

Aus der Klinik für Innere Medizin – Schwerpunkt Kardiologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Untersuchungen zur nichtinvasiven Hämodynamik nach Transkatheter
Aortenklappenersatz unter Berücksichtigung der Low Gradient
Aortenklappenstenose**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin dem
Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Daniela Pethig

aus Hannover

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 14.12.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Univ. Prof. Dr. Hilfiker-Kleiner

Referent: Frau PD Dr. B. Markus

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. J. Babin-Ebell

Inhaltsverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis.....	V
II.	Tabellenverzeichnis.....	VI
III.	Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1	Einleitung.....	1
1.1	<i>Aortenklappenstenose.....</i>	<i>1</i>
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Pathophysiologie/ Ursachen.....	1
1.1.3	Hämodynamische Auswirkungen.....	2
1.1.4	Symptomatik und Prognose.....	3
1.1.5	Diagnostik.....	3
1.1.6	Low Flow, Low Gradient Aortenklappenstenose.....	5
1.1.7	Therapie.....	5
1.2	<i>TAVI.....</i>	<i>7</i>
1.2.1	Entwicklung.....	7
1.2.2	Klinische Resultate, Morbidität, Mortalität.....	8
1.2.3	TAVI bei Low Flow Low Gradient Aortenklappenstenose.....	9
1.2.4	Lebensqualität.....	9
1.3	<i>Hämodynamik.....</i>	<i>9</i>
1.4	<i>Abgeleitete Fragestellungen.....</i>	<i>10</i>
2	Methodik.....	11
2.1	<i>Patientenkollektiv.....</i>	<i>11</i>
2.2	<i>Gruppenunterteilung (Low Gradient Patienten vs. Non Low Gradient Patienten).....</i>	<i>13</i>
2.3	<i>Non-Invasive Cardiac System (NiCaS®).....</i>	<i>13</i>
2.3.1	Abgeleitete Hämodynamische Parameter.....	15
2.4	<i>EuroQol-Fragebogen.....</i>	<i>17</i>
2.5	<i>Durchführung.....</i>	<i>17</i>
2.6	<i>Statistische Analyse.....</i>	<i>17</i>
3	Ergebnisse.....	18

3.1	<i>Studienkollektiv</i>	18
3.2	<i>Symptomatik und NYHA Stadien Einteilung</i>	19
3.3	<i>Echokardiographische Messwerte vor TAVI</i>	20
3.4	<i>Hämodynamik in der Gesamtpopulation</i>	21
3.5	<i>Hämodynamik in der Subgruppe der Patienten mit NLG-AS</i>	22
3.6	<i>Hämodynamik in der Subgruppe der Patienten mit LG-AS</i>	24
3.7	<i>Vergleich der Veränderungen der hämodynamischen Parameter der beiden Subgruppen</i>	25
3.7.1	Schlagvolumen und Stroke Index	25
3.7.2	Cardiac Index.....	26
3.7.3	Granov-Goor-Index	28
3.7.4	Totaler Peripherer Widerstand	29
3.7.5	Blutdruck Werte	31
3.8	<i>Vergleich der LVEF der beiden Subgruppen</i>	31
3.9	<i>Veränderung der kardiovaskulären Medikation während des Krankenhausaufenthalts</i>	32
3.10	<i>Entwicklung der Lebensqualität</i>	33
4	Diskussion	34
5	Zusammenfassung	40
6	Literaturverzeichnis	41
7	Lebenslauf	49
8	Liste akademischer Lehrer	50
9	Danksagung	51
10	Erklärung	52
11	Anhang	1

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: NICaS Gerät	15
Abbildung 2: Vergleich Cardiac Index prä und post TAVI	28
Abbildung 3: Vergleich Totaler peripherer Widerstand prä und post TAVI	30
Abbildung 4: Veränderung des EQ-5D-5L Scores	34

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienkollektiv im Überblick	19
Tabelle 2: NYHA Stadieneinteilung und Symptome	20
Tabelle 3: Echokardiographische Messwerte	21
Tabelle 4: Veränderung der Messergebnisse verglichen mit dem Ausgangswert in der Gesamtpopulation.....	22
Tabelle 5 Veränderung der Messergebnisse verglichen mit dem Ausgangswert in der NLG-AS Subgruppe.....	23
Tabelle 6 Veränderung der Messergebnisse verglichen mit dem Ausgangswert in der LG-AS Subgruppe.....	25
Tabelle 7 Stroke Index im Vergleich	26
Tabelle 8 Cardiac Index im Vergleich	27
Tabelle 9: Granov Goor Index im Vergleich	29
Tabelle 10: Tabelle 11: Totaler Peripherer Widerstand im Vergleich.....	30
Tabelle 12: Echokardiographisch gemessene LVEF	32

III. Abkürzungsverzeichnis

5D	5 Dimensionen
5L	5 Levels
AF	Atemfrequenz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
AVA	Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe
BI	Bioimpedanz
BMI	Body Mass Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society, klinische Klassifikation der Angina pectoris
CI	Cardiac Index
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPI	Cardiac Power Index
CSA	Querschnittsfläche
DSE	Dobutamin Stressechokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
EQ	Euro-Qol-Group
EQ-5D-5L	Fragebogen der Euro-Qol-Group
FDA	Food and Drug Association
GGI	Granov-Goor Index
HF	Herzfrequenz
HG-AS	High Gradient Aortenstenose
HZV	Herzeitvolumen
ICU	Intensive Care Unit
LFLG	Low Flow, Low Gradient
LV	Linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulären Ausflusstrakt
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
NiCaS®	Non-invasive Cardiac System
NLG	Non Low Gradient
NYHA	New York Heart Association

PICCO	Pulse Contour Cardiac Output
SI	Stroke Index
SPSS	Software für Statistik
SV	Schlagvolumen
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TPR.....	Peripherer Widerstand
TPRI	Totaler Peripherer Widerstand Index
TTE.....	Transthorakale Echokardiographie
VTI	Flussgeschwindigkeit
ZVK.....	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Epidemiologie

Ein wichtiges Erkrankungsbild, nicht nur in Europa stellen Herzklappenerkrankungen dar. Diese treten am häufigsten in Form von Aortenklappenstenosen (AS) auf, die sich oft auf degenerative Prozesse im höheren Lebensalter zurückführen lassen (Iung et al. 2003). Studien zufolge liegt in der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung bei Menschen über 75 Jahren die Prävalenz für Aortenklappenstenosen bei 12,4% und die für hochgradige Stenosen bei 3,4%. Durch den demographischen Wandel kann man davon ausgehen, dass diese Zahlen in den nächsten Jahren noch weiter zunehmen werden (Osnabrugge et al. 2013).

1.1.2 Pathophysiologie/ Ursachen

Es gibt verschiedene Ätiologien für das Auftreten einer Aortenklappenstenose. Der weitaus größte Anteil ist auf degenerative Ursachen zurückzuführen, gefolgt von rheumatischen Erkrankungen, kongenitalen Veränderungen, Endokarditiden und einem sehr kleinen Anteil anderer Ursachen (Iung et al. 2003).

Die Pathophysiologie der degenerativen Aortenklappenstenose ist ein sehr komplexer und noch nicht vollständig verstandener Vorgang. Bei der Entstehung der Aortenklappenstenose ist die Herzklappe einem Zusammenspiel aus fibrotischen und entzündlichen Veränderungen ausgesetzt. Außerdem spielen oxidativer Stress und angiogenetische, hämorrhagische und osteogene Entwicklungen eine Rolle (Akahori et al. 2018).

Die Frühphase der degenerativen Aortenklappenstenose ist sowohl von den Risikofaktoren wie Alter, männliches Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Rauchen, Bluthochdruck und hohe Lipoprotein A Werte als auch von der Pathogenese mit der Atherosklerose vergleichbar (Stewart et al. 1997).

Durch mechanischen Stress auf das Endothel kommt es zu einer endothelialen Schädigung. Lipide und Entzündungszellen, wie Makrophagen und T-Zellen können an dieser Stelle in die Klappe einwandern, wo sie akkumulieren und oxidativ modifiziert werden (Otto et al. 1994). Die so entstandene Inflammation leitet die Sekretion von weiteren proinflammatorischen und profibrotischen Zytokinen ein. Dies führt zu der Differenzierung von Fibroblasten und Myofibroblasten die gemeinsam mit anderen

Faktoren zu einer unorganisierten Gewebsproliferation in der Klappe führen. Die Aortenklappe (AK) nimmt an Größe zu und versteift (Dweck, Boon, and Newby 2012). Für das Fortschreiten der Erkrankung spielt der Prozess der Kalzifizierung eine wichtige Rolle (Pawade, Newby, and Dweck 2015).

Es kommt zu einer Differenzierung von Myofibroblasten zu Osteoblasten. Dies führte dazu, dass Knochenbestandteile an der kalzifizierten Klappe differenziert werden, die denen der Skelettknochen sehr ähnlich sind (Caira et al. 2006).

1.1.3 Hämodynamische Auswirkungen

Pathophysiologisch kommt es durch die Aortenklappenstenose, die einen mechanischen Widerstand darstellt, zu einer Störung des linksventrikulären Abflusses. Der steigende Widerstand, bedingt zudem einen steigenden Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel (LV) und Aorta und es muss mehr Druck aufgewendet werden, um das Schlagvolumen (SV) aufrechtzuerhalten. Dieses Phänomen beruht auf Basis des Ohm'schen Gesetzes (Czarny and Resar 2014).

Es kommt resultierend zu einer dauerhaften Druckbelastung des linken Ventrikels, was zu einer kompensatorischen Linksherzhypertrophie führt. Dabei nehmen linksventrikuläre Wanddicke und Masse zu, um eine normale Wandspannung aufrechtzuerhalten und eine ausreichende Kontraktion zu ermöglichen (Grossman, Jones, and McLaurin 1975).

Die linksventrikuläre Remodulierung beginnt als kompensatorischer Prozess, um den Strömungswiderstand an der stenosierten Klappe zu überbrücken, sowie die LV-Funktion und die Kontraktilität aufrecht zu erhalten. Mit zunehmender Stenose, geht dieser Prozess allerdings oft in maladaptiven Reaktionen über, die durch Myozytenhypertrophie, interstitielle Fibrose und Apoptose geprägt sind (Elmariah 2015). Es zeigte sich zusätzlich, dass mit zunehmender linksventrikulärer Hypertrophie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) immer mehr abnimmt und gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz unabhängig von der Schwere der Aortenstenose ansteigt (Kupari, Turto, and Lommi 2005). Außerdem konnte festgestellt werden, dass es eine Assoziation zwischen myokardialer Hypertrophie und einer erhöhten Mortalität und Morbidität gibt (Levy et al. 1990).

Fast immer geht eine pathologische linkventrikuläre Hypertrophie zeitgleich mit einer diastolischen Dysfunktion einher. Es kommt neben hypertrophierenden Myozyten zu einer Anreicherung von Kollagen und einer dadurch entstehenden interstitiellen Fibrose

in der extrazellulären Matrix. Die Elastizität des linken Ventrikels nimmt ab und die isovolumische Relaxationszeit, also die Zeit zwischen Schließung der Aortenklappe und Öffnung der Mitralklappe, verlängert sich. Die Füllungszeit verkürzt sich und es resultiert ein kompensatorischer Anstieg des enddiastolischen Drucks, der dennoch häufig nicht ausreicht um den versteiften linken Ventrikel füllen zu können. Ein Rückstau in den kleinen Kreislauf mit dem subjektiv empfundenen Symptom „Dyspnoe“ ist die Folge (Carabello 2013).

Auch genetische Faktoren scheinen an der Entwicklung der Hypertrophie beteiligt zu sein. Der Polymorphismus des Angiotensin-Converting-Enzym 1/D Gens hat dabei einen modulierenden Effekt auf die Vergrößerung des Ventrikelmyokards und kann bei gleicher Ausprägung der Aortenklappenstenose bei verschiedenen Patienten zu unterschiedlich stark ausgeprägter Hypertrophie führen (Baranowska et al. 2004). Außerdem zeigten Beobachtungen, dass es bei einem Teil der Patienten zu einer linksventrikulären Dekompensation kommt, bei der sich im Endstadium des hypertrophen Prozesses ein Remodelling in Form einer linksventrikulären Dilatation zeigt (Dweck et al. 2012).

