um Vorhersagen zu treffen bzw. die Genauigkeiten dieser zu beurteilen, wurden im zweiten Schritt potenziell relevante Variablen mittels binär logistischer Regressionsanalyse untersucht. Im Zuge dessen wurde auch eine multivariate Korrelation getestet. Zuletzt wurde das Überleben der Patienten mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe des Logrank-Tests untersucht.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Echokardiographische Variablen: Baseline vs. Follow-Up

In Tabelle 7 wurden die echokardiographischen Parameter zum Baseline- sowie zum Follow-Up-Zeitpunkt dargestellt.

Es konnte eine signifikante Verringerung des endsystolischen, linksventrikulären Druckes LVEDS ($p=0,005$), des endsystolischen Volumens ESV ($p=0,003$), eine Verbesserung der EF ($p=0,02$) und eine Verringerung der linksatrialen Fläche LAA ($p=0,015$) nachgewiesen werden. Auch die maximale Trikuspidalgeschwindigkeit und der pulmonalarterielle Druck reduzierten sich signifikant (TR V_{\max} , $p=0,034$; sPAP, $p=0,022$). Außerdem zeigen sich Tendenzen zur signifikanten Änderung des enddiastolischen, linksventrikulären Druckes LVEDD ($p=0,071$), des enddiastolischen Volumens EDV ($p=0,058$) und des biplan gemessenen Volumens des linken Atriums LAESV ($p=0,052$). Betrachtet man die Parameter zur Beurteilung von Herzklappenerkrankungen, so konnte eine signifikante Reduktion aller maximalen und mittleren transaortalen Gradienten detektiert werden ($p<0,001$). Die Dezelerationszeit und die isovolumetrische Relaxationszeit zeigten einen signifikanten Anstieg (DT, $p=0,003$; IVRT, $p=0,002$).

Tabelle 7: Veränderung der echokardiografischen Parameter nach TAVI-Implantation

		Vor TAVI	Nach TAVI	p-Wert*
Allgemeine Parameter	LVEDD	48,1±7,6	47,1±7,6	0,071 ^a
	LVESD	35,7±8,2	33,6±7,9	0,005 ^a
	FS	28,9±9,8	30,9±10,7	0,184 ^a
	IVSd	11,8±2,0	11,6±1,9	0,247 ^a
	LVPWd	11,5±1,9	11,4±1,7	0,662 ^a
Syst. Funktionsparameter	EF	55,0±12,2	57,1±10,2	0,02 ^a
	EDV	90,3±38,6	86,1±37,8	0,058 ^a
	ESV	43,0±28,0	39,0±25,1	0,003 ^a
	LAAs 4Ch	28,2±7,4	26,7±8,3	0,015 ^a
	LAVs 4Ch	104,4±43,4	98,5±52	0,121 ^a
	LAESV (biplan)	112,1±46,7	103,5±58,1	0,052 ^a
	MAPSE septal	7,4±1,9	7,3±2,0	0,782 ^a
	MAPSE lateral	9,3±2,5	8,9±2,3	0,192 ^a
Rechtsventrikuläre Parameter	TAPSE	17,6±4,2	17,1±4,6	0,388 ^a
	RVD_mid	28,4±5,8	28,7±6,3	0,561 ^a
	RVD_basal	37,0±7,3	37,4±6,4	0,373 ^a
	RAA	19,6±7,4	19,8±7,0	0,828 ^a
	TR V _{max}	3,1±0,6	3,0±0,6	0,034 ^a
	sPAP	45,1±12,6	41,9±13,5	0,022 ^a
Parameter zur Beurteilung von Herzklappenerkrankungen	AV V _{max}	4,2±0,8	2,3±0,5	<0,001 ^a
	AV P _{max}	72,3±27,1	20,8±9,9	<0,001 ^a
	AV V _{mean}	3,2±0,6	1,7±0,4	<0,001 ^a
	AV P _{mean}	46,7±17,6	13,0±6,3	<0,001 ^a
	AVA	0,8±0,2	1,9±0,5	<0,001 ^a
	AR			<0,001 ^b
		0	28 (29,5%)	77 (85,6%)
	1	48 (50,5%)	12 (13,3%)	
	2	4 (4,2%)	1 (1,1%)	
	3	10 (10,5%)	0	

	4	1 (1,1%)	0	
	5	2 (2,1%)	0	
	TR			<i>0,001^b</i>
	0	17 (18,1%)	26 (27,4%)	
	1	37 (39,4%)	43 (45,3%)	
	2	15 (16,0%)	7 (7,4%)	
	3	10 (10,6%)	9 (9,5%)	
	4	5 (5,3%)	7 (7,4%)	
	5	10 (10,6%)	3 (3,2%)	
	MR			<i><0,001^b</i>
	0	0	8 (8,4%)	
	1	0	40 (42,1%)	
	2	39 (41,1%)	25 (26,3%)	
	3	41 (43,2%)	10 (10,5%)	
	4	3 (3,2%)	4 (4,2%)	
5	12 (12,6%)	8 (8,4%)		
MR V _{max}	6,1±0,9	5,3±0,7	<i><0,001^a</i>	
MR VTI (CW)	195,7±42,3	145,6±23,0	<i>0,001^a</i>	
PISA EROA	0,16±0,11	0,16±0,16	<i>0,970^a</i>	
PISA R _{vol}	31,5±24,1	23,3±21,4	<i>0,202^a</i>	
Diast. Funktionsparameter	E-Welle	1,1±0,3	1,1±0,3	<i>0,142^a</i>
	A-Welle	0,86±0,37	0,98±0,32	<i>0,400^a</i>
	E/A	1,5±0,8	1,1±0,6	<i>0,121^a</i>
	DT	193,8±84,3	228,6±85,3	<i>0,003^a</i>
	IVRT	70,3±13,9	77,1±14,2	<i>0,002^a</i>
	E' septal	0,05±0,02	0,05±0,02	<i>0,078^a</i>
	E' lateral	0,06±0,02	0,07±0,03	<i>0,176^a</i>
	Diast. Füllungsmuster			<i>0,182^b</i>
1=normal	1 (1,1%)	0		
2=Relaxationsstörung	24 (25,8%)	28 (27,2%)		

	3=pseudo-normal	18 (19,4%)	17 (16,5%)	
	4=restriktiv	13 (14%)	4 (3,9%)	
	5=n/a	37 (39,8%)	54 (52,4%)	

^a T-Test

^b Wilcoxon-Test

* signifikante p-Werte *kursiv*

4.2 Veränderung der Mitralinsuffizienz nach TAVI

Im Folgenden werden die statistischen Auswertungen der Patienten ohne (n=64) und mit Verbesserung der MI um mindestens zwei Schweregrade (n=31) nach TAVI in Tabellenform mit Häufigkeiten und Signifikanzen der jeweiligen Baseline-Variablen aufgeführt.

Vor dem kathetergestützten Klappenersatz war bei 39 Patienten eine leicht- bis mittelgradige MI zu verzeichnen, bei 41 eine mittelgradige, bei drei Patienten eine mittel- bis hochgradige, sowie bei zwölf eine hochgradige MI. Bei der Follow-Up-Echokardiografie hingegen wurde bei acht Patienten gar keine MI mehr detektiert, 40 Patienten litten nach dem Eingriff noch an einer leichtgradigen MI, 25 an einer leicht- bis mittelgradigen, zehn an einer mittelgradigen, bei vier Patienten wurde die MI noch als mittel- bis hochgradig quantifiziert und bei acht Patienten danach noch als hochgradig (Abbildung 16). Insgesamt konnte eine signifikante Reduktion des MI-Schweregrades nach TAVI nachgewiesen werden ($p < 0,01$). Zudem haben sich die maximale transmitrale Jetgeschwindigkeit sowie das Zeit-Geschwindigkeits-Integral des Insuffizienzjets signifikant verringert (MR V_{max} , $p < 0,001$; MR VTI $p = 0,001$) (Tabelle 7).