1.1.4 Symptomatik und Prognose

Die klinische Manifestation einer valvulären Aortenstenose ist variabel. Die klassischen Symptome sind Angina, Synkopen und die Auswirkungen einer Herzinsuffizienz in Form von Dyspnoe sowie einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit (Grimard, Safford, and Burns 2016). In der Regel ist eine ausgeprägte Symptomatik mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (Carabello 2013).

1.1.5 Diagnostik

Bei vielen Patienten fällt eine Aortenklappenstenose erstmals auskultatorisch im Rahmen eines körperlichen Untersuchungsbefundes auf (Nishimura et al. 2014).

Bei Verdacht auf eine Aortenklappenstenose sollte immer eine Echokardiographie angestrebt werden, da dies Goldstandard der Bildgebung zur Diagnostik und zur Ermittlung des Schweregrades ist. Neben der klinischen Symptomatik gilt die Quantifizierung der Schwere der Erkrankung als ein wichtiger Aspekt für die weitere Therapieplanung (Baumgartner et al. 2009).

In einem ersten Schritt wird die Morphologie der Aortenklappe und des linken Ventrikels beurteilt. Wenn dies durch eine transthorakale Echokardiographie nicht möglich ist, kann

eine transösophageale Echokardiographie als semiinvasives Untersuchungsverfahren durchgeführt werden (Baumgartner et al. 2017).

Als nächster Schritt wird die Ausprägung der Aortenklappenstenose ermittelt. Mit Hilfe des Continuous-Wave Dopplers wird zunächst die maximale Geschwindigkeit des Blutflusses in der Systole über der Aortenklappe gemessen. Daraus lässt sich der mittlere Druckgradient, also der Druckunterschied zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta in der Systole ableiten (Currie et al. 1985).

Dies geschieht mit Hilfe der vereinfachten Bernoulli Gleichung:

$$\Delta P = 4v^2 \quad (1)$$

ΔP entspricht dabei dem Druckgradienten und v der Geschwindigkeit des Blutflusses. Der mittlere Druckgradient ergibt sich durch die Berechnung des Durchschnittswertes aus allen Gradienten, die in einem Herzzyklus bestimmt werden (Baumgartner et al. 2009).

Per Definition liegt eine schwere Aortenklappenstenose vor, wenn bei den Patienten ein maximaler Fluss über der Aortenklappe von $>4\text{m/s}$ und ein mittlerer Gradient $>40\text{ mmHg}$ gemessen wird (Nishimura et al. 2014).

Diese Definition ist allerdings flussabhängig und schließt nicht den Fall einer linksventrikulären Dysfunktion mit abnehmender Flussgeschwindigkeit bei bestehender Aortenklappenstenose mit ein (Grimard, Safford, and Burns 2016).

Aus diesem Grund wird zusätzlich die Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe (AVA) berechnet. Diese basiert auf der Kontinuitätsgleichung die besagt, dass das gleiche Schlagvolumen welches durch den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) fließt, auch durch die stenosierte Klappe fließt. Da sich das Schlagvolumen aus Flussgeschwindigkeit (VTI) und Querschnittsfläche (CSA) zusammensetzt, entsteht daraus folgende Formel:

$$AVA \times VTI_{AK} = CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT} \quad (2)$$

die für die Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche folgendermaßen umgestellt werden muss:

$$AVA = \frac{CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT}}{VTI_{AV}} \quad (3)$$

Für Anwendung der Kontinuitätsgleichung misst man also zuvor die Flussgeschwindigkeit über der Aorta mittels Continuous-Wave-Doppler, die Flussgeschwindigkeit im LVOT per Pulsdoppler und echokardiographisch die Querschnittsfläche des LVOT (Baumgartner et al. 2009). In der Regel sind diese Berechnungen in den Algorithmen der Echokardiographiegeräte hinterlegt.

Bei einer Aortenklappenöffnungsfläche von $<1\text{cm}^2$ spricht man von einer schweren Stenose (Nishimura et al. 2014).

1.1.6 Low Flow, Low Gradient Aortenklappenstenose

Bei Vorliegen einer Klappenöffnungsfläche $<1\text{cm}^2$, jedoch einem mittleren Gradienten von $<40\text{mmHg}$ wird von einer Low-Flow, Low-Gradient (LFLG) Aortenklappenstenose gesprochen. Dies entspricht einem heterogenen Krankheitsbild, welches Patienten mit „klassischer“ LFLG Aortenstenose und reduzierter links ventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF), sowie Patienten mit paradoxer Low-Flow Aortenstenose bei erhaltener LVEF miteinschließt (Pibarot and Dumesnil 2014). Für die Differenzierung in Untergruppen bedarf es der echokardiographischen Bestimmung der LVEF und des Schlagvolumen Index (Baumgartner et al. 2017).

Bei Patienten mit einer „klassischen“ LFLG Aortenstenose lässt sich eine LVEF $<50\%$ und ein Schlagvolumen Index von $<35\text{ml/m}^2$ nachweisen (Baumgartner et al. 2017).

Bei eben diesen Patienten und Patientinnen ist im weiteren Verlauf zusätzlich eine Dobutamin Stressechokardiographie (DSE) durchzuführen, um zu überprüfen, ob das Schlagvolumen dabei $>20\%$ zunimmt. Dies wäre ein Hinweis auf das Vorhandensein einer kontraktiven Reserve, welche mit einem niedrigeren Operationsrisiko bei Interventionen und einer besseren Langzeitprognose assoziiert ist (Monin et al. 2001).

Die im klinischen Setting am schwierigsten zu diagnostizierenden Patienten sind die, die trotz LFLG Aortenstenose eine normale LVEF $>50\%$ aufweisen (Dumesnil, Pibarot, and Carabello 2010). Dies stellt ein fortgeschrittenes Krankheitsbild dar und ist mit einer höheren globalen LV-Nachlast, einem ausgeprägten konzentrischen Remodelling, einer myokardialen Dysfunktion und einer geringeren Überlebensrate vergesellschaftet (Hachicha et al. 2007). Diese Form der Aortenklappenstenose hat im Vergleich zu anderen die schlechteste Prognose (Clavel et al. 2012).

1.1.7 Therapie

Derzeit gibt es keine kausalen medikamentösen Therapieoptionen, die das Fortschreiten einer bestehenden Aortenklappenstenose stoppen oder zu einer Prognose-Verbesserung führen. Einzig ein offener oder Katheter-gestützter Klappenersatz eignet sich zur definitiven Therapie einer behandlungsbedürftigen Aortenklappenstenose (Marquis-Gravel et al. 2016).

Da insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten ein operativer Aortenklappenersatz mit einer stark erhöhten Mortalität einherging, wurde in der Vergangenheit bei diesem Patientenkollektiv häufig ein konservatives Vorgehen mit stark eingeschränkter Prognose gewählt. Daten aus dem European Heart Survey von 2001 zeigten, dass bei mehr als 30% der Patienten älter als 75 Jahre ein Aortenklappenersatz (AKE) abgelehnt wurde (Iung et al. 2003).

Mittlerweile konnte allerdings gezeigt werden, dass auch bei „inoperablen“ Patienten eine signifikante Senkung der Mortalität durch eine interventionelle, kathetergestützte Klappenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) gegenüber dem konservativen Vorgehen erreicht werden kann (Leon et al. 2010).

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie veröffentlichte 2020 in einem überarbeiteten Konsensuspapier die Empfehlung, dass ein chirurgischer Aortenklappenersatz bei Patienten mit einem niedrigen Operationsrisiko (STS-Score oder EuroSCORE II <4% oder logistischer EuroSCORE <10%), die ≤ 70 Jahre alt sind und keine weiteren Risikofaktoren aufweisen durchgeführt werden soll. Patienten, die >75 Jahre alt sind, wird eine TAVI, bei geeigneter Anatomie nach Entscheidung vom Herz-Team empfohlen. Bei den 70-75-jährigen Patienten muss, nach Bewertung der Lebensperspektive und möglichen Komorbiditäten, vom Herz-Team eine Entscheidung zur TAVI oder zu einem chirurgischen Klappenersatz abgewogen werden, da Langzeitdaten aus randomisierten Studien bisher noch fehlen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass insbesondere auch Patienten mit einem niedrigen Operationsrisiko für einen chirurgischen Aortenklappenersatz deutlich von der TAVI profitieren, da es sowohl zu einer schnelleren Besserung der Symptomatik und Erholung nach der Intervention kam als auch eine geringeren Rate an Komplikationen und Rehospitalisierungen innerhalb eines Jahres aufgezeigt wurde (Mack et al. 2019).

Generell sollte eine TAVI nur in Herzzentren mit sowohl kardiologischer als auch herzchirurgischer Fachabteilung durchgeführt werden und es sollte eine strukturierte Zusammenarbeit beider Abteilungen im Herz-Team beachtet werden. Die letztendlich durchgeführte Intervention sollte individuell sorgfältig evaluiert und Nutzen und Risiko abgewogen werden (Kuck et al. 2020).

1.2 TAVI

1.2.1 Entwicklung

Heute zeigt sich, dass die TAVI als innovative Technologie, vielen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose eine lebensrettende Alternative zu der operativen Vorgehensweise geboten hat. Innerhalb weniger Jahrzehnte entwickelte sich die Prozedur von einem Konzept, zu der Methode der Wahl bei vielen Patienten mit symptomatischer Aortenstenose (A. G. Cribier 2014).

Die erste Intervention einer perkutan eingesetzten Aortenklappe wurde über einen transeptalen Zugangsweg von Cribier 2002 bei einem Patienten mit inoperabler Aortenklappenstenose durchgeführt. Es zeigte sich sowohl nach der Intervention, als auch einige Wochen später, eine deutliche hämodynamische Besserung, allerdings traten nichtkardiale Komplikationen auf, sodass der Patient 17 Wochen nach der Implantation verstarb (A. Cribier et al. 2002). Diese frühe klinische Erfahrung bewirkte eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Transkatheter Aortenklappen Technologie (A. Cribier et al. 2004, Ferrari et al. 2004, A. Cribier et al. 2006). Bis schließlich, die heute noch häufig verwendeten Systeme, der ballonexpandierenden Edwards Aortenklappe und der selbstexpandierenden Klappe der Firma Medtronic entwickelt wurden (Rheude et al. 2018, Grube et al. 2006, Kalra et al. 2017).

Heutzutage findet der Zugangsweg in der Regel transfemoral statt, allerdings wird auch der transapikale Weg, zum Beispiel bei anatomischen Anomalien oder für Mitralklappen Interventionen noch verwendet (W.-K. Kim and Hamm 2018).

Ein wichtiger Aspekt der Entwicklung der TAVI sind die regelmäßig fortgeführten PARTNER Studien. Im Jahr 2010 konnte die erste PARTNER-Studie zeigen, dass es durch die TAVI bei inoperablen Patienten, trotz einer erhöhten Inzidenz für Schlaganfälle, zu einer signifikanten Reduktion der 1-Jahres-Sterblichkeit im Vergleich zur konventionellen Therapie kommt (Leon et al. 2010). In der PARTNER 2 Studie folgte 2016 das Ergebnis, dass die TAVI bei Patienten mit intermediärem Operationsrisiko dem chirurgischen Aortenklappenersatz, sowohl in der Mortalitätsrate als auch in der Schlaganfallrate gleichgestellt sind. Zudem führen beide Interventionen zu einem ähnlichen Grad der Verbesserung der kardialen Symptome (Leon et al. 2016). 2019 wurde die PARTNER 3 Studie veröffentlicht, die Patienten mit niedrigem Operationsrisiko untersuchte. Das Ergebnis war, dass die Mortalitäts-, Schlaganfall- und Rehospitalisierungsrate 1 Jahr nach Intervention bei der TAVI Methode signifikant niedriger ist, als nach operativem Aortenklappenersatz. Zudem zeigte sich auch

kurzfristig, 30 Tage nach der Intervention, eine schnellere Besserung der NYHA Klassifikation, der 6-Minuten-Gehstrecke sowie der Lebensqualität gegenüber den Patienten, die mit chirurgischen Aortenklappenersatz behandelt wurden (Mack et al. 2019).

Außerdem konnte festgestellt werden, dass eine Verbesserung der eingeschränkten diastolischen Funktion innerhalb der ersten 30 Tage mit einer verbesserten klinischen Prognose einhergeht (Ong et al. 2020).