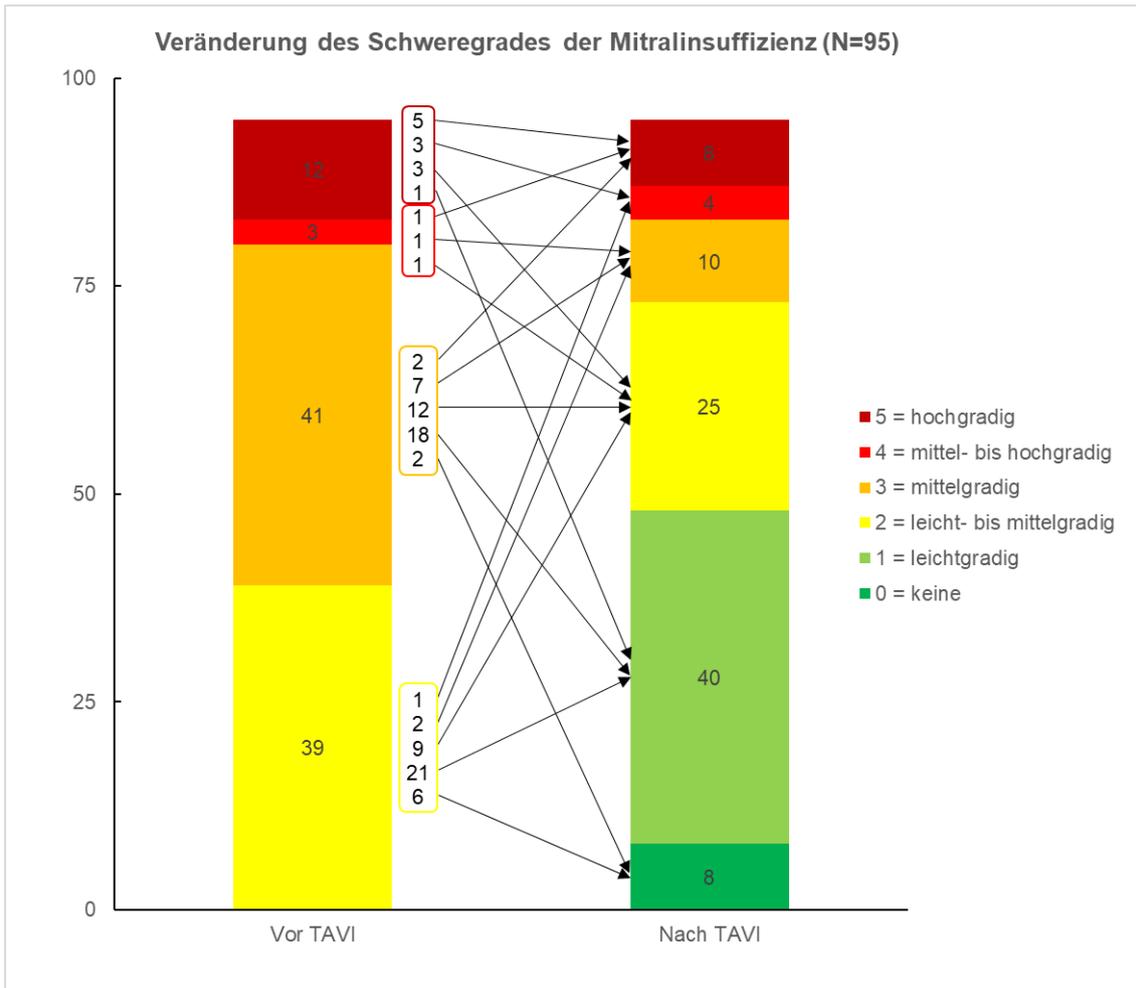


Abbildung 16: Detaillierte visuelle Darstellung der Veränderung der MI

Es konnte allgemein gezeigt werden, dass sich die Mitralsuffizienz bei insgesamt 68 der 95 Patienten um zumindest einen Schweregrad verbessert, 21 blieben unverändert und bei sechs Patienten hat diese sich verschlechtert (Tabelle 8).

Tabelle 8: Veränderung der MI

Veränderung der MI	
Verbessert*	68 (71,6%)
Unverändert	21 (22,1%)
Verschlechtert	6 (6,3%)

* um mindestens einen Schweregrad

In folgender Auswertung wurde, wie in Punkt 3.1 definiert, eine Verbesserung um mindestens zwei Schweregrade als signifikante Verbesserung definiert (Tabelle 4). Keine Änderung oder eine Verschlechterung wurde als „keine Verbesserung“ zusammengefasst.

4.2.1 Allgemeine klinische Daten

In Tabelle 9 sind allgemeine klinische Daten der Patienten vor dem minimalinvasiven Klappenersatz dargestellt. Insgesamt hatte das untersuchte Kollektiv ein hohes Durchschnittsalter, die beiden Gruppen „Verbesserung“ und „keine Verbesserung“ unterschieden sich hierbei nicht. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen Alter, BMI und Blutdruck und einer Verbesserung der Mitralinsuffizienz nach TAVI festgestellt werden. Jedoch konnte beim Geschlecht ein signifikanter p-Wert ermittelt werden ($p=0,019$). Außerdem wiesen die Körpergröße und das Gewicht signifikante Änderungen zwischen den Gruppen auf, weshalb diese Parameter genauer untersucht wurden ($p=0,007$, $p=0,009$). Hier konnte gezeigt werden, dass diese einen positiven Effekt auf die Verbesserung der MI hatten, d.h. wenn sich die Variable um den Faktor 1 erhöht, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sich die MI verbessert um 6,4% (Größe) bzw. 4,3% (Gewicht).

Tabelle 9: Allgemeine klinische Daten zum Baseline-Zeitpunkt

	Total (n=95)	Keine Verbesserung (n=64)	Verbesserung (n=31)	p-Wert*
Alter [Jahre]	82±5	82±5	82±4	0,575 ^a
Geschlecht (m/w)	39/56 (41,1%/58,9%)	21/43 (32,8%/67,2%)	18/13 (58,1%/41,9%)	0,019 ^c
Größe [cm]	164,45±9,03	162,91±9,63	167,61±6,74	0,007 ^a
Gewicht [kg]	71,79±14,21	69,16±13,53	77,23±14,25	0,009 ^a
BMI [kg/m²]	26,5±4,8	26,1±4,7	27,5±4,9	0,197 ^b
RR syst. [mmHg]	130±25	129±23	133±29	0,493 ^a
RR diast. [mmHg]	70 ± 15	69±15	71 ± 16	0,362 ^b

^a T-Test

^b Mann-Whitney-U-Test

^c Chi-Quadrat nach Pearson

* signifikante p-Werte *kursiv*

4.2.2 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Tabelle 10 zeigt die erhobenen Begleiterkrankungen und Risikofaktoren der Patienten zum Baseline-Zeitpunkt. Es wird ersichtlich, dass in diesem Patientenkollektiv eine hohe Rate an Begleiterkrankungen vorliegt. Beispielsweise leiden 93,7% an einer begleitenden arteriellen Hypertonie, 41,1% an einer KHK oder gar 57,9% an Vorhofflimmern. Es konnte hierbei kein signifikanter Zusammenhang zwischen den unten aufgeführten Parametern und der Verbesserung der MI hergestellt werden. Jedoch zeigte sich ein Trend hin zu einer geringeren Prävalenz von stattgehabten Myokardinfarkten bei Patienten ohne Verbesserung der MI (9,4% vs. 22,6%, p=0,079).

Tabelle 10: Komorbiditäten und Risikofaktoren zum Baseline-Zeitpunkt

	Total (n=95)	Keine Verbesserung (n=64)	Verbesserung (n=31)	p-Wert*
Arterielle Hypertonie [n]	89 (93,7%)	59 (92,2%)	30 (96,8%)	0,66 ^d
Myokardinfarkt [n]	13 (13,7%)	6 (9,4%)	7 (22,6%)	0,079 ^c
Diabetes mellitus [n]	25 (26,3%)	18 (28,1%)	7 (22,6%)	0,565 ^c
KHK [n]	39 (41,1%)	23 (35,9%)	16 (51,6%)	0,145 ^c
pAVK [n]	9 (9,5%)	5 (7,8%)	4 (12,9%)	0,467 ^d
Vorhof-flimmern [n]	55 (57,9%)	37 (57,8%)	18 (58,1%)	0,981 ^c
Hyperlipoproteinämie [n]	37 (40,2%)	25 (41%)	12 (38,7%)	0,833 ^c
Apoplex [n]	17 (17,9%)	10 (15,6%)	7 (22,6%)	0,407 ^c
Niereninsuffizienz [n]	59 (62,1%)	41 (64,1%)	18 (58,1%)	0,572 ^c
COPD [n]	13 (13,7%)	8 (12,5%)	5 (16,1%)	0,629 ^c
Rauchen (nein/ehemals/ja)	77/16/2 (81,1%/16,8%/2,1%)	53/10/1 (82,8%/15,6%/1,6%)	24/6/1 (77,4%/19,4%/3,2%)	0,77 ^c

^c Chi-Quadrat nach Pearson

^d exakter Test nach Fisher

4.2.3 Laborwerte

Des Weiteren bestanden zum Baseline-Zeitpunkt keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den erfassten Laborwerten und einer Verbesserung der MI nach TAVI (Tabelle 11).

Tabelle 11: Laborwerte zum Baseline-Zeitpunkt

	Total (n=95)	Keine Verbesserung (n=64)	Verbesserung (n=31)	p-Wert
GFR [ml/min]	54,9±21,4	54,3±20,5	56,1±23,3	0,694 ^a
Creatinin [mg/dl]	1,32±0,72	1,33±0,82	1,31±0,46	0,33 ^b
Cholesterin [mg/dl]	181,8±54	183,6±54,8	178,7±53,4	0,699 ^a
LDL [mg/dl]	103,3±41,5	102,9±40,9	103,9±43,1	0,922 ^a
HDL [mg/dl]	53,3±21,4	54,4±24,3	51,4±15,3	0,912 ^b
Hb [mg/dl]	12,3±1,7	12,2±1,8	12,7±1,6	0,199 ^a
Hkt [%]	37,5±5	37,1±5,2	38,4±4,3	0,221 ^a
CRP [mg/dl]	1,14±1,68 (0,49) [°]	1,12±1,75 (0,45) [°]	1,16±1,57 (0,49) [°]	0,652 ^b
HbA1c [%]	6,0±0,8	6,1±0,9	5,9±0,5	0,298 ^b

^a T-Test

^b Mann-Whitney-U-Test

[°] Median

4.2.4 Echokardiographische Parameter

In Tabelle 12 sind die echokardiographischen Messparameter vor kathetergestütztem Aortenklappenersatz aufgeführt. Bei den allgemeinen Funktionsparametern, den systolischen und diastolischen Parametern sowie den rechtsventrikulären Funktionsparametern zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zu einer Verbesserung der MI nach TAVI. Jedoch konnte eine signifikante Korrelation der Variablen AV V_{mean} und AV P_{mean} zum Baseline-Zeitpunkt nachgewiesen werden ($p=0,031$, $p=0,014$). Beide haben jeweils einen negativen Effekt auf die Verbesserung der MI. Hinsichtlich der maximalen transaortalen Flussgradienten ist zumindest ein tendenzieller Zusammenhang zu erkennen ($p=0,077$, $p=0,079$). Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang

des präinterventionellen MI-Schweregrades auf die Verbesserung der MI nach TAVI detektiert werden ($p=0,004$). Bei genauerer Betrachtung dieses Zusammenhangs konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den zu Beginn nur leicht- bis mittelgradigen MI-Patienten und jenen mit einer anfangs zumindest mittelgradigen, signifikanten MI (Schweregrad ≥ 3) festgestellt werden ($p=0,001$). Jene mit einer präinterventionellen signifikanten MI zeigten häufiger eine Verbesserung nach TAVI.

Tabelle 12: Echokardiographische Parameter zum Baseline-Zeitpunkt

		Total (n=95)	Keine Verbesserung (n=64)	Verbesserung (n=31)	p-Wert*
Allgemeine Parameter	LVEDD	48,1±7,6	47,3±7,7	49,8±7,2	0,120 ^a
	LVESD	35,7±8,2	34,6±7,5	38,0±9,1	0,072 ^a
	FS	28,9±9,8	29,8±9,7	27,0±10,0	0,230 ^a
	IVSd	11,8±2,0	11,8±2,1	11,7±1,7	0,920 ^b
	LVPWd	11,5±1,9	11,6±2,1	11,1±1,6	0,508 ^b
Syst. Funktionsparameter	EF	55,0±12,2	56,4±11,7	52,2±12,9	0,070 ^b
	EDV	90,3±38,6	88,0±40,8	95,0±33,7	0,170 ^b
	ESV	43,0±28,0	40,5±27,5	47,9±28,9	0,104 ^b
	LAAs 4Ch	28,2±7,4	27,9±7,2	28,8±7,9	0,691 ^b
	LAVs 4Ch	104,4±43,4	104,8±43,7	103,5±43,4	0,665 ^b
	LAESV (biplan)	112,1±46,7	115,3±49,7	106,3±41,1	0,763 ^b
	MAPSE septal	7,4±1,9	7,3±2,0	7,5±1,8	0,517 ^b
	MAPSE lateral	9,3±2,5	9,2±2,4	9,5±2,6	0,623 ^b
R e c	TAPSE	17,6±4,2	17,7±4,4	17,5±3,8	0,905 ^a

	RVD_ mid	28,4±5,8	28,2±6,2	28,8±4,9	0,374 ^b
	RVD_ basal	37,0±7,3	36,4±7,7	38,1±6,3	0,286 ^a
	RAA	19,6±7,4	19,1±7,9	20,8±6,4	0,293 ^a
	TR V _{max}	3,1±0,6	3,1±0,5	3,1±0,7	0,749 ^b
	sPAP	45,1±12,6	45,1±11,2	45,2±15,4	0,956 ^a
Parameter zur Beurteilung von Herzklappenerkrankungen	AV V _{max}	4,2±0,8	4,3±0,8	4,0±0,6	0,077 ^b
	AV P _{max}	72,3±27,1	76,2±28,9	64,3±21,0	0,079 ^b
	AV V _{mean}	3,2±0,6	3,3±0,7	3,0±0,5	0,031 ^a
	AV P _{mean}	46,7±17,6	49,6±18,5	40,6±14,2	0,014 ^b
	AVA	0,8±0,2	0,7±0,2	0,8±0,2	0,135 ^b
	AR				0,755 ^c
	0	28 (30,1%)	17 (27,0%)	11 (36,7%)	
	1	48 (51,6%)	34 (54,0%)	14 (46,7%)	
	2	4 (4,3%)	3 (4,8%)	1 (3,3%)	
	3	10 (10,8%)	6 (9,5%)	4 (13,3%)	
4	1 (1,1%)	1 (1,6%)	0		
5	2 (2,2%)	2 (3,2%)	0		
TR				0,776 ^c	
0	17 (18,1%)	11 (17,5%)	6 (19,4%)		
1	37 (39,4%)	25 (39,7%)	12 (38,7%)		
2	15 (16,0%)	10 (15,9%)	5 (16,1%)		
3	10 (10,6%)	5 (7,9%)	5 (16,1%)		
4	5 (5,3%)	4 (6,3%)	1 (3,2%)		
5	10 (10,6%)	8 (12,7%)	2 (6,5%)		

	MR				<i>0,004^c</i>
	0	0	0	0	
	1	0	0	0	
	2	39 (41,1%)	34 (53,1%)	5 (16,1%)	
	3	41 (43,2%)	20 (31,3%)	21 (67,7%)	
	4	3 (3,2%)	2 (3,1%)	1 (3,2%)	
	5	12 (12,6%)	8 (12,5%)	4 (12,9%)	
	MI-Sign.				<i>0,001^c</i>
	0 (≤ 2)	39 (41,1%)	34 (53,1%)	5 (16,1%)	
	1 (≥ 3)	56 (58,9%)	30 (46,9%)	26 (83,9%)	
	MR V_{\max}	6,1±0,9	6,2±0,9	6,1±0,7	0,549 ^a
	MR VTI	195,7±42,3	196,6±35,1	194,4±52,1	0,854 ^a
	PISA EROA	0,16±0,11	0,17±0,13	0,16±0,07	0,442 ^b
Diast. Funktionsparameter	PISA R_{vol}	31,5±24,1	31,7±28,4	31,3±16,3	0,340 ^b
	E-Welle	1,1±0,3	1,10±0,36	1,13±0,26	0,593 ^a
	A-Welle	0,86±0,37	0,85±0,39	0,90±0,33	0,669 ^a
	E/A	1,5±0,8	1,5±0,9	1,4±0,6	0,861 ^b
	DT	193,8±84,3	196,4±88,2	188,4±76,8	0,853 ^b
	IVRT	70,3±13,9	70,7±14,2	69,7±13,7	0,797 ^a
	E' septal	0,05±0,02	0,05±0,02	0,05±0,02	0,940 ^b
E' lateral	0,06±0,02	0,06±0,02	0,07±0,02	0,183 ^a	

Diast. Füllungs- muster					0,250 ^c
1=normal	1 (1,1%)	1(1,6%)	0		
2=Relaxations- störung	24 (25,8%)	19 (30,6%)	5 (16,1%)		
3=pseudo- normal	18 (19,4%)	9 (14,5%)	9 (29%)		
4=restriktiv	13 (14%)	10 (16,1%)	3 (9,7%)		
5=n/a	37 (39,8%)	23 (37,1%)	14 (45,2%)		

^a T-Test

^b Mann-Whitney-U-Test

^c Chi-Quadrat nach Pearson

* signifikante p-Werte *kursiv*

Für die multivariate Analyse wurden die oben identifizierten signifikanten Variablen Geschlecht, Größe, Gewicht, AV V_{mean} oder AV P_{mean} , sowie der MI-Grad schrittweise in die Regressionsanalyse eingefügt. So konnte im finalen Modell noch die Variable AV P_{mean} als unabhängiger multivariater Prädiktor für die Verbesserung der MI nach TAVI verifiziert werden ($p=0,039$) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Identifizierung von Prädiktoren durch multivariate Analyse

Unabhängige Variablen	Abhängige Variable	
	p-Wert*	Odd's Ratio
Gewicht	0,132	1,030
Größe	0,535	1,023
Geschlecht	0,297	1,952
AV P _{mean}	<i>0,039</i>	0,964
MI-Grad	0,706	1,104

* signifikante p-Werte *kursiv*

4.3 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Zur Untersuchung und Visualisierung der Überlebensraten der gesamten Kohorte bzw. der beiden Gruppen („keine Verbesserung“ / „Verbesserung“ der MI) wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt. Berücksichtigt wurden hierbei alle Ereignisse bis zum Ende der Befunderhebungen im Oktober 2017.