1.2.2 Klinische Resultate, Morbidität, Mortalität

Zur Beurteilung und Bewertung von neuen medizinischen Interventionen sind gute wissenschaftliche Daten und ein strukturiertes Analysekonzept erforderlich. Aus diesem Grund wurde das Deutsche Aortenklappen Register gegründet, welches Daten von allen Institutionen in Deutschland, die Aortenklappen Interventionen durchführen, darunter 91, die TAVIs implantieren, sammelt (Beckmann et al. 2012).

Die Zahl der transkatheteren TAVI Interventionen in Deutschland stieg von 6.569 Prozeduren im Jahr 2012 auf 19.317 im Jahr 2018. Die Anzahl der chirurgisch durchgeführten Aortenklappenersätze 2018 war mit 8369 deutlich niedriger. Gleichzeitig sank die Krankenhaussterblichkeit nach TAVI in diesem Zeitraum von 5% (2012) auf 2,5% (2018), während die für chirurgische Interventionen im Jahr 2018 3,1% betrug (Möllmann, Husser, et al. 2020).

Die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten unter 90 Jahren lag in Deutschland zwischen 2011 und 2015 bei 17,7% und bei den über 90-Jährigen bei 22,7% (Blumenstein et al. 2020).

In einem systematischen Review wurde außerdem festgestellt, dass das weltweite Langzeit Überleben 5 Jahre nach TAVI 48% beträgt. Dabei wurden 14.000 Fälle in die Analyse eingeschlossen, die bei der Intervention ein durchschnittliches Alter von 82 Jahren hatten. Dies entspricht einer nur gering schlechteren Überlebensrate, verglichen mit der der Allgemeinbevölkerung in diesem Alter (Chakos et al. 2017).

Die verwendeten TAVI-Prothesen basieren auf biologischen Herzklappen, bei denen von einer begrenzten Haltbarkeit ausgegangen werden muss. Da viele Patienten zum Implantationszeitpunkt bereits ein höheres Lebensalter haben, bei denen im Verlauf von einer natürlichen Sterblichkeit ausgegangen werden muss, gibt es kaum Langzeitdaten, die über 10 Jahre hinausgehen (Kuck et al. 2020).

1.2.3 TAVI bei Low Flow Low Gradient Aortenklappenstenose

Durch die schlechte Prognose der Hochrisikopatienten mit LFLG Aortenklappenstenose, stellt die Therapie eine besondere Herausforderung dar. Da eine konservative Therapie das Überleben nicht verbessern kann, sollte die weniger invasive Therapie mittels TAVI in Erwägung gezogen werden (Lauten et al. 2012). Es konnte gezeigt werden, dass auch diese Patienten von einer TAVI durch eine geringere Symptomatik und eine gesteigerte Belastbarkeit profitieren. Allerdings weist diese Patientenkohorte eine erhöhte Mortalitätsrate auf (Gotzmann et al. 2012).

In einer deutschen Studie aus dem Jahr 2019 zeigte sich eine 1-Jahres Mortalität bei Patienten mit LFLG Aortenstenose von 30,9%, während die der High-Gradient-Aortenstenose (HG-AS) Patienten 16,2% entsprach. Bei Patienten mit paradoxer LFLG-AS war das Überleben mit dem der HG-AS Patienten identisch (Fischer-Rasokat et al. 2019).

1.2.4 Lebensqualität

Nicht nur die Betrachtung der kurz- und langfristigen klinischen Ergebnisse ist relevant für die Beurteilung der TAVI-Prozedur, sondern auch die Ermittlung einer Veränderung der Lebensqualität. Es konnte bereits 1 Monat nach der Intervention eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität festgestellt werden, welche sich im Verlauf stabilisierten und auch bis zu einem Jahr später noch deutlich nachweisbar war. Verglichen mit der altersentsprechenden allgemeinen Bevölkerungsnorm, ist der Gesundheitszustand der Patienten nach TAVI sehr ähnlich (Deutsch et al. 2013). Die deutlichste Verbesserung wurde in der Mobilität und Alltagsaktivität angegeben, während in den Kategorien Selbstversorgung, Schmerzen und Beschwerden, sowie Angst und Depressionen, nur moderate Veränderungen festgestellt wurden (Lange et al. 2016).

Interessanterweise gab es auch einen Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Lebensqualität aufgezeigt werden konnte. Dabei ist davon auszugehen, dass verschiedenste unabhängige Risikofaktoren für diesen negativen Einfluss verantwortlich sind (Lange et al. 2016).

1.3 Hämodynamik

Um die Hämodynamik genauer zu betrachten, steht zunächst die Pathophysiologie der Aortenklappenstenose im Vordergrund. Wie schon zuvor erwähnt, kommt es zu einer kompensatorischen Linksherzhypertrophie, um zunächst die Wandspannung und eine

ausreichende Kontraktion aufrechtzuerhalten (Grossman, Jones, and McLaurin 1975). Konsekutiv kann dies mit einer diastolischen Funktionsstörung, einer reduzierten Ejektionsfraktion und einem verminderten Herzzeitvolumen einhergehen. Diese hämodynamischen Einschränkungen äußern sich häufig auch symptomatisch mit Dyspnoe und einer Belastungsintoleranz (Carabello 2013).

Durch die Implantation einer TAVI ist zu erwarten, dass es sowohl zu hämodynamischen als auch symptomatischen Veränderungen kommt. Da die Ursache der systolischen Dysfunktion die erhöhte Nachlast durch die Obstruktion im Ausflusstrakt ist, bei ansonsten intakter myokardialer Kontraktilität des Ventrikels, kommt es durch die TAVI zu einer Verbesserung der systolischen Funktion. Eine Metaanalyse hämodynamischer Studien (S. J. Kim et al. 2014) zeigte, dass bei einer präoperativen LVEF >50% nur eine geringe Verbesserung von durchschnittlich 6% erreicht wird, während es bei Patienten mit einer LVEF <50% zu einer Zunahme von durchschnittlich 20% kam. Auch der maximale und mittlere Druckgradient über der Aortenklappe konnte postinterventionell um durchschnittlich 77% und 79% gesenkt werden, während die Aortenklappenöffnungsfläche um durchschnittlich 180% zunahm.

Die Senkung der Nachlast durch die TAVI führt außerdem zu einem Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie. Die Ventrikelgröße nimmt 3, 6 und 12 Monate nach Intervention um durchschnittlich 4%, 9% und 11% ab und scheint auch noch >1 Jahr später weiter abzunehmen (S. J. Kim et al. 2014).

1.4 Abgeleitete Fragestellungen

Aufgrund der hohen Prävalenz für Aortenklappenstenosen im höheren Lebensalter und der erwartbar ansteigenden Zahlen in den nächsten Jahren, ist es wichtig, auf diesem Gebiet weitere relevante Fragestellungen und Therapieziele zu definieren (Osnabrugge et al. 2013). Dabei stellen besonders die Patienten mit Low Flow Low Gradient Aortenklappenstenose eine Herausforderung, auch im Hinblick auf ökonomische Aspekte des Gesundheitssystems, dar, da es sich um ein fortgeschrittenes Krankheitsbild mit einer geringeren Überlebensrate handelt (Hachicha et al. 2007).

Einzig eine interventionelle Therapie stellt eine definitive Behandlungsoption der Aortenklappenstenose dar, wobei heute die TAVI in Deutschland deutlich häufiger durchgeführt wird, als der offen chirurgische Ersatz (Marquis-Gravel et al. 2016) (Möllmann, Husser, et al. 2020).

Für die Bewertung einer Intervention, ist neben der Mortalität aber auch die Hämodynamik und Lebensqualität genauer zu betrachten. Viele Studien, die sich mit der Hämodynamik vor und nach Aortenklappenersatz auseinandersetzen, fordern weitere Forschungen zu diesem Thema, um Ärzte bei der Auswahl des geeigneten Klappenmodells und Patientenselektion zu unterstützen und den Patienten eine optimale Behandlung zu gewährleisten (S. J. Kim et al. 2014). Da invasive hämodynamische Parameter im Verlauf vor und nach Klappenintervention, schwer zu evaluieren sind, ist das Non-invasive Cardiac System (NiCaS®) eine besonders geeignete Messmethode. Es ist einfach zu bedienen, liefert mittels Bioimpedanzmessung zuverlässige Werte und kann am Patientenbett jederzeit durchgeführt werden (Cohen et al. 1998).

Diese Arbeit soll die mit dem NiCaS® aufgezeichneten, frühen hämodynamischen Veränderungen vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz genauer betrachten. Dabei werden die Low Gradient- und die High Gradient Subgruppe verglichen.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Wie unterscheiden sich LVEF, Flussgeschwindigkeit, maximaler und mittlerer Druckgradient und Aortenklappenöffnungsfläche in den Subgruppen?
- Gibt es signifikante Unterschiede der Hämodynamik in der gesamten Population zwischen den verschiedenen Zeitpunkten, vor TAVI, 6-8 Stunden nach TAVI und 3-5 Tage nach der TAVI Intervention?
- Wie unterscheiden sich die hämodynamischen Parameter zwischen den Subgruppen Low Gradient Aortenstenose und High Gradient Aortenstenose?
- Wie veränderte sich die Lebensqualität der Patienten?

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Ziel der Studie ist eine Charakterisierung der nichtinvasiv gemessenen hämodynamischen Auswirkungen der Implantation einer TAVI, besonders in Bezug auf die frühen hämodynamischen Ergebnisse. Aus diesem Grund wurden während des Krankenhausaufenthalts bei jedem Patienten 3 Messungen durchgeführt. Gestartet wurde mit der ersten Messung 1-2 Tage vor der TAVI-Intervention. Die zweite fand ca. 4-8 Stunden nach der Intervention auf der Intensive Care Unit (ICU) statt, allerdings nur unter der Bedingung, dass die Patienten frei von Analgosedierung und Katecholamintherapie

waren. Eine dritte Messung erfolgte 3-5 Tage nach der Implantation. Die mittlere Verweildauer der Patienten im Krankenhaus betrug $6,4 \pm 1,2$ Tage.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich über einen Zeitraum von 21 Monaten zu einem Transfemorale Aortenklappenersatz im Universitätsklinikum Gießen und Marburg am Standort Marburg vorgestellt hatten.

Es wurde zuvor bei allen eine klinisch-manifeste Aortenklappenstenose diagnostiziert. Zu den klinischen Diagnosekriterien gehörten Symptome einer Herzinsuffizienz, Angina Pectoris CCS \geq II, Schwindel, Präsynkope oder Synkope in Zusammenhang mit dem Nachweis einer strukturellen Aortenklappenstenose und einer Klappenöffnungsfläche von $\leq 1\text{cm}^2$.

Basierend auf diesen Daten wurde generell ein Konsensentscheid über eine interventionelle Therapie nach dem Heart-Team-Protokoll erzielt, die Patienten mussten ≥ 18 Jahre alt sein und eine Einverständniserklärung unterschrieben haben.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen keine schriftliche Einverständniserklärung vorlag oder die bereits an anderen Studien teilnahmen. Außerdem waren weitere Ausschlusskriterien eine bei den Messungen laufende Katecholamintherapie und Analgosedierung, neu aufgetretenes Vorhofflimmern vor den Messungen und das Vorliegen eines relevanten postprozeduralen Perikardergusses sowie einer postprozeduralen Anämie als Hämoglobin-Abfall von ≥ 2 Punkten.

Dies ergab ein Kollektiv von 100 Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose.

Bei allen Patienten erfolgte eine endovaskuläre TAVI Implantation in Lokalanästhesie unter Analgosedierung ohne mechanische Beatmung. Verwendet wurde bei 48 Patienten das Medtronic Evolut R® System, bei 47 Patienten das Edwards Sapien 3® System und bei 4 Patienten Boston Scientific SYMETIS ACURATE neo™ TF® System.

Ein Patient verstarb vor Beginn der TAVI aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz und wurde von der Analyse ausgeschlossen.

Bei den restlichen 99 Patienten konnten die hämodynamischen Daten vom Tag der Intervention und 3-5 Tage danach erhoben werden.

Bei den zuletzt intervenierten 48 der 99 gemessenen Patienten wurde zusätzlich mittels eines Fragebogens die empfundene Lebensqualität ermittelt. Dies erfolgte mit der deutschen Version des sogenannten EQ-5D-5L Fragebogens. Alle Patienten wurden nach 3 Monaten telefonisch kontaktiert, um erneut den gleichen Fragebogen zu beantworten.