Die Überlebensrate der gesamten Kohorte (N=95) nach einem durchschnittlichen Follow-Up von 24,2±21,4 Monaten nach TAVI betrug 61,5%. Die geschätzte mittlere Überlebenszeit betrug 1421,4±129,3 Tage bzw. 46,5±4,2 Monate (Abbildung 17).

Betrachtet man nun die Überlebensraten differenziert in Bezug auf die Veränderung der MI nach TAVI, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „keine Verbesserung“ und „Verbesserung“ (p=0,012; Logrank-Test). In der Gruppe „keine Verbesserung“ betrug die Überlebensrate 52,4% bei einer geschätzten durchschnittlichen Überlebensdauer von 1113,2±109,3 Tagen bzw. 36,3±3,6 Monaten, in der Gruppe „Verbesserung“ hingegen lag die Überlebensrate bei 83,9% mit einer geschätzten durchschnittlichen Überlebensdauer von 2069,8±310,5 Tagen bzw. 67,5±10,1 Monaten (Abbildung 18).

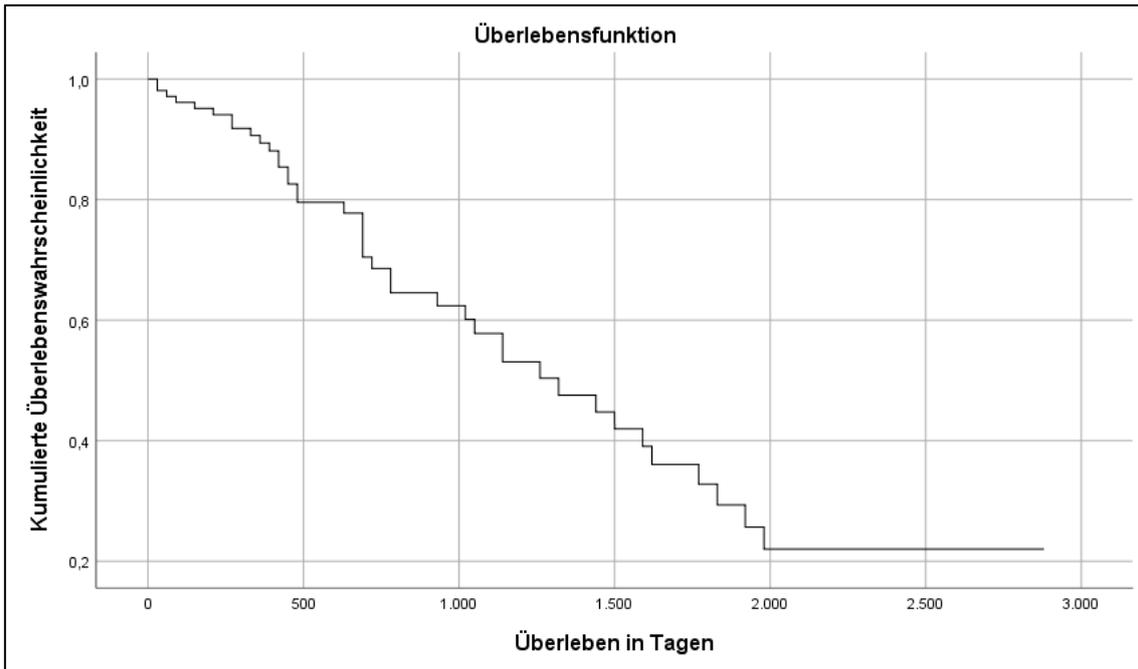


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der gesamten Studienkohorte

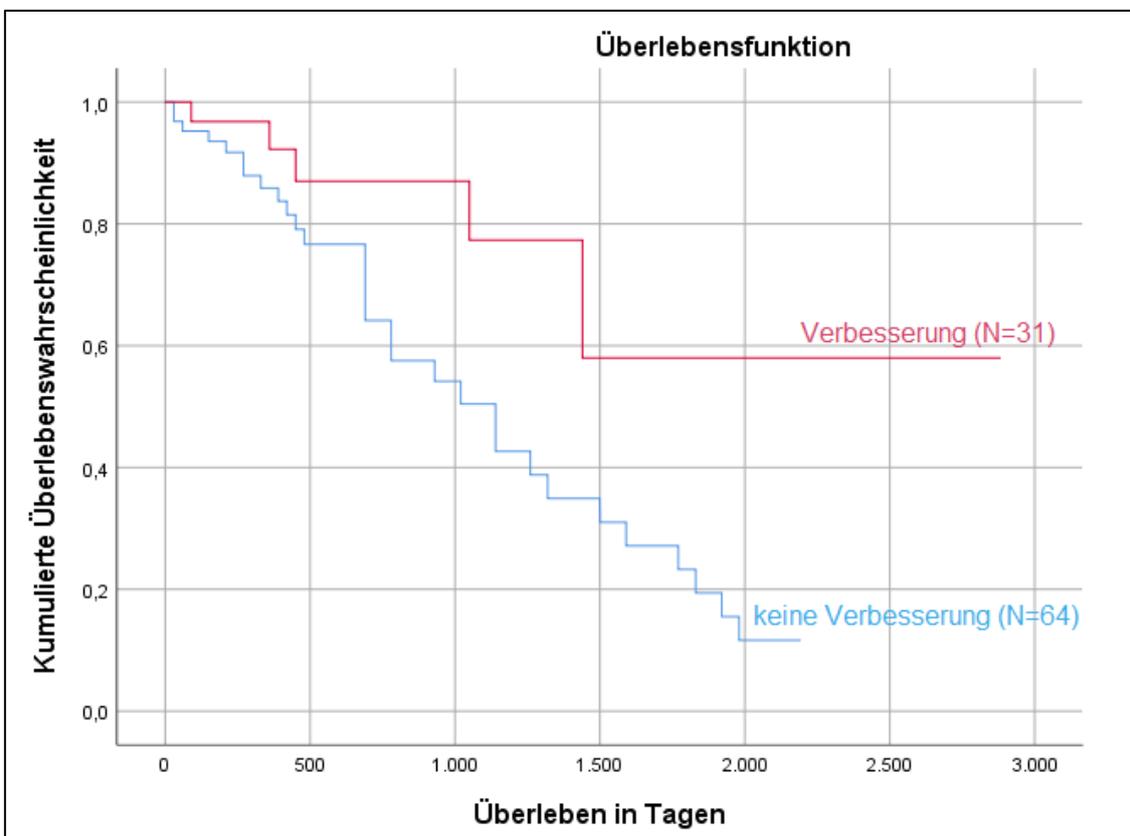


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der beiden Gruppen keine Verbesserung/ Verbesserung der MI nach TAVI.

Anschließend wurde der präinterventionelle MI-Schweregrad in Bezug auf die Mortalität untersucht. In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer präinterventionell signifikanten, zumindest mittelgradigen MI und einer erhöhten Mortalität nachgewiesen werden. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,627$; Logrank-Test). Bei den Patienten mit einer nicht-signifikanten präinterventionellen MI betrug die Überlebensrate 53,5% bei einer geschätzten durchschnittlichen Überlebensdauer von $1325,3 \pm 172,8$ Tagen bzw. $43,2 \pm 5,6$ Monaten, bei den Patienten mit einer zumindest mittelgradigen MI vor TAVI lag die Überlebensrate bei 67,2% mit einer geschätzten durchschnittlichen Überlebensdauer von $1507,8 \pm 185,1$ Tagen bzw. $49,2 \pm 6,1$ Monaten (Abbildung 19).

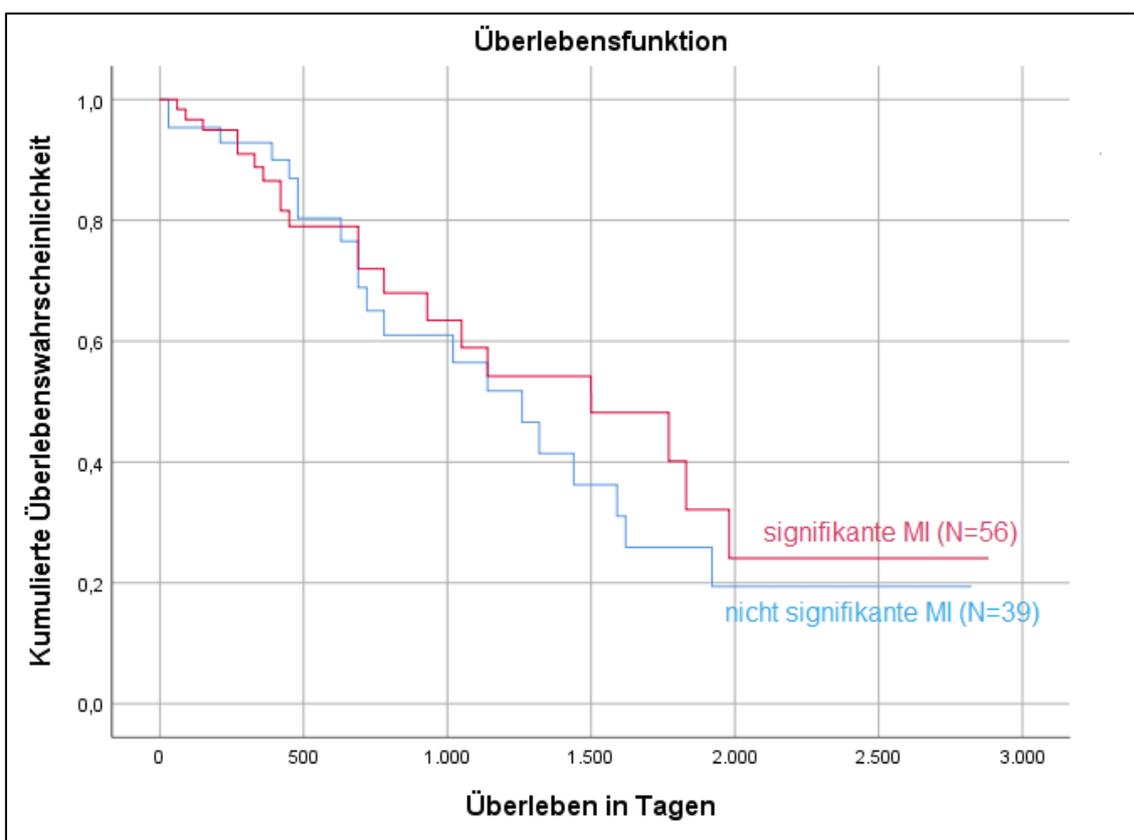


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der beiden Gruppen signifikante/ nicht-signifikante präinterventionelle MI.

Im Hinblick auf die 30-Tages-Mortalität nach dem Eingriff ist eine Überlebensrate von 97,9% der gesamten Kohorte zu verzeichnen. Dies sind insgesamt nur zwei Todesfälle bis zu diesem Zeitpunkt unter den 95 Patienten, wobei sich einer davon in der Gruppe „keine Verbesserung“ befand und der andere verstorbene Patient in der Gruppe „Verbesserung“ der MI.

5 Diskussion

5.1 Veränderung der Mitralinsuffizienz

In dieser retrospektiven Studie mit 95 untersuchten Patienten konnte eine signifikante Verbesserung der MI nach TAVI festgestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass 71,6% der untersuchten Patienten nach TAVI eine Verbesserung der MI um mindestens einen Schweregrad bzw. 32,6% sogar um mindestens zwei Schweregrade vorwiesen. Im Vergleich zur Baseline-Echokardiografie zeigte sich bei der Follow-Up-Untersuchung eine signifikante Reduktion des MI-Schweregrads ($p < 0,001$), der maximalen Jetgeschwindigkeit MR V_{\max} ($p < 0,001$), sowie des Zeit-Geschwindigkeits-Integrals des Insuffizienzjets MR VTI ($p = 0,001$). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen konnten bereits in vorangehenden Studien ähnliche Veränderungen belegt werden.

Giordana et al. untersuchten 78 Patienten und konnten ebenfalls eine signifikante postoperative Verbesserung verzeichnen, wobei 80% der Patienten eine Verbesserung um einen Schweregrad zeigten und 28,6% sogar um mindestens zwei Schweregrade. Die Klassifizierung erfolgte hierbei visuell sowie anhand echokardiografischer Messparameter⁴³.

In der prospektiven Studie durch Unger et al., wobei 52 Patienten mit einer MI zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes untersucht wurden, konnte eine Verbesserung der EROA bei 69% und eine Verbesserung des Regurgitationsvolumens bei 87% der Teilnehmer verzeichnet werden⁴⁴.

Zudem konnte in einer Metaanalyse von Nombela-Franco et al. eine Verbesserung einer signifikanten MI (zumindest mittelgradig) bei 50,5% der Teilnehmer festgestellt werden. Insgesamt wurden in dieser Metaanalyse 8015

Patienten aus acht Studien untersucht, wobei davon 1278 Patienten im Hinblick auf die Verbesserung der MI analysiert wurden. Hinzu kommt deren Erkenntnis, dass die Verbesserung signifikant höher bei Patienten war, die Ballon-expandierbare Aortenklappenprothesen erhielten^{43,45}. Eine Erklärung hierfür ist die mögliche Interaktion der CoreValve-Prothese mit dem anterioren Segel des Mitralapparates⁴⁶. Außerdem zeigen Untersuchungen, dass dieser Klappentyp mit einer postoperativen Aorteninsuffizienz assoziiert ist und somit die Volumenbelastung des Herzens ein Stück weit aufrechterhalten wird⁴⁷. In dieser Studie wurden fast ausschließlich Edwards Sapien Prothesen verwendet, was die postoperative Verbesserung in Anbetracht dessen möglicherweise begünstigte.

Bei der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) und dem Regurgitationsvolumen (R_{vol}) zeigten sich in dieser Studie im Vorher-Nachher-Vergleich allerdings keine signifikanten Unterschiede. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass die Messung bei zu wenigen Patienten adäquat durchführbar gewesen ist. Von den 95 Patienten waren die beiden Variablen lediglich bei 55 Patienten vor TAVI messbar.

Die Behandlung der AS durch TAVI kann zum einen eine akute Verbesserung der MI zur Folge haben. Die Korrektur der Aortenklappenobstruktion führt zu einem sofortigen Abfall des linksventrikulären systolischen Drucks und infolgedessen auch zum Abfall des transmitralen Druckgradienten, was zu einer theoretischen Verbesserung der Regurgitation führt. Mit der Zeit tragen die Abnahme der ventrikulären Nachlast und die damit verbundenen Veränderungen der Mitralklappenengeometrie und des linken Ventrikels, wie beispielsweise eine Regression der Myokardhypertrophie, zu einem positiven, „reversen“ Remodeling des Herzens bei^{44,48}. Diese Veränderungen zeigen sich bestätigt durch die in 4.1 beschriebenen postinterventionellen Veränderungen der linksventrikulären und linksatrialen Parameter. Es zeigt sich eine signifikante Verringerung der endsystolischen und enddiastolischen Diameter des linken Ventrikels sowie eine signifikante Erhöhung der Ejektionsfraktion. Auch die Fläche und das Volumen des linken Vorhofs nahm bei der Follow-Up Untersuchung signifikant ab.

Die Tatsache, dass die sekundäre MI eine Folge des LV-Remodeling sein kann, wie in 1.1.3 beschrieben, lässt darauf schließen, dass vor allem Patienten mit einer funktionellen MI von der Korrektur der Aortenstenose im Hinblick auf die MI profitieren könnten. Bei ihnen würde die Reduktion der linksventrikulären Drücke und der damit verbundenen Veränderungen des linken Herzens wieder zu einer verbesserten Koadaption der Mitralsegel führen⁴⁹.

In dieser Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Ätiologie der MI und einer Verbesserung hergestellt werden. Dies kann zum einen dadurch erklärt werden, dass auch die Patienten mit einer primären, strukturellen MI gleichzeitig weitere Komorbiditäten am Herz-Kreislauf-System aufweisen, welche ein linksventrikuläres Remodeling begünstigen, wie z. B. eine ausgeprägte arterielle Hypertonie⁵⁰. Zum anderen konnte die Ätiologie der MI in dieser Untersuchung in vielen Fällen nicht eruiert werden. Bei einigen Patienten kann die Verringerung des transmitralen Gradienten jedoch auch zu einem weniger effektiven Mitralklappenschluss führen und damit die Persistenz der MI erklären⁵¹.

Allerdings konnten Toggweiler et al. bei einer Studie mit 478 Patienten die funktionelle/sekundäre MI-Ätiologie als signifikanten Prädiktor für eine Verbesserung nach TAVI identifizieren⁵². Auch Bedogni et al. konnten bei einer Untersuchung von 1007 Patienten eine signifikante Verbesserung der MI vor allem bei Patienten mit einer funktionellen MI nachweisen⁵³. Im Gegensatz dazu konnten Almasood et al. die Ätiologie der MI nicht mit einer Verbesserung der MI nach TAVI in Zusammenhang bringen.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich die Mitralklappeninsuffizienz v.a. bei jenen Patienten verbessert, die zum Baseline-Zeitpunkt einen zumindest mittelgradigen MI-Schweregrad vorwiesen ($p=0,001$). Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz ergibt sich aus einer komplexen Wechselwirkung zwischen dem ursächlichen Mechanismus, der EROA, dem dynamischen Verhalten der Regurgitationsöffnungsfläche während des Herzzyklus und der Größe des systolischen Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und dem linken Vorhof⁵⁴. Daher sollten genau diese Parameter und Mechanismen bei der Suche

nach Variablen, die mit der Verbesserung der MI in Zusammenhang stehen, im engeren Fokus nachfolgender Untersuchungen stehen.