Am 01.11.2018 erhielt die Studie ein positives Ethikkommissionsvotum mit dem Aktenzeichen Studie 105/18. Die Patientin stimmten der telefonischen Kontaktaufnahme mittels Einwilligungserklärung zuvor schriftlich zu.

2.2 Gruppenunterteilung (Low Gradient Patienten vs. Non Low Gradient Patienten)

Die Patienten wurden noch einmal in zwei Gruppen unterteilt. 46 Patienten hatten einen durchschnittlichen Druckgradienten von unter 40 mmHg und wurden somit der Low Gradient Gruppe zugeteilt. Die restlichen 53 Patienten konnten durch einen Druckgradienten über 40 mmHg der Non Low Gradient Gruppe zugeteilt werden. Als primären Endpunkt der Studie wurde die Veränderung des Cardiac Index beider Gruppen 3-5 Tage nach TAVI definiert.

2.3 Non-Invasive Cardiac System (NiCaS®)

Eine wichtige Voraussetzung für die Bestimmung und Beurteilung der hämodynamischen Parameter der Patienten nach TAVI Intervention ist eine geeignete Messmethode.

Die Ballonkatheterisierung mittels Swan-Ganz Katheter ist bereits seit 1970 ein häufiges und weit verbreitetes Verfahren zur hämodynamischen Überwachung der Patienten. Dabei werden durch einen speziellen Katheter, der über eine periphere Vene bis in die Pulmonalarterie vorgeschoben wird, die Druckverhältnisse im rechten Herzen und der Lungenstrombahn gemessen. Außerdem kann mit Hilfe von Thermodilution das Herzzeitvolumen (HZV) ermittelt werden. Da es sich um ein invasives Verfahren handelt, welches mit vielen Komplikationsmöglichkeiten einhergeht, sollte es nur von gut geschultem Personal durchgeführt werden (Chatterjee 2009).

Eine weitere weit verbreitete Methode ist eine Kombination aus Pulskonturanalyse und Transpulmonaler Thermodilution durch das Pulse Contour Cardiac Output (PICCO) System. Dabei wird ein Bolus gekühlter Kochsalzlösung durch einen Zentralen Venenkatheter (ZVK) in das rechte Herz verabreicht. Anschließend misst man die Temperaturdifferenz mit einem arteriellen Katheter und kann so das Herzzeitvolumen berechnen. Auch dies ist eine invasive Methode, die allerdings häufig bei Patienten auf der Intensivstation durchgeführt wird, da diese oftmals auch für andere Therapien von einem ZVK profitieren (Oren-Grinberg 2010).

Aus diesem Grund wurden weniger invasive Methoden eingeführt. Dazu zählt zum Beispiel die durch Echokardiographie gesteuerte Doppler Messung und die indirekte

Fick-Methode. Bei letzterer wird die partielle Rückatmung von Kohlenstoffdioxid (CO₂) gemessen und die CO₂ Differenz von arteriellem und gemischt-venösen CO₂ Gehalt bestimmt, wodurch das HZV ermittelt werden kann (Haryadi et al. 2000).

Allerdings setzen diese Methoden sowohl teure Geräte als auch eine gute Schulung des Untersuchers voraus, da es sonst zu Verfälschungen der Messergebnisse kommen kann (Paredes et al. 2006).

Das Non-Invasive Cardiac System (NI Medical) kann durch die Ermittlung der Widerstände im Gewebeanteil des Körpers Rückschlüsse auf die Veränderungen im Gefäßsystem ziehen und damit hämodynamische Parameter berechnen (Cohen et al. 1998).

Bei vergleichenden Untersuchungen konnte belegt werden, dass es eine enge Korrelation zwischen denen mit der NiCaS® Methode gemessenen Parametern und anderen Methoden wie z.B. Doppler-Echokardiographie (Leitman et al. 2006) und Thermodilution (Torre-Amione et al. 2004) gibt. Das NiCaS® wurde von der US-Amerikanischen Food and Drug Association (FDA) im Juli 2009 zugelassen (Goor and Sclarovsky 2010). Vor allem bei Patienten mit bestehender Herzerkrankung ist es eine zuverlässige Methode zur Ermittlung der Herzleistung (Tanino et al. 2009).

Die Messung kann am Krankenbett durchgeführt werden. Dazu sollte der Patient bereits mindestens 5 Minuten vorher gelegen haben. Dann werden 2 Elektroden angebracht, eine am Handgelenk über der Arteria radialis und eine am gegenüberliegenden Fußgelenk über der Arteria tibialis posterior. Für die Messung des Widerstands wird ein elektrischer Strom mit 1,4 mA mit einer 30 kHz Frequenz zwischen den beiden Elektroden aufgebaut (Paredes et al. 2006).

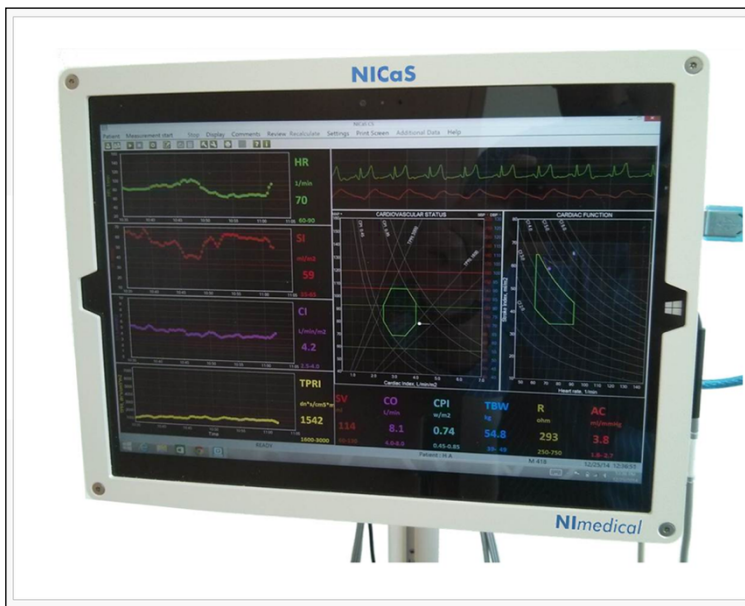


Abbildung 1: NiCaS Gerät

Das Gerät bestimmt für ein Zeitintervall von 20 Sekunden einen Wert. Bei den jeweils durchgeführten 3-4 Messungen wird für alle Parameter ein Mittelwert bestimmt, der ein Zeitintervall von ≥ 1 Minute umfasst.

Für korrekte Messergebnisse müssen zuvor der aktuelle systolische und diastolische Blutdruck, Körpergröße und Körpergewicht, Sauerstoffsättigung, Hämatokrit und der Natrium-Wert ermittelt und in das Programm des Geräts eingetragen werden.

Das NiCaS® misst und berechnet folgende hämodynamische Parameter: Schlagvolumen (SV) in ml, Stroke Index (SI) in ml/m², Herzzeitvolumen (HZV) in l/min, Cardiac Index (CI) in l/min/m², Cardiac Power Index (CPI) in w/m², Granov-Goor Index (GGI), Peripherer Widerstand (TPR) in dyn*s/cm⁵, Totaler Peripherer Widerstands Index (TPRI) in dyn*s/cm⁵*m², Bioimpedanz (BI) in ohm, Herzfrequenz (HF) in bpm, Atemfrequenz (AF) in Atemzüge/min und den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) in mmHg.

2.3.1 Abgeleitete hämodynamische Parameter

Durch die Komplexität der verschiedenen Strukturen im Körper und die dadurch entstehenden verschiedenen Widerstände müssen einige Parameter in Betracht gezogen werden, um die Hämodynamik bestimmen zu können. Im Gewebeanteil des Körpers gibt es einen konstanten Widerstand und nur einen sehr geringen Fluss, während sich das Blutvolumen in den großen Arterien durch einen pulsatilen Fluss stetig verändert. Der Widerstand im Gewebeanteil wird beeinflusst von Körpergröße, Körpergewicht, Muskel-

und Fett-Zusammensetzung, Geschlecht, Alter, extrazellulärem Volumen und Elektrolyten. Im Blutvolumen wirken besonders Hämatokrit, Elektrolyte und die pulsatile Blutvolumenveränderung auf den Widerstand ein. Zur Bestimmung des Schlagvolumens werden die pulsatilen Veränderungen innerhalb des Blutkompartiments und der Basiswiderstand mittels Bioimpedanz genau gemessen. Zusammen mit den Korrekturfaktoren, die sich aus den Werten zusammensetzen, die einen Einfluss auf den Widerstand haben, lässt sich dann das genaue Schlagvolumen berechnen. Das NiCaS® nutzt dazu die ursprüngliche Frinerman Formel (Cohen et al. 1998).

Diese wurde optimiert und hat folgende Formel ergeben:

$$SV = \frac{\Delta R \rho L^2 (\alpha + \beta) K_w \times HyF}{RR_i \beta} \quad (4)$$

Dabei entspricht SV dem Schlagvolumen in ml, ΔR bezeichnet die Widerstandsänderung während des Herzzyklus in Ω , R ist der basale Widerstand in Ω und R_i ist der korrigierte basale Widerstand in Ω , in dem Geschlecht und Alter integriert werden. ρ beschreibt den elektrischen Widerstand, der mithilfe von Hämatokrit- und Natrium-Werten ermittelt werden kann. Außerdem ist durch L die Körpergröße der Patienten in cm und durch K_w ein Korrekturfaktor für das Körpergewicht in die Formel eingeschlossen. HyF ist der Hydratationsfaktor für die Zusammensetzung des Körperwasser und $\frac{\alpha + \beta}{\beta}$ entspricht dem Quotienten aus systolischer Zeit plus diastolischer Zeit geteilt durch die diastolische Zeit (Cotter et al. 2006). $\alpha + \beta$ wird durch das RR Intervall im EKG ermittelt und β durch das diastolische Zeitintervall (Germain et al. 2018). Anschließend wird das Schlagvolumen mit der Herzfrequenz multipliziert um das Herzzeitvolumen zu bestimmen (Cohen et al. 1998).

Ein weiterer Parameter der durch das NiCaS® berechnet wird ist der Granov-Goor-Index. Dies ist ein Indikator für die systolische Kontraktionsfunktion des linken Ventrikels und eignet sich besonders zur Erkennung einer linksventrikulären Dysfunktion. Die Berechnung wird durch folgende Formel durchgeführt:

$$GGI = \frac{\Delta R}{R \times \alpha \times HR} \quad (5)$$

Auch hier entsprechen R und ΔR jeweils wieder der Basalimpedanz und der Widerstandsänderung, während α ein Parameter für das Zeitintervall ist und HR die Herzfrequenz darstellt (Rozenman, Rotzak, and Patterson 2011).

2.4 EuroQol-Fragebogen

Zur Ermittlung der Lebensqualität erfolgte die Befragung der Patienten mit dem EQ-5D-5L-Fragebogen der Euro-Qol-Group (EQ).

Dieser Fragebogen eignet sich gut für die Anwendung in klinischen Studien (Ludwig, Graf von der Schulenburg, and Greiner 2018). Es geht darum mit wenigen Indexwerten ein beschreibendes Profil für den Gesundheitszustand eines Patientenkollektivs ermitteln zu können. Der Fragebogen wurde immer wieder optimiert, bis die aktuelle und hier verwendete EQ-5D-5L Version entstand (Devlin et al. 2013).

Dabei gibt es 5 Dimensionen (5D), zu denen es jeweils eine Frage gibt, die es zu beantworten gilt. Die 5 Dimensionen sind Mobilität, Selbstversorgung, Alltagsaktivitäten, Schmerzen/ Beschwerden und Angst/ Traurigkeit. Jeder Dimension sind 5 Levels (5L) zugeordnet, von keinen Problemen bis zu großen Problemen. Zusätzlich zu der Beantwortung der Fragen zu den 5 Dimensionen wird der Patient aufgefordert, seinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen, visualisierten Analogskala mit den Zahlenwerten von 0-100 einzuschätzen (Balestroni and Bertolotti 2012).

Zur Ermittlung der Lebensqualität erfolgten zwei Durchgänge, bei denen den Patienten der EQ-5D-5L Fragebogen vorgelegt wurde. Der erste Durchgang fand direkt nach Aufnahme ins Krankenhaus und nach Einwilligung in die Studie, ein bis zwei Tage vor dem TAVI-Eingriff statt. Für den zweiten wurden die Patienten ca. 3 Monate später noch einmal telefonisch kontaktiert. Zu beachten gilt dabei, dass sich der Fragebogen auf den allgemeinen Gesundheitszustand bezieht und nicht nur die Symptomatik der Aortenklappenstenose abfragt.

2.5 Durchführung

Um die NiCaS®-Ergebnisse, die Planung der TAVI und die postoperativen Abläufe nicht zu beeinflussen, wurden für die Untersucher die Ergebnisse der NiCaS®-Messungen gegenüber den Ausgangswerten der Transthorakalen Echokardiographie (TTE) verblindet und umgekehrt. Dies ermöglichte eine adäquate Veranschaulichung der Hämodynamik auf Basis der üblichen Behandlungsprinzipien.

2.6 Statistische Analyse

Zunächst wurden die Daten in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Marburg mit einem Tabellenkalkulationsprogramm dokumentiert, zur weiteren Analyse anonymisiert,

ausgewertet und gemäß der Datenschutzrichtlinien gespeichert. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit der Software SPSS 20 (Version 15, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Kategorische, diskrete Daten wurden in Prozentzahlen ausgedrückt und kontinuierliche Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung (SA).

Die kontinuierlichen Variablen der Stichprobe wurden mittels des Anderson-Darling-Tests auf Normalverteilung überprüft.

Der Unterschied zwischen den Ausgangswerten und dem Zeitpunkt 6-8 Stunden nach TAVI, sowie zwischen den Ausgangswerten und dem Zeitpunkt 3-5 Tage nach TAVI wurde über einen unabhängigen Zwei-Gruppenvergleich mittels Student-t-Test bestimmt. Alle Tests sind zweizeitig durchgeführt worden und bei einem p-Wert $<0,05$ wurde das Ergebnis als statistisch signifikant angesehen.

Um einen Vergleich verschiedener Gruppen durchführen zu können, wurden alle Daten mit Friedman's ANOVA analysiert und mit SPSS berechnet.

Die zuvor festgelegte Teststärke von 80% wurde mit der hier verwendeten Gruppengröße erfüllt. Die kleinste Gruppe hat eine Stichprobengröße von 46 Patienten.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Unter den insgesamt 99 Studienteilnehmern waren 45 (45,5%) weiblich und 54 (54,5%) männlich. Das Durchschnittsalter lag bei $82,4 \pm 4,7$ Jahren und der durchschnittliche Body Mass Index entsprach in der gesamten Population $27,8 \pm 5,3$ kg/m².

Der Subgruppe der Non Low Gradient (NLG)-AS Patienten ließen sich 53 Patienten zuordnen, von denen 25/53 (47,2%) weiblich und 28/53 (52,8%) männlich waren. Durchschnittlich waren die Patienten in dieser Gruppe $80,1 \pm 2,9$ Jahre alt und hatten einen BMI von $26,6 \pm 5,5$ kg/m².

Die Kohorte der LG-AS bestand aus 46 Patienten, von denen 17/46 (37%) weiblich und 29/46 (63%) männlich waren. Das Durchschnittsalter lag bei $83,2 (\pm 3,6)$ Jahren und der BMI bei $28,1 \pm 5,2$ kg/m². Durchschnittsalter und BMI sind in dieser Gruppe etwas höher als bei den Patienten mit NLG-AS.

Die durchschnittliche Verweildauer in beiden Subgruppen betrug im Krankenhaus $6,4 \pm 1,2$ Tage, von denen die Patienten durchschnittlich $2,6 \pm 0,9$ Tage auf der Überwachungsstation verbrachten.

Die genauen Daten sind in folgender Tabelle dargestellt:

	Alle Patienten mit TAVI Intervention	Patienten mit NLG-AS	Patienten mit LG-AS
Gesamt	99 (100%)	53 (53,5%/100%)	46 (46,5%/100%)
Weiblich	45 (45,5%)	25 (47,2%)	17 (37%)
Männlich	54 (54,5%)	28 (52,8%)	29 (63%)
Alter	82,4±4,7	80,1±2,9	83,2±3,6
Body Mass Index (kg/m²)	27,8±5,3	26,6±5,5	28,1±5,2

Tabelle 1: Studienkollektiv im Überblick

3.2 Symptomatik und NYHA Stadien Einteilung

Bei allen Patienten wurde vor Implantation der TAVI und kurz vor Entlassung eine Echokardiographie durchgeführt. In der Kohorte der NLG-AS konnten 2/53 (3,8%) Patienten dem New York Heart Association (NYHA) Stadium I, 15/53 (28,3%) Patienten Stadium II, 33/53 (62,3%) Patienten Stadium III und 3/53 (5,7%) Patienten Stadium IV zugeteilt werden. Die Subgruppe LG-AS zeigte eine Verteilung der NYHA Stadien 1/46 (2,2%) Patienten im Stadium I, 12/46 (26,1%) Patienten im Stadium II, 27/46 (58,7%) Patienten im Stadium III und 6/46 (13%) Patienten im Stadium IV. In der NLG-AS Gruppe berichteten 20/53 (37,7%) über Angina Beschwerden, während in der LG-AS Gruppe mit 12/46 (26,1%) der Anteil niedriger war. Allerdings lag der Anteil der LG-AS Patienten mit Synkopen bei 8/46 (17,4%) und damit höher als der, der NLG-AS Patienten, bei denen es 3/53 (5,7%) Patienten waren.

Die genauen Daten sind in folgender Tabelle dargestellt:

	Alle Patienten mit TAVI Intervention	Patienten mit NLG-AS	Patienten mit LG-AS
NYHA Stadium I	3 (3,03%)	2 (3,8%)	1 (2,2%)
NYHA Stadium II	27 (27,3%)	15 (28,3%)	12 (26,1%)
NYHA Stadium III	60 (60,6%)	33 (62,3%)	27 (58,7%)
NYHA Stadium IV	9 (9%)	3 (5,7%)	6 (13%)
Angina	32 (32,3%)	20 (37,7%)	12 (26,1%)
Synkope	11 (11,1%)	3 (5,7%)	8 (17,4%)

Tabelle 2: NYHA Stadieneinteilung und Symptome

3.3 Echokardiographische Messwerte vor TAVI

Die LVEF der Patienten mit NLG-AS betrug $54 \pm 9\%$ und war damit höher als die der LG-AS Patienten, bei denen die LVEF durchschnittlich $38 \pm 5\%$ betrug. Die ermittelte maximale Flussgeschwindigkeit, der maximale Druckgradient und der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe waren in der NLG-AS Subgruppe deutlich höher, als in der LG-AS Subgruppe. Lediglich die Klappenöffnungsfläche war mit durchschnittlich $0,7 \pm 0,1 \text{ cm}^2$ bei den Patienten mit NLG-AS kleiner als bei den LG-AS Patienten, bei denen sie $0,8 \pm 0,2 \text{ cm}^2$ betrug.

Die genauen Werte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

	Alle Patienten mit TAVI Intervention	Patienten mit NLG-AS	Patienten mit LG-AS
LVEF (%)	46±9	54±9	38±5
AK max. Flussgeschwindigkeit (cm/sec)	376,4±62,2	396,4±41,7	283,4±33,5
AK max. Druckgradient (mmHG)	69,3±18,7	72,9±19,8	61,2±11,6
AK mittlerer Druckgradient (mmHG)	37,9±13,4	46,9±5,2	29,2±7,5
AK Öffnungsfläche (cm²)	0,8±0,2	0,7±0,1	0,8±0,2

Tabelle 3: Echokardiographische Messwerte

3.4 Häodynamik in der Gesamtpopulation

Es zeigten sich weder eine signifikante Veränderung der Herz- und Atemfrequenzen in Ruhe, noch eine Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks zwischen den Ausgangswerten und den Werten 6-8 Stunden nach TAVI, ebenso wie zwischen den Ausgangswerten und 3-5 Tage nach TAVI. Auch der mittlere arterielle Blutdruck unterlag keinen signifikanten Veränderungen.

6-8 Stunden nach Implantation der TAVI fiel der Stroke Index, das Schlagvolumen, der Cardiac Power Index, der Granov-Goor-Index und der diastolische arterielle Blutdruck in der Gesamtpopulation zunächst signifikant ab, während es für den peripheren Widerstand und den TPRI keine eindeutigen Tendenzen gab.

Zwischen den Ausgangswerten und den Werten 3-5 Tage nach TAVI zeigte der Stroke Index, das Herzzeitvolumen, der Cardiac Index und der Cardiac Power Index, sowie der Granov-Goor-Index und der systolische arterielle Blutdruck allerdings eine signifikante Steigerung. Zusätzlich nahmen der Totale Periphere Widerstand, der Totale Periphere Widerstands Index und die basale Bioimpedanz im gleichen Zeitraum signifikant ab. Schlagvolumen und diastolischer Blutdruck veränderten sich nicht signifikant.

Genauere Werte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	Veränderungen der Messergebnisse verglichen mit dem Ausgangswert in der Gesamtpopulation				
Parameter	Ausgangswert	6-8h nach TAVI	P-Wert	3-5d nach TAVI	P-Wert
HF in Ruhe (bpm)	76,3±17	77,8±16,5	ns	75,9±17,3	ns
AF in Ruhe (/min)	18,3±4,5	18,9±4,7	ns	18,5±4,9	ns
SV (ml)	71±24	64±22	**	76±25	ns
SI (ml/m²)	37±12	34±12	**	40±13	*
HZV (l/min)	5,1±1,9	4,8±1,8	ns	5,8±1,6	**
CI (l/min/m²)	2,6±0,9	2,6±0,8	ns	3,3±1,1	***
CPI (w/m²)	0,5±0,2	0,5±0,2	**	0,6±0,2	***
GGI	11,7±4,2	10,5±3,4	**	13±4,2	**
TPR (dyn*s/cm⁵)	1521,4±546,7	1568,3±615,4	ns	1290,3±466,1	***
TPRI (dyn*s/cm⁵*m²)	2821,2±965,7	2923,7±1150	ns	2403,2±879	**
Syst. RR (mmHg)	126±22	129±23	ns	132±20	*
Diast. RR (mmHg)	69±11	60±13	***	66±12	ns
Mittlerer RR (mmHg)	88±10	86±14	ns	88±12	ns
BI (ohm)	361,7±69,7	370,1±70,6	ns	348,6±62,1	**

Tabelle 4: Veränderung der Messergebnisse verglichen mit dem Ausgangswert in der Gesamtpopulation (Die Signifikanzen beziehen sich auf den Vergleich zwischen Ausgangswert und 6-8h nach TAVI bzw. zwischen Ausgangswert und 3-5d nach TAVI; ns: nicht signifikant, *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)

3.5 Hämodynamik in der Subgruppe der Patienten mit NLG-AS

In der Subgruppe der Patienten mit NLG-AS kam es zu ähnlichen signifikanten Veränderungen wie in der Gesamtpopulation.

Auch hier entwickelte sich zunächst ein signifikanter Abfall des Schlagvolumens, des Cardiac Power Index, des Granov-Goor-Index und des diastolischen arteriellen Blutdrucks zum Zeitpunkt 6-8h nach TAVI verglichen mit den Ausgangswerten.

Bis zu der Messung 3-5 Tage nach TAVI steigerte sich das HZV, der Cardiac Index, Cardiac Power Index und der systolische arterielle Blutdruck jedoch signifikant, während auch in dieser Subgruppe der Totale Periphere Widerstand und der TPRI signifikant sank. Im Vergleich zur Gesamtpopulation kam es zu keiner signifikanten Veränderung des Stroke Index und des Granov-Goor-Index.