In dieser Studie konnte AV P_{mean} auch im multivariaten Modell als signifikanter Prädiktor ermittelt werden. Somit haben Patienten mit einem niedrigeren mittleren transaortalen Druck eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der MI nach TAVI. Für gewöhnlich weist eben dieses Patientenkollektiv eine signifikant höhere Rate an Komorbiditäten auf, wodurch der Aufbau von hohen transaortalen Gradienten, die bei der Aortenstenose sonst vorzufinden sind, nicht mehr möglich ist⁵⁵. Durch das komplexe Zusammenspiel der Faktoren, welche das Herz dieser multimorbiden Patienten belasten, kann die alleinige Korrektur der Aortenstenose schon einen ausschlaggebenden Einfluss auf die Verbesserung der MI haben.

Auch in anderen Studien wurde der Versuch unternommen, Prädiktoren für eine Verbesserung der MI auszumachen. So konnte, wie bereits erwähnt, am häufigsten die Ätiologie der MI für eine Vorhersage herangezogen werden^{52,53,56}, gefolgt von der Abwesenheit von VHF und einer pulmonalen Hypertonie^{52,53}. Auch der präinterventionelle MI-Schweregrad konnte durch Sahinarlan et al. als Prädiktor identifiziert werden⁴⁹, was sich mit der bivariaten Analyse dieser Studie in Einklang bringen lässt, wo der MI-Schweregrad ebenfalls als signifikanter Wert bestimmt werden konnte. Es lässt sich spekulieren, ob diese Parameter das Potenzial des Herzens für reverses Remodeling widerspiegeln und bei Vorhandensein die fortgeschrittene Schädigung des Herzens abbilden. Die hohe Anzahl an Begleiterkrankungen charakterisiert das hier vorliegende Patientenkollektiv und somit haben möglicherweise zum einen die „gesünderen“ Patienten das höhere Potenzial sich zu verbessern, zum anderen könnte bei den „kränkeren“ Patienten schon ein positiver Faktor ausreichen, um die Gesamtsituation zu verbessern.

Obwohl die bestehende Literatur aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse nach wie vor keine definitiven Aussagen zulässt, so scheint sich die MI dennoch in etwa der Hälfte der Patienten zu verbessern⁵¹, was die Ergebnisse dieser Studie bestätigen. Ein reduzierter Aortengradient und reverses LV-Remodeling scheinen die primären zu Grunde liegende Mechanismen der Verbesserung nach

TAVI zu sein. Durch eine detailliertere Untersuchung der genauen pathophysiologischen Effekte der TAVI auf die Veränderung der MI, könnten zukünftig weitere wichtige Erkenntnisse gezogen werden und so der mögliche Benefit quantifiziert werden.

5.2 Mitralinsuffizienz und Mortalität

5.2.1 30-Tages-Mortalität

In dieser Studie konnte keine erhöhte 30-Tages-Mortalität zwischen den Gruppen „keine Verbesserung“/„Verbesserung“ der MI nachgewiesen werden. Auch der Einfluss einer signifikanten, mindestens mittelgradigen MI auf die akute Sterblichkeit konnte nicht beurteilt werden. Dies lässt sich dadurch begründen, dass bis 30 Tage nach TAVI überhaupt nur zwei Todesfälle innerhalb der gesamten Studienpopulation zu verzeichnen sind und für solch niedrige Zahlen keine statistischen Auswertungen sinnvoll sind.

5.2.2 Gesamtmortalität

Bei der Untersuchung der Mortalität bis zum Ende der Versuchserhebungen konnte eine signifikant höhere Überlebensrate bei der Patientengruppe „Verbesserung der MI“ nachgewiesen werden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Patienten mit kombinierten Klappenvitien ohnehin eine geringere hämodynamische Reserve besitzen. Da jegliche Komplikation bei einer derartigen Kohorte postoperativ zu einer hämodynamischen Instabilität und einer kardialen Dekompensation und im schlimmsten Falle zum Herzversagen und kardiogenem Schock führen kann, stellt die Verbesserung der MI nach dem Eingriff möglicherweise den Faktor dar, der der Gruppe „Verbesserung der MI“ einen späten Überlebensvorteil verschafft^{51,52}. Zudem kann angenommen werden, dass die Gruppe „Verbesserung“ der MI ein möglicherweise größeres Potenzial zum reversen Remodeling besaß als die Gruppe „keine Verbesserung“ und sich dies nun auch im Überleben widerspiegelt. Diese Ergebnisse gehen konform mit den Untersuchungen von Mavromatis et al., die ebenfalls eine niedrigere Mortalität bei den Patienten erheben konnten, bei denen sich die MI nach TAVI verbesserte⁵⁷.

Betrachtet man nun den Einfluss einer signifikanten, also zumindest mittelgradigen MI in Bezug auf die Sterblichkeit, so konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. In der Theorie ist bei Patienten mit signifikanter MI die Vulnerabilität im Vergleich zu leichtgradigen bzw. leicht- bis mittelgradigen Klappenerkrankungen erhöht, wodurch wiederum die Wahrscheinlichkeit für periprozedurale hämodynamisch bedingte Komplikationen erhöht ist. Obwohl manche Studien zu dem Ergebnis kamen, dass eine signifikante MI die Mortalität erhöhen würde^{52,53,58}, stimmen die Ergebnisse dieser Untersuchung mit anderen überein, die dies nicht bestätigen konnten^{59,60}. Allerdings ist zu erwähnen, dass durch die in 3.1 erläuterten Einschlusskriterien ausschließlich Patienten mit einer zumindest leicht- bis mittelgradigen MI in diese Studie aufgenommen wurden, wodurch es hierbei zu einer Verzerrung gekommen sein könnte, da in diesem Kollektiv keine Patienten mit nur leichtgradiger oder gar keiner MI vor TAVI vorhanden waren.

Toggweiler et al. konnten beispielsweise eine signifikant höhere Sterblichkeit bei Patienten mit zumindest mittelgradiger MI nachweisen, allerdings nur innerhalb der ersten 30 Tage. Bei Betrachtung eines längeren Zeitraumes nach dem Eingriff konnte auch hier kein Unterschied beobachtet werden⁵². Cortès et al. hingegen konnten sechs Monate nach TAVI eine dreifach erhöhte Sterblichkeit der Patienten mit signifikanter MI nachweisen. Hutter et al. untersuchten 116 TAVI-Patienten mit gleichzeitiger signifikanter MI und konnten keine höhere Sterberate feststellen⁵⁹.

5.3 Limitationen der Studie

Die Erkenntnisse dieser Studie bestätigen die Annahme, dass eine ausführliche echokardiographische Beurteilung aller Klappen bei der präoperativen Untersuchung von TAVI-Patienten ratsam ist. Dies ist für die optimale Versorgung von Patienten mit simultan bestehenden Herzklappenvitien von besonderer Bedeutung. Da es sich bei dieser Studie jedoch um eine retrospektive Single-Center-Studie handelte, sollten weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv und festen Untersuchungszeitpunkten folgen.

Es wäre ratsam, weitere Studien prospektiv zu gestalten, da die hier ausgewerteten Echokardiographien nicht mit der Intention einer genaueren Beurteilung der Mitralklappe durchgeführt wurden. Dies könnte Messungenauigkeiten, aufgrund nicht optimaler Anschallwinkel zur Folge gehabt haben. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Standardechokardiographie per se gewissen Messungenauigkeiten unterliegt. Des Weiteren wurden aus diesem Grund fast alle PISA-Messungen im Nachhinein durchgeführt, wobei das Echo-PAC Programm dabei, im Gegensatz zur Live-Messung, lediglich auf eine Nachkommastelle rundet, was für diese Messung relativ ungenau ist. Daher erfolgte die Quantifizierung des MI-Schweregrades rein visuell durch einen erfahrenen Untersucher. Standardmäßig erfolgten alle Echokardiographien transthorakal. Oft ist aber die Qualität einer TTE nicht ausreichend für die genaue Beurteilung von Klappenerkrankungen, v. a. in Bezug auf die Ätiologie der MI⁶¹. Hierfür wäre eine transösophageale Untersuchung von Vorteil. Für noch exaktere Ergebnisse könnte unter Umständen zusätzlich eine MRT-Untersuchung des Herzens angeschlossen werden⁵⁸.

Weitere Limitationen dieser Studie können durch die vorher definierten Einschlusskriterien entstehen. So wurden zum einen nur Patienten eingeschlossen, die zu Beginn eine zumindest leicht- bis mittelgradige MI vorwiesen. Zum anderen musste für die Follow-Up-Untersuchung wenigstens eine Echokardiographie nach TAVI vorliegen, wodurch keine Patienten miterfasst wurden, die aufgrund von Krankheit oder Tod weitere Untersuchungen nicht in Anspruch nehmen konnten. Auch die Abstände zwischen TAVI und Follow-Up-Untersuchung waren nicht einheitlich, so wären beispielsweise bei einer Untersuchung kurz nach dem Eingriff noch keine signifikanten Änderungen am Herzen feststellbar. Deshalb wäre bei weiteren Untersuchungen ein fester Abstand zwischen TAVI und Nachuntersuchung ratsam. Zudem mussten die Echokardiographien nach dem Eingriff aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes mancher Patienten des Öfteren im Liegen durchgeführt werden, was wiederum einen schlechten Einfluss auf die Schallbedingungen hatte.