Alle gemessenen Werte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Parameter	Veränderungen der Messergebnisse verglichen mit dem Ausgangswert in der NLG-AS Subgruppe				
	Ausgangswert	6-8h nach TAVI	P-Wert	3-5d nach TAVI	P-Wert
HF in Ruhe (bpm)	75,4±17,1	75,8±15,6	ns	77±16,1	ns
AF in Ruhe (/min)	18±4,4	18,2±4,1	ns	18,3±4,6	ns
SV (ml)	73±24	64±23	**	76±26	ns
SI (ml/m²)	39±12	35±13	ns	41±14	ns
HZV (l/min)	5,1±2	4,9±2,1	ns	5,7±1,7	*
CI (l/min/m²)	2,7±1	2,6±0,9	ns	3,1±0,9	*
CPI (w/m²)	0,55±0,2	0,48±0,2	*	0,62±0,2	*
GGI	12,4±4,2	10,7±3,5	**	12,9±3,8	ns
TPR (dyn*s/cm⁵)	1543,7±629,6	1527,3±616	ns	1325±495,6	*
TPRI (dyn*s/cm⁵*m²)	2796,1±1070,7	2831,2±1126,2	ns	2424,4±899,9	*
Syst. RR (mmHg)	126±21	129±23	ns	132±19	*
Diast. RR (mmHg)	69±11	61±13	***	65±13	ns
Mittlerer RR (mmHg)	88±17	84±19	ns	87±16	ns
BI (ohm)	360,7±78,9	365,5±76,4	ns	348,2±63,9	ns

Tabelle 5 Veränderung der Messergebnisse verglichen mit dem Ausgangswert in der NLG-AS Subgruppe (Die Signifikanzen beziehen sich auf den Vergleich zwischen Ausgangswert und 6-8h nach TAVI bzw. zwischen Ausgangswert und Zeitpunkt 3-5d nach TAVI; ns: nicht signifikant, *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)

3.6 Hämodynamik in der Subgruppe der Patienten mit LG-AS

Auch in der Subgruppe der Patienten mit LG-AS veränderten sich die hämodynamischen Parameter in ähnlicher Weise wie in der Gesamtpopulation.

Es kam ebenfalls zum Zeitpunkt 6-8h nach TAVI zu einem signifikanten Abfall von Schlagvolumen, Cardiac Power Index und des diastolischen arteriellen Blutdrucks. Im Gegensatz zur Gesamtpopulation gab es keine signifikanten Veränderungen des Stroke Index und des GGIs zu diesem Zeitpunkt.

Betrachtet man die Veränderungen der Ausgangswerte bis zum Zeitpunkt 3.5 Tage nach TAVI, ergab sich eine signifikante Steigerung des Stroke Index, des HZVs, des Cardiac Index und des Cardiac Power Index, während Peripherer Widerstand und TPRI auch hier signifikant absanken.

Alle genauen Daten lassen sich der folgenden Tabelle entnehmen:

	Veränderungen der Messergebnisse verglichen mit dem Ausgangswert in der LG-AS Subgruppe							
Parameter	Ausgangswert		6-8h nach TAVI		P-Wert	3-5d nach TAVI		P-Wert
	Ø	SD	Ø	SD		Ø	SD	
HF in Ruhe (bpm)	77,3±16,9		80,2±17,4		ns	74,6±18,7		ns
AF in Ruhe (/min)	18,7±4,7		19,8±5,2		ns	17,9±5,1		ns
SV (ml)	69±23		63±21		*	76±24		ns
SI (ml/m²)	35±13		32±11		ns	40±13		*
HZV (l/min)	5±1,7		4,8±1,5		ns	5,8±1,4		**
CI (l/min/m²)	2,6±0,8		2,5±0,7		ns	3,5±1,2		***
CPI (w/m²)	0,5±0,18		0,44±0,17		*	0,67±0,24		***
GGI	10,9±4,1		10,3±3,3		ns	13,1±4,7		*
TPR (dyn*s/cm⁵)	1495,8±437,8		1615,4±618		ns	1250,4±431,7		**

TPRI (dyn*s/cm⁵*m²)	2850±839,3	3030,3±1180,2	ns	2378,7±863,5	*
Syst. RR (mmHg)	126±24	129±22	ns	131±21	ns
Diast. RR (mmHg)	69±12	59±13	***	68±11	ns
Mittlerer RR (mmHg)	88±16	82±16	ns	89±17	ns
BI (ohm)	362,8±58,1	375,5±63,7	ns	349±60,7	ns

Tabelle 6 Veränderung der Messergebnisse verglichen mit dem Ausgangswert in der LG-AS Subgruppe (Die Signifikanzen beziehen sich auf den Vergleich zwischen Ausgangswert und 6-8h nach TAVI bzw. zwischen Ausgangswert und 3-5d nach TAVI; ns: nicht signifikant, *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)

3.7 Vergleich der Veränderungen der hämodynamischen Parameter der beiden Subgruppen

3.7.1 Schlagvolumen und Stroke Index

Zum Ausgangszeitpunkt konnte bei Patienten mit LG-AS ein niedrigeres SV und ein niedrigerer SI mit 69 ± 23 ml und 35 ± 13 ml/m² als bei den Patienten mit NLG-AS (SV: 73 ± 24 ml; SI: 39 ± 12 ml/m²) gemessen werden. Der SI der LG-AS Patienten steigerte sich bis zum Messzeitpunkt 3-5 Tage nach TAVI signifikant auf 40 ± 13 ml/m², während sich dieser Wert in der NLG-AS Subgruppe nicht signifikant veränderte. 3-5 Tage nach TAVI steigerten sich sowohl SV als auch SI besonders in der LG-AS Subgruppe so, das sie annähernd den Werten der NLG-AS Subgruppe entsprachen, obwohl sich diese Werte zum Ausgangszeitpunkt noch stärker unterschieden.

Vergleicht man die Ausgangswerte mit denen zum Zeitpunkt 6-8h nach TAVI, fällt ein signifikanter Abfall des SV auf 63 ± 21 ml/m² in der LG-AS Subgruppe und auf 64 ± 23 ml/m² in der NLG-AS Subgruppe auf. Außerdem kam es zu einem signifikanten Abfall des SI auf 35 ± 13 ml/m² bei den NLG-AS Patienten, während sich in der Gruppe der LG-AS Patienten die Werte nicht signifikant veränderten.

Die genauen Veränderungen des SI befinden sich in folgender Tabelle, außerdem zeigen die Tabellen 4-6 die genauen Messwerte einschließlich Signifikanzen in den einzelnen Gruppen auf.

Stroke Index (ml/m²) im Vergleich					
	Ausgangswert	6-8h nach TAVI	P-Wert	3-5d nach TAVI	P-Wert
Gesamt- population	36,8±12,3	33,9±12,3	**	40,4±13,4	*
NLG-AS Patienten	38,5±11,7	35,1±13,1	**	40,6±13,9	ns
LG-AS Patienten	34,7±12,8	32±11,4	ns	40,2±13	*

*Tabelle 7 Stroke Index im Vergleich (Die Signifikanzen beziehen sich auf den Vergleich zwischen Ausgangswert und 6-8h nach TAVI bzw. zwischen Ausgangswert und Zeitpunkt 3-5d nach TAVI; ns: nicht signifikant, *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)*

3.7.2 Cardiac Index

Die Ausgangswerte des Cardiac Index sind bei den LG-AS Patienten mit $2,6 \pm 0,8$ l/min/m² niedriger als in der NLG-AS Subgruppe mit $2,7 \pm 1$ l/min/m². Bis zum Zeitpunkt 6-8h nach TAVI verändern sich diese Werte nicht. Dies ändert sich jedoch 3-5 Tage nach TAVI. In beiden Subgruppen stieg der CI signifikant auf $3,5 \pm 1,2$ l/min/m² in der LG-AS Gruppe und auf $3,1 \pm 0,9$ l/min/m² in der NLG-AS Gruppe an. Interessanterweise stieg der CI bei den LG-AS Patienten bis zum Zeitpunkt 3-5 Tage nach TAVI weiter und damit auf höhere Werte als der CI der NLG-AS Patienten, obwohl sich die Ausgangswerte auf einem deutlich niedrigeren Niveau befanden. Es zeigte sich, dass der Cardiac Index einen signifikant höheren Anstieg in der LG-AS Subgruppe erzielte.

Die genauen Werte lassen sich der folgenden Tabelle entnehmen:

Cardiac Index (l/min/m²) im Vergleich					
	Ausgangswert	6-8h nach TAVI	P-Wert	3-5d nach TAVI	P-Wert
Gesamt- population	2,6±0,9	2,6±0,9	ns	3,3±1	***
NLG-AS Patienten	2,7±1	2,6±1,1	ns	3,1±0,9	*
LG-AS Patienten	2,6±0,8	3,1±0,9	ns	3,5±1,2	***

Tabelle 8 Cardiac Index im Vergleich (Die Signifikanzen beziehen sich auf den Vergleich zwischen Ausgangswert und 6-8h nach TAVI bzw. zwischen Ausgangswert und 3-5d nach TAVI; ns: nicht signifikant, *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)

In Abbildung 2 zeigt sich eine genaue Verteilung des Cardiac Index bei den einzelnen Patienten vor TAVI und zum Messzeitpunkt 3-5 Tage nach TAVI. Auch visuell betrachtet, fällt der verstärkt ausgeprägte Anstieg der LG-AS Patienten gegenüber den NLG-AS Patienten auf. In der LG-AS Subgruppe zeigt sich eine Gruppe von einzelnen Patienten, bei denen eine besonders starke Verbesserung des Cardiac Index vorlag, während die Werte der übrigen Patienten dieser Gruppe eher um ein moderates Niveau anstiegen. Da es sich bei der Gruppe der LG-AS Patienten um ein sehr kleines Kollektiv handelte, sind weitere Berechnungen nicht aussagekräftig. Dennoch lässt sich beschreibend sagen, dass in einer Subgruppe, mit einem Kollektiv von 16 der 46 Patienten mit LG-AS, eine Steigerung des Cardiac Index um mehr als 1,5 l/min/m² vorlag.

In der NLG-AS Subgruppe zeigte sich vor TAVI ein deutlich heterogeneres Bild, welches sich nach TAVI rund um den Median homogenisierte. Die Steigerung des Cardiac Index fiel in dieser Gruppe nicht so deutlich aus wie bei den LG-AS Patienten.

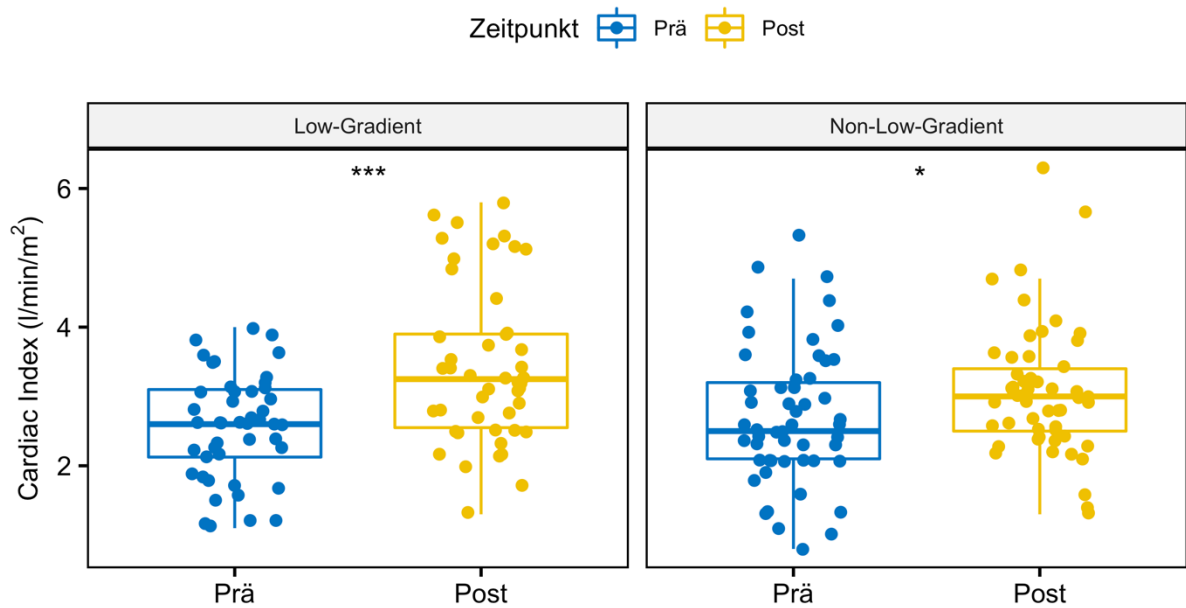


Abbildung 2: Vergleich Cardiac Index prä und post TAVI (prä entspricht dem Messzeitpunkt 1-2 Tage vor der Intervention und post dem Messzeitpunkt 3-5 Tage nach TAVI)