6 Zusammenfassung

In dieser klinisch retrospektiven Studie wurden 95 Patienten mit schwerer Aortenstenose und gleichzeitiger zumindest leicht- bis mittelgradiger Mitralklappeninsuffizienz vor und nach kathetergestütztem AKE untersucht. Ziel war es, eine Verbesserung der MI nach TAVI zu detektieren und Prädiktoren für eine mögliche Verbesserung zu identifizieren, um solchen Patienten die individuell optimale Versorgung zu gewährleisten.

Methoden: Zu Beginn der Studie wurde bei jedem Patienten eine umfangreiche echokardiographische Untersuchung durchgeführt, welche im Nachhinein manuell ausgewertet werden konnte. Darüber hinaus wurden allgemeine klinische Daten, wie beispielsweise Blutdrücke und Vorerkrankungen erfasst, sowie eine routinemäßige Blutentnahme durchgeführt. Nach TAVI wurde erneut eine echokardiographische Untersuchung vorgenommen, die später wiederum ausgewertet werden konnte.

Ergebnisse: Alle Patienten wurden anhand der Veränderung der Mitralinsuffizienz nach TAVI in die Gruppen „keine Verbesserung“ und „Verbesserung“ unterteilt. Bei 71,6% der Patienten konnte eine Verbesserung der MI nach TAVI verzeichnet werden, 32,6% der Patienten zeigten sogar eine signifikante Verbesserung von mindestens zwei Schweregraden im Vergleich zur Baseline-Echokardiografie. Bei der Auswertung der echokardiografischen Daten konnte ein niedriger mittlerer transaortaler Druck (AV P_{mean}) als unabhängiger multivariater Prädiktor identifiziert werden. Darüber hinaus konnte eine signifikant höhere Überlebensrate in der Patientengruppe „Verbesserung“ der MI im Vergleich zur Gruppe „keine Verbesserung“ nachgewiesen werden. Im Hinblick auf die 30-Tages-Mortalität unterschieden sich die beiden Gruppen nicht.

Zusammenfassung: Patienten mit schwerer Aortenstenose leiden häufig auch an einer Mitralinsuffizienz. In dieser Studie konnte eine signifikante Verbesserung der MI nach TAVI nachgewiesen werden. Aus den erhobenen Daten lässt sich schließen, dass eine ausführliche echokardiographische Voruntersuchung mit genauer Mitbeurteilung der Mitralklappe bei TAVI-Patienten unerlässlich ist und dass diese wichtige Erkenntnisse über den weiteren Verlauf einer gleichzeitig

bestehenden MI liefern kann. So könnte ein alleiniger kathetergestützter Aortenklappenersatz bei sorgfältig ausgewählten Patienten eine vernünftige Therapieoption bei Patienten mit kombinierter Aorten- und Mitralklappenerkrankung sein.

7 Literaturverzeichnis

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Innere Organe*. Vol 3. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
2. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Sep 1983;86(3):323-337.
3. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* Jul 2013;14(7):611-644.
4. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe.* 2013;7(2):76-90.
5. Herold G. *Innere Medizin 2016*. Köln: Herold; 2016.
6. Erdmann E. *Klinische Kardiologie*. Vol 8. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2011.
7. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet.* 2006;368(9540):1005-1011.
8. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin. Proc.* Jan 1987;62(1):22-34.
9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* Jun 10 2014;63(22):e57-185.
10. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* Sep 21 2017;38(36):2739-2791.
11. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation.* Sep 16 1997;96(6):1999-2008.
12. Buck T, Plicht B, Erbel R. Current recommendations on echocardiographic evaluation of the severity of mitral regurgitation: standardization and practical application using a scoring system. *Herz.* Feb 2006;31(1):30-37.
13. Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe.* 2018;12(2):128-144.
14. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* Oct 2012;33(19):2451-2496.

15. Kuck KH, Eggebrecht H, Elsässer A, et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*. 2016;10(5):282-300.
16. Figulla HR, Cremer J, Walther T, et al. Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Der Kardiologe*. 2009;3(3):199-206.
17. Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR, et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*. 2014;9(1):11-26.
18. Kuck K-H, Bleiziffer S, Eggebrecht H, et al. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2020;34(3):194-213.
19. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* Jan 2009;22(1):1-23; quiz 101-102.
20. Wenaweser P, Pilgrim T, Kadner A, et al. Clinical outcomes of patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk according to treatment modality. *J Am Coll Cardiol*. Nov 15 2011;58(21):2151-2162.
21. Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, et al. Valve implantation on the beating heart: catheter-assisted surgery for aortic stenosis. *Dtsch Arztebl Int*. Apr 2009;106(14):235-241.
22. Van Belle E, Vincent F, Labreuche J, et al. Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Comparison From the FRANCE-TAVI Registry. *Circulation*. Jan 28 2020;141(4):243-259.
23. Faurie B, Abdellaoui M, Wautot F, et al. Rapid pacing using the left ventricular guidewire: Reviving an old technique to simplify BAV and TAVI procedures. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* Nov 15 2016;88(6):988-993.
24. Harjai KJ, Bules T, Berger A, et al. Efficiency, Safety, and Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Implantation Performed With Moderate Sedation Versus General Anesthesia. *Am J Cardiol*. Apr 1 2020;125(7):1088-1095.
25. Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP, et al. Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly: impact on survival and functional outcome. *Circulation*. Aug 30 2005;112(9 Suppl):I443-447.
26. Mueller XM, Tevæearai HT, Stumpe F, et al. Long-term results of mitral-aortic valve operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Jun 1998;115(6):1298-1309.
27. Sannino A, Grayburn PA. Mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis: diagnosis and management. *Heart*. Jan 2018;104(1):16-22.
28. Köhler E, Tataru MC. *Klinische Echokardiographie - Lehrbuch und Video-Atlas (CD-ROM)*. Vol 5. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2001.

29. Sutherland GR, Hatle L, Claus P, D'Hooge J, Bijmens B. *Doppler Myocardial Imaging - A Textbook*. Leuven Belgium: Leuven University Press; 2002.
30. Flachskampf FA. *Praxis der Echokardiographie*. Vol 2. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2007.
31. Ofili EO, Nanda NC. Color Doppler imaging of the myocardium: current status and potential clinical applications. *Ultrasound Med. Biol.* Feb 1998;24(2):177-185.
32. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue doppler imaging: In vitro and in vivo studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;25(3):717-724.
33. Yoshida T, Mori M, Nimura Y, et al. Analysis of heart motion with ultrasonic Doppler method and its clinical application. *Am. Heart J.* Jan 1961;61:61-75.
34. Weidemann F, Kowalski M, D'Hooge J, Bijmens B, Sutherland GR. Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic Res. Cardiol.* Nov 2001;96(6):595-605.
35. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur. J. Echocardiogr.* Sep 2000;1(3):154-170.
36. Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiographie*. Vol 6. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2017.
37. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* Jun 4 2013;158(11):825-830.
38. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur. Heart J.* Mar 1997;18(3):507-513.
39. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* Apr 2016;29(4):277-314.
40. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32(4):865-875.
41. Prisker S, Dusleag J. Klappeninsuffizienzen: Mitral- und Aorteninsuffizienz. *Journal für Kardiologie*. 2014;21(1-2):20-28.
42. Enriquez-Sarano M, Miller FA, Hayes SN, Bailey KR, Tajik AJ, Seward JB. Effective mitral regurgitant orifice area: Clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;25(3):703-709.
43. Giordana F, Capriolo M, Frea S, et al. Impact of TAVI on mitral regurgitation: a prospective echocardiographic study. *Echocardiography*. Mar 2013;30(3):250-257.