3.7.3 Granov-Goor-Index

Die Ausgangswerte des GGIs zeigten zum Untersuchungsbeginn in der LG-AS Subgruppe mit $10,9 \pm 3,1$ niedrigere Werte auf als in der NLG-AS Subgruppe mit $12,4 \pm 4,2$. Bei den NLG-AS Patienten kam es bis zum Zeitpunkt 6-8h nach TAVI zu einem signifikanten Abfall, während die Patienten mit LG-AS keine signifikanten Veränderungen des GGIs aufwiesen. Dieser Abfall erholte sich 3-5 Tage nach TAVI wieder und lag in der NLG-AS Gruppe mit $12,9 \pm 3,8$ auf einem unveränderten Niveau verglichen zum Ausgangszeitpunkt. Bei den Patienten der LG-AS Subgruppe steigerten sich die Werte 3-5 Tage nach TAVI sogar signifikant auf $13,1 \pm 4,7$. Damit zeigten beide Subgruppe 3-5 Tage nach der Intervention ähnliche Werte, während auch hier wieder die Werte zum Ausgangszeitpunkt in der LG-AS Gruppe deutlich niedriger waren. Die genauen Werte lassen sich der folgenden Tabelle entnehmen:

Granov Goor Index im Vergleich					
	Ausgangswert	6-8h nach TAVI	P-Wert	3-5d nach TAVI	P-Wert
Gesamt- population	11,7±4.2	10.5±3.4	**	13±4.2	**
NLG-AS Patienten	12.4±4.2	10.7±3.5	**	12.9±3.8	ns
LG-AS Patienten	10.9±4.1	10.3±3.3	ns	13.1±4.7	*

Tabelle 9: Granov Goor Index im Vergleich (Die Signifikanzen beziehen sich auf den Vergleich zwischen Ausgangswert und 6-8h nach TAVI bzw. zwischen Ausgangswert und 3-5d nach TAVI; ns: nicht signifikant, *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)

3.7.4 Totaler Peripherer Widerstand

Der Totale Periphere Widerstand zeigte in beiden Gruppen einen signifikanten Abfall zwischen dem Ausgangswert und 3-5 Tage nach TAVI. Dabei sank der Totale Periphere Widerstand in der NLG-AS Patienten Gruppe von $1543 \pm 639,6 \text{ dyn*s/cm}^5$ auf $1325 \pm 495,6 \text{ dyn*s/cm}^5$ und in der LG-AS Subgruppe von $1495,8 \pm 437,8 \text{ dyn*s/cm}^5$ auf $1250,4 \pm 431,7 \text{ dyn*s/cm}^5$ ab. Es zeigte sich, dass auch hier der Totale Periphere Widerstand in der LG-AS Patienten Gruppe einen signifikant höheren Abfall erreichte als in der Subgruppe der NLG-AS Patienten.

Zwischen Ausgangswert und dem Zeitpunkt 6-8h nach TAVI zeigten sich in beiden Subgruppen keine signifikanten Veränderungen.

Genaue Daten sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Totaler Peripherer Widerstand ($\text{dn}^*\text{s}/\text{cm}^5$) im Vergleich					
	Ausgangswert	6-8h nach TAVI	P-Wert	3-5d nach TAVI	P-Wert
Gesamt- population	1521,4±546,7	1568,3±615,4	ns	1290,3±466,1	***
NLG-AS Patienten	1543,7±629,6	1527,3±616	ns	1325±495,6	*
LG-AS Patienten	1495,8±437,8	1615,4±618	ns	1250,39±431,7	**

Tabelle 10: Tabelle 11: Totaler Peripherer Widerstand im Vergleich (Die Signifikanzen beziehen sich auf den Vergleich zwischen Ausgangswert und 6-8h nach TAVI bzw. zwischen Ausgangswert und 3-5d nach TAVI; ns: nicht signifikant, *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)

In Abbildung 3 ist die Änderung der einzelnen Patienten vor und nach TAVI visuell dargestellt. Es kommt zu einem erkennbaren Abfall des Widerstands in beiden Gruppen.

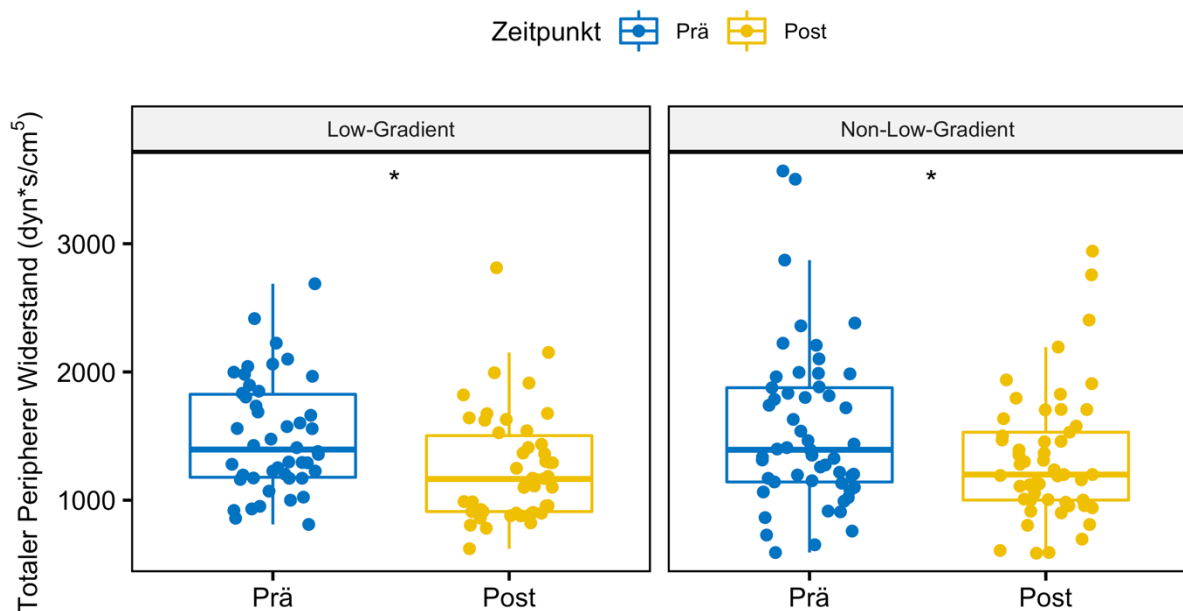


Abbildung 3: Vergleich Totaler peripherer Widerstand prä und post TAVI (prä entspricht dem Messzeitpunkt 1-2 Tage vor der Intervention und post dem Messzeitpunkt 3-5 Tage nach TAVI)

3.7.5 Blutdruckwerte

Vergleicht man die Blutdruckwerte in den beiden Subgruppen, fällt zunächst keine signifikante Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks zu den gemessenen Zeitpunkten auf.

Der systolische arterielle Blutdruck stieg in der Kohorte der NLG-AS Patienten von 125 ± 21 mmHg auf 132 ± 19 mmHg zwischen Ausgangswert und 3-5 Tage nach TAVI signifikant an, während dieser in der Kohorte der LG-AS keinen signifikanten Änderungen unterlag. Auch zwischen der ersten Messung vor TAVI und der Frühphase nach TAVI zeigten sich keine signifikanten Änderungen in beiden Gruppen.

Betrachtet man den diastolischen arteriellen Blutdruck fällt auf, dass dieser zwischen Ausgangswert und dem Zeitpunkt 6-8h nach TAVI zunächst in beiden Gruppen signifikant abnimmt. Zum Zeitpunkt 3-5 Tage nach der Intervention stiegen die Werte wieder auf ein ähnliches Niveau wie die Ausgangswerte an.

Die genauen Werte sind den Tabellen 5 und 6 im Anhang zu entnehmen.

3.8 Vergleich der LVEF der beiden Subgruppen

Betrachtet man die echokardiographisch gemessenen Werte für die LVEF vor und nach Implantation der TAVI kommt es in beiden Gruppen zu keinem signifikanten Anstieg. Vor der Intervention lag die LVEF der NLG-AS Patienten mit $54\pm 9\%$ signifikant über der LVEF der Patienten mit LG-AS mit $38\pm 5\%$. Dies änderte sich auch bis zum Zeitpunkt der Entlassung nicht, da auch dann noch die LVEF der NLG-AS Subgruppe mit $53\pm 9\%$ signifikant ($p=0,026$) höher war als die der LG-AS Subgruppe mit $43\pm 7\%$. Im Rahmen der TAVI kam es zu einem unwesentlichen Abfall der Mittelwerte der LVEF in der NLG-AS Gruppe, während die Mittelwerte der LG-AS Gruppe einen ansteigenden Trend aufzeigten.

Die genauen Daten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Echokardiographisch gemessene LVEF (%)				
	Gesamt- population	NLG-AS Patienten	LG-AS Patienten	P-Wert NLG/LG
LVEF Ausgangswert	46.3±9.4	54.2±8.7	38.3±5.1	*
LVEF Entlassung	47.6±10.2	52.8±9.4	42.6±6.5	*
P-Wert: Prä/Post TAVI	ns	ns	ns	

*Tabelle 12: Echokardiographisch gemessene LVEF (Die Signifikanzen beziehen sich auf den Vergleich zwischen Ausgangswert und 6-8h nach TAVI bzw. zwischen Ausgangswert und Zeitpunkt der Entlassung; ns: nicht signifikant, *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)*

3.9 Veränderung der kardiovaskulären Medikation während des Krankenhausaufenthalts

Da die Veränderung der Medikation, besonders kardiovaskulär wirksamer Medikamente, ebenfalls einen Einfluss auf die Progression der Hämodynamik hat, sollte auch diese genauer betrachtet werden.

Im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes kam es zu einer Neuverordnung von folgenden Medikamenten: 8/99 (8,08%) Patienten erhielten Betablocker, 6/99 (6,06%) Patienten ACE-Hemmer, 4/99 (4,04%) Patienten Angiotensin-Rezeptor-Blocker, 9/99 (9,09%) Patienten Diuretika, 5/99 (5,05%) Patienten Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten und 2/99 (2,02%) Patienten Sacubitril/ Valsartan neu.

Außerdem wurden bei 6/99 (6,06%) Patienten Betablocker, 4/99 (4,04%) Patienten ACE-Hemmer und bei 2/99 (2,02%) Patienten Calciumkanal-Blocker abgesetzt.

Eine Dosismodifikation im Rahmen einer Betablocker Erhöhung wurde bei 3/99 (3,03%) Patienten und eine Betablocker Reduktion bei 5/99 (5,05%) Patienten durchgeführt. Außerdem wurde bei 4/99 (4,04%) Patienten die Calciumkanal-Blocker Dosis erhöht und bei 2/99 (2,02%) Patienten reduziert.

Eine kurzfristige Diuretika Therapie für maximal 3 Tage wurde bei 9/99 (9,09%) der Patienten mit Furosemid durchgeführt.

Die genauen Daten sind den Tabellen 13-15 im Anhang zu entnehmen.

3.10 Entwicklung der Lebensqualität

Zunächst beantworteten 48 Patienten den EQ-5D-5L Fragebogen in der Deutschen Version. 41/48 (85,5%) konnten auch nach 3 Monaten telefonisch erreicht werden und den Fragebogen vervollständigen. Drei Patienten verstarben innerhalb der drei Monate und 4/48 (8,3%) Patienten konnten telefonisch nicht erreicht werden.

Zum Ausgangszeitpunkt lag der EQ-5D-5L Score bei $53,05 \pm 17,87$ und steigerte sich im Laufe der drei Monate signifikant auf $60,61 \pm 16,29$ ($p=0,0046$).

Dabei gaben nur vier Patienten eine Verschlechterung der Lebensqualität um mehr als 5 Punkte an, während sich bei 10 Patienten die Lebensqualität nur unwesentlich veränderte (um max. 4 Punkte).

Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde keine Einteilung in Low-Gradient und Non-Low-Gradient Patienten durchgeführt. Allerdings ließ sich retrospektiv verfolgen, welche der Patienten, die eine Verschlechterung angaben, welcher Subgruppe angehörten. Es zeigte sich, dass zwei der vier Patienten der LG-AS Subgruppe und zwei der NL-AS Subgruppe angehört hätten. Auch unter den vier Patienten, die telefonisch 3 Monate später nicht erreichbar waren, ließen sich jeweils zwei den LG-AS Patienten und zwei den NLG-AS Patienten zuordnen. Bei den Patienten, die verstarben, litten zwei der drei Patienten an einer LG-AS und einer der drei Patienten an einer NLG-AS.