44. Unger P, Plein D, Van Camp G, et al. Effects of valve replacement for aortic stenosis on mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* Nov 15 2008;102(10):1378-1382.
45. Nombela-Franco L, Eltchaninoff H, Zahn R, et al. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart.* Sep 2015;101(17):1395-1405.
46. De Chiara B, Moreo A, De Marco F, et al. Influence of CoreValve ReValving System implantation on mitral valve function: an echocardiographic study in selected patients. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* Oct 1 2011;78(4):638-644.
47. Jerez-Valero M, Urena M, Webb JG, et al. Clinical impact of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: insights into the degree and acuteness of presentation. *JACC Cardiovasc. Interv.* Sep 2014;7(9):1022-1032.
48. Almasood A, Al Ahmari S, El-Shurafa H, et al. The change in mitral regurgitation severity after trans-catheter aortic valve implantation. *J Saudi Heart Assoc.* Jan 2015;27(1):10-17.
49. Sahinarslan A, Vecchio F, MacCarthy P, et al. Dynamics of Concomitant Functional Mitral Regurgitation in Patients with Aortic Stenosis Undergoing TAVI. *Acta Cardiol Sin.* Jul 2016;32(4):477-484.
50. Katsi V, Georgiopoulos G, Magkas N, et al. The Role of Arterial Hypertension in Mitral Valve Regurgitation. *Curr. Hypertens. Rep.* Feb 28 2019;21(3):20.
51. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, et al. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era. *J Am Coll Cardiol.* Jun 24 2014;63(24):2643-2658.
52. Toggweiler S, Boone RH, Rodes-Cabau J, et al. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* Jun 5 2012;59(23):2068-2074.
53. Bedogni F, Latib A, De Marco F, et al. Interplay between mitral regurgitation and transcatheter aortic valve replacement with the CoreValve Revalving System: a multicenter registry. *Circulation.* Nov 5 2013;128(19):2145-2153.
54. Simpson IA, Valdes-Cruz LM, Sahn DJ, Murillo A, Tamura T, Chung KJ. Doppler color flow mapping of simulated in vitro regurgitant jets: Evaluation of the effects of orifice size and hemodynamic variables. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989;13(5):1195-1207.
55. Barasch E, Fan D, Chukwu EO, 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):81-88.
56. Samim M, Stella PR, Agostoni P, et al. Transcatheter aortic implantation of the Edwards-SAPIEN bioprosthesis: insights on early benefit of TAVI on mitral regurgitation. *Int. J. Cardiol.* Oct 6 2011;152(1):124-126.

57. Mavromatis K, Thourani VH, Stebbins A, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis and Mitral Regurgitation. *Ann Thorac Surg.* Dec 2017;104(6):1977-1985.
58. Cortes C, Amat-Santos IJ, Nombela-Franco L, et al. Mitral Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prognosis, Imaging Predictors, and Potential Management. *JACC Cardiovasc. Interv.* Aug 8 2016;9(15):1603-1614.
59. Hutter A, Bleiziffer S, Richter V, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with concomitant mitral and tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg.* Jan 2013;95(1):77-84.
60. Wilbring M, Tugtekin SM, Ritzmann M, et al. Transcatheter aortic valve implantation reduces grade of concomitant mitral and tricuspid valve regurgitation and pulmonary hypertension. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* Nov 2014;46(5):818-824.
61. Stähli BE, Reinthaler M, Leistner DM, Landmesser U, Lauten A. Transcatheter Aortic Valve Replacement and Concomitant Mitral Regurgitation. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:74.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

AKE	Aortenklappenersatz
AI	Aorteninsuffizienz
AR	<i>Aortic regurgitation</i> : Aorteninsuffizienz (<i>echokardiographischer Parameter</i>)
AS	Aortenklappenstenose
AV P _{max}	Maximaler transaortaler Druck
AV P _{mean}	Mittlerer transaortaler Druck
AV V _{max}	Maximale transaortale Geschwindigkeit
AV V _{mean}	Mittlere transaortale Geschwindigkeit
AVA	<i>Aortic valve area</i> : Aortenöffnungsfläche
BMI	Body Mass Index
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> : Chronisch obstruktive Bronchitis
CRP	C-reaktives Protein
CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DT	<i>deceleration time</i> : Dezelerationszeit
EDV	Enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	effektive Regurgitationsöffnungsfläche
ESV	Endsystolisches Volumen des linken Ventrikels
FS	<i>Fractional Shortening</i> : Verkürzungsfraktion
GE	General Electrics
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

Hb	Hämoglobin
HDL	High-density Lipoprotein
Hkt	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Intercostalraum
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVSd	Interventrikuläres Septum, enddiastolischer Diameter
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAA	Fläche des linken Atriums
LAV 4CH	Volumen des linken Atriums (Vierkammermessung)
LAESV (biplan)	Volumen des linken Atriums (biplan)
LDL	Low-density Lipoprotein
LVEDD	Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVESD	Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVPWd	Posteriore Wand des linken Ventrikels, enddiastolischer Diameter
MAPSE	Mitral annular plane systolic excursion
mm	Millimeter
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MR	<i>Mitral regurgitation:</i> Mitralklappeninsuffizienz (<i>echokardiographischer Parameter</i>)
MR V_{max}	Maximale Jetgeschwindigkeit
MR VTI	Zeit-Geschwindigkeits-Integral des Insuffizienzjets
NKF	National Kidney Foundation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PISA	proximal isovelocity surface area
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
RAA	Fläche des rechten Atriums
RF	Regurgitationsfraktion
RR	Blutdruck
R _{Vol}	Regurgitationsvolumen
RVD_basal	Enddiastolischer Diameter des rechten Ventrikels, basal
RVD_mid	Enddiastolischer Diameter des rechten Ventrikels, mittig
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TAVI	<i>Transcatheter Aortic Valve Implantation:</i> kathetergestützter Aortenklappenersatz
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TR	<i>Tricuspid regurgitation:</i> Trikuspidalinsuffizienz (<i>echokardiographischer Parameter</i>)
TR-V _{max}	Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit
TTE	Transthorakale Echokardiografie
ZVD	Zentralvenöser Druck

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Mitralklappe ²	1
Abbildung 2: Diagnostik der Mitralinsuffizienz (modifiziert nach Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, et al.) ⁴	4
Abbildung 3: Verschieben der noch verschlossenen Aortenklappenprothese über den stenosierten Aortenklappenring.	8
Abbildung 4: Positionierung und Ausbreitung der Aortenklappenprothese	8
Abbildung 5: M-Mode durch den linken Ventrikel	19
Abbildung 6: Planimetrie der Volumina des linken Ventrikels nach Simpson im apikalen Vierkammerblick (links) und Zweikammerblick (rechts)	20
Abbildung 7: M-Mode-Messung der septalen systolischen Mitralanulusbewegung (MAPSE septal)	21
Abbildung 8: Transmitrales Flussprofil (CWD)	22
Abbildung 9: Bestimmung von E'	22
Abbildung 10: Transaortales Flussprofil	23
Abbildung 11: PISA-Messung im apikalen Vierkammerblick	25
Abbildung 12: Bestimmung von MR V_{\max} und MR VTI	25
Abbildung 13: Messung der rechtsventrikulären enddiastolischen Diameter ...	26
Abbildung 14: Messung von TR V_{\max} (CWD)	26
Abbildung 15: M-Mode-Messung der apiko-basalen Verschiebung des Trikuspidalanulus	26
Abbildung 16: Detaillierte visuelle Darstellung der Veränderung der MI	31
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der gesamten Studienkohorte. 41	
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der beiden Gruppen keine Verbesserung/ Verbesserung der MI nach TAVI.	41
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der beiden Gruppen signifikante/ nicht-signifikante präinterventionelle MI.	42

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Morphologische Klassifikation nach Carpentier ²	3
Tabelle 2: Quantifizierung der MI mittels echokardiografischen Parametern (modifiziert nach Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, et al.) ¹³	5
Tabelle 3: Visuelle Einteilung der Schweregrade der Mitralinsuffizienz	16
Tabelle 4: Definieren der signifikanten Änderung der Mitralinsuffizienz	17
Tabelle 5: Kriterien zur Einteilung der diastolischen Funktion.....	22
Tabelle 6: Klassifizierung der Schweregrade bei Mitralinsuffizienz.....	24
Tabelle 7: Veränderung der echokardiografischen Parameter nach TAVI- Implantation	28
Tabelle 8: Veränderung der MI.....	31
Tabelle 9: Allgemeine klinische Daten zum Baseline-Zeitpunkt.....	33
Tabelle 10: Komorbiditäten und Risikofaktoren zum Baseline-Zeitpunkt	34
Tabelle 11: Laborwerte zum Baseline-Zeitpunkt.....	35
Tabelle 12: Echokardiographische Parameter zum Baseline-Zeitpunkt.....	36
Tabelle 13: Identifizierung von Prädiktoren durch multivariate Analyse	40

IV. Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei allen Personen bedanken, die mich auf jegliche Art und Weise bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zuallererst bedanke ich mich bei Priv.-Doz. Dr. Peter Nordbeck für die Überlassung des Themas, sowie die gute Betreuung und Unterstützung.

Vielen Dank an Larissa Buravezky für die Einarbeitung in die Echokardiographie und all die Hilfe, die sie mir während dieser Zeit als ständiger Begleiter meiner Arbeit entgegenbrachte.

Vielen Dank an das Personal und die Kollegen der Echoambulanz für ein angenehmes Arbeitsumfeld.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, für die Ermöglichung meines Studiums und die permanente bedingungslose Unterstützung auf jede erdenkliche Art und Weise.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meinem Mann, der mich durch alle Höhen und Tiefen meines Werdegangs begleitet hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite steht.