Die Veränderung der Daten von den Patienten, bei denen nach 3 Monaten eine Rückmeldung vorlag, sind der folgenden Abbildung 4 zu entnehmen:

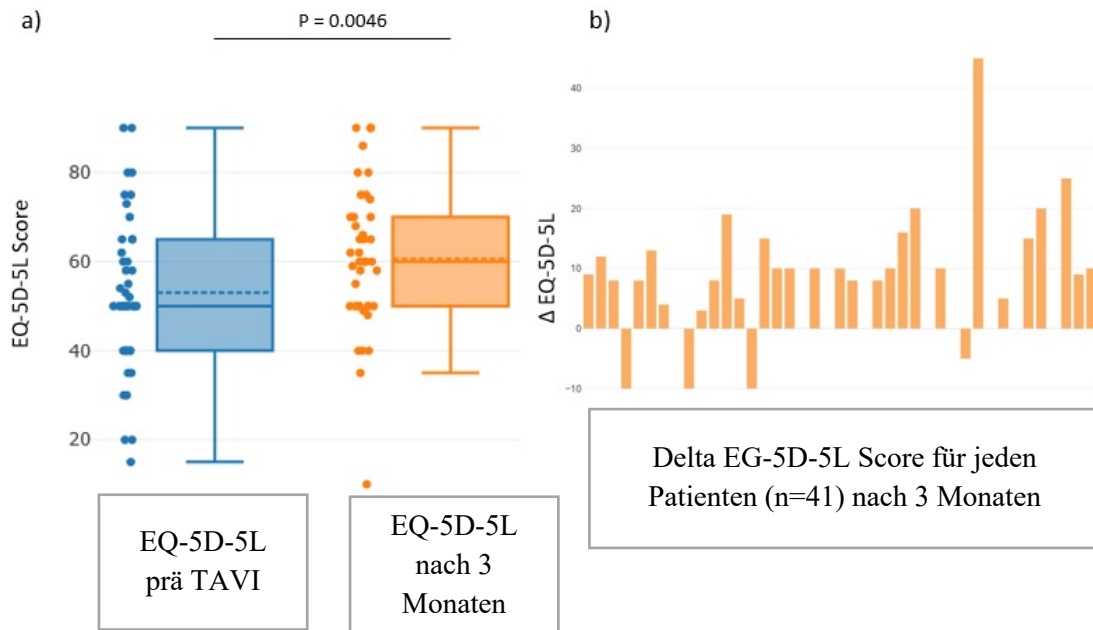


Abbildung 4: Veränderung des EQ-5D-5L Scores

4 Diskussion

Auch wenn in den letzten Jahren viel Forschung zu dem Thema TAVI betrieben wurde, gibt es immer noch wenige Informationen zu den hämodynamischen Veränderungen nach TAVI. Die Anzahl der Studien zu diesem Thema sind begrenzt und es gibt weiteren Bedarf, die Datenlage zu verbessern (S. J. Kim et al. 2014).

Zusätzlich stellt die Patientengruppe mit Low Flow Low Gradient Aortenstenose ein besonderes Kollektiv dar, da sie trotz nachgewiesener geringerer Symptomatik und gesteigerter Belastbarkeit, eine erhöhte Mortalitätsrate nach TAVI aufweisen (Gotzmann et al. 2012, Fischer-Rasokat et al. 2019). Ein großes Ziel der Forschung sollte sein, diese Gruppe genauer zu untersuchen um herauszufinden, welche Patientengruppe, gemessen an den hämodynamischen Daten, besonders von der Therapie profitieren und wie man eine Verbesserung der Therapiesteuerung erzielen könnte.

Für die Umsetzung ist eine geeignete, nichtinvasive Messmethode, die leicht umzusetzen ist und einen vollständigen Datensatz zur Hämodynamik ermitteln kann, erforderlich.

Das Non Invasive Cardiac System (NiCaS®) entspricht allen Anforderungen für diese Fragestellung, da es eine nicht-invasive Messung zulässt, die unkompliziert am Patientenbett durchzuführen ist und zuverlässige Werte liefert (Cohen et al. 1998). So war

es möglich, alle Messungen mit dem gleichen Gerät durchzuführen, sowohl die vor der Implantation und 3-5 Tage danach auf der Normalstation, als die direkt nach der Intervention auf der ICU.

Verglichen mit den im deutschen Herzbericht 2020 veröffentlichten Daten zu der Demographie der TAVI Patienten, zeigte das Patientenkollektiv dieser Studie eine vergleichbare Zusammensetzung der Patienten bezogen auf das durchschnittliche Alter und einen leicht höheren Anteil des männlichen Geschlechts in der Geschlechterverteilung (2019: 51,4%) (Möllmann, Frerker, et al. 2020). Der Anteil der LG-AS Patienten am Gesamtkollektiv dieser Studie lag bei 46,5%, während der der gesamten AS-Population in Deutschland ca. 40-45% ausmacht (Herrmann et al. 2013).

Interessanterweise zeigte sich, dass die durchschnittliche Klappenöffnungsfläche der Patienten mit NLG-AS kleiner war, als die der LG-AS Patienten. Dieser Zustand wurde auch zuvor schon von verschiedenen Studien beschrieben, wobei noch unklar ist, ob dies eine klinische Bedeutung hat (Lauten et al. 2014).

Es kann gefolgert werden, dass in dieser Stichprobe ein repräsentatives Studienkollektiv untersucht wurde und dieses in ihrer Zusammensetzung mit der Gesamtheit der Patienten mit AS in Deutschland vergleichbar war.

Das NiCaS® Gerät berechnet verschiedene Werte, die auf den Messungen mittels Bioimpedanz beruhen. Besonders relevant für die Beurteilung der hämodynamischen Effekte durch die TAVI in den beiden Subgruppen ist die Betrachtung des Cardiac Index, also des Herzzeitvolumens bezogen auf die Körperoberfläche und des peripheren Widerstands. Zusätzlich ist es auch noch interessant, die visuell bestimmte Herzleistung mittels LVEF genauer zu betrachten. Ein Vergleich der Werte zwischen dem Ausgangszeitpunkt und dem Zeitpunkt 3-5 Tage nach TAVI ist dabei besonders aussagekräftig, da bei der Messung 6-8h nach TAVI multiple Faktoren im Rahmen der Implantation einen Einfluss auf die Daten haben.

In beiden Subgruppen zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Cardiac Index, sowie ein signifikanter Abfall des peripheren Widerstands. Es ist davon auszugehen, dass sich diese beiden Effekte gegenseitig beeinflussen.

Vor der Implantation der TAVI liegt durch die Abflussstörung im Bereich der Aortenstenose eine eingeschränkte Auswurfleistung des Herzens vor (Hachicha et al. 2007). Die aus diesem Grund erhöhte Nachlast führt zu einer Abnahme des Cardiac Index, wodurch es zu einem verringerten peripheren Blutfluss kommt. Die resultierende endotheliale Dysfunktion führt zu einer Ausschüttung von endothelialen Mikropartikeln,

die mit einer wiederum entstehenden Beeinträchtigung der flussregulierten Dilatation der Gefäße einhergeht (Amabile, Boulanger, and Caussin 2015). Der periphere Gefäßwiderstand bei Patienten mit Aortenstenose steigt somit an.

Durch die Implantation der TAVI kommt es zu einer Normalisierung der Aortenklappenöffnungsfläche und einer Abnahme der linksventrikulären Nachlast, was eine Zunahme des Cardiac Index ermöglicht. Der periphere Blutfluss steigert sich. Die endotheliale Funktionsfähigkeit regeneriert, was zu einer Zunahme der flussregulierten Dilatation in den Gefäßen führt (Amabile, Boulanger, and Caussin 2015). Die Folge ist eine Abnahme des peripheren Widerstands und eine verbesserte periphere Perfusion.

Voraussetzung ist, dass keine weiteren Komorbiditäten vorliegen, die eine eingeschränkte Funktion des Myokards verursachen, sodass sich die Herzleistung nach Beseitigung der Obstruktion verbessern kann. Wie in Abbildung 2 zusehen, scheint hier ein Teil der LG-AS Patienten besonders stark zu profitieren, was auf das Vorhandensein von kontraktile Reserven, trotz zuvor ausgeprägter LG-Aortenklappenstenose hindeutet.

Theoretisch wäre auch denkbar, dass nicht der steigende Cardiac Index für einen sinkenden totalen peripheren Widerstand verantwortlich ist, sondern umgekehrt. Sollte der TPR sinken, führt dies ebenfalls zu einer sinkenden Nachlast, in diesem Fall nicht einzig durch die Wiederherstellung des Flusses über der Aortenklappe, sondern durch einen niedrigeren Widerstand in den peripheren Gefäßen. Dies hätte zur Folge, dass das Herz während eines Kontraktionszyklus einen niedrigeren Widerstand überwinden muss und somit der Cardiac Index steigt. Eine Ursache dafür könnte zum Beispiel der Einsatz Widerstand reduzierender Medikamente, wie ACE-Hemmer, sein. Aus diesem Grund ist es wichtig, die im Rahmen der Nachbehandlung neu verordneten und umgestellten Medikamente genauer zu betrachten. Lediglich 6/99 Patienten erhielten neu ACE-Hemmer, während diese bei 4/99 Patienten während des Aufenthalts abgesetzt wurden. Gründe dafür könnten eine Intensivierung der Herzinsuffizienztherapie oder eine Anpassung an die Nierenfunktion sein. Es ist also deutlich naheliegender, dass der TPR hauptsächlich bei dem größten Teil der Patienten durch den steigenden CI beeinflusst wird und Widerstands reduzierende Medikamente eher eine untergeordnete Bedeutung haben.

Auch weitere Medikamente, die theoretisch einen Effekt auf die gemessenen Parameter haben könnten, wurden nur bei einem relativ kleinen Anteil der Patienten verändert. Es lässt sich vermuten, dass Veränderungen in der Medikation den Ausgang der Studie nicht wesentlich beeinflusst haben.

Vergleicht man nun die beiden Subgruppen fällt auf, dass obwohl es in beiden Gruppen zu einer deutlichen Verbesserung des CI und einer Abnahme des peripheren Widerstands kam, diese Veränderungen in der LG-AS Subgruppe deutlicher ausgefallen sind, als bei den NLG-AS Patienten. Der Cardiac Index liegt bei den LG-AS Patienten zum Zeitpunkt 3-5 Tage nach TAVI sogar über dem der NLG-AS Patienten, obwohl er sich zum Ausgangszeitpunkt auf einem niedrigeren Niveau befand. Auch der Abfall des totalen peripheren Widerstands war in der LG-AS Subgruppe ausgeprägter. Dass die LG-AS Patienten offenbar auf hämodynamischer Ebene stärker profitieren als die NLG-AS Patienten ist eine wichtige Erkenntnis, da genau diese Patienten auch von einer erhöhten Mortalitätsrate betroffen sind. Aufgrund der Tatsache, dass es keine alternative Behandlungsmethode gibt, die mit einer geringeren Mortalität einhergeht, scheint es umso wichtiger, die LG-AS Patienten früh zu diagnostizieren und möglichst frühzeitig die Implantation einer TAVI einzuleiten.

Auch die LVEF als visuell ermittelter Surrogat Parameter für die Herzleistung ist von Bedeutung. Es zeigte sich in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Veränderung. Jedoch lässt die Steigerung bei den LG-AS Patienten von $38\pm 5\%$ zum Ausgangszeitpunkt auf $42\pm 7\%$ zum Zeitpunkt 3-5 Tage nach TAVI einen Trend erahnen, der sich bei den NLG-AS Patienten nicht zeigte. Auch wenn sich die LVEF in beiden Gruppen innerhalb dieses relativ kurzen Zeitraums nicht signifikant steigerte, zeigen die hämodynamischen Daten, insbesondere der steigende CI und der abnehmende totale periphere Widerstand, einen klaren Hinweis in Richtung einer zunehmenden hämodynamischen Stabilität. Zusätzlich zeigte die 2013 veröffentlichte PARTNER A Studie, dass es nach 30 Tagen bei den meisten Patienten, unabhängig von der präinterventionellen LVEF, zu einer deutlichen Besserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion kam (Elmariyah et al. 2013). Da die LVEF in dieser Studie zum Zeitpunkt der Entlassung, bei einer durchschnittlichen Krankenhausverweildauer von $6,4\pm 1,2$ Tagen gemessen wurde, ist davon auszugehen, dass sich über einen Zeitraum von 30 Tagen, aus dem hier nur in einer Subgruppe aufgezeigten Trend, eine signifikante Steigerung entwickeln könnte. In der Metaanalyse von Kim et al. 2014 zeigte sich außerdem, dass es zu einer stärkeren Steigerung der LVEF bei Patienten kam, die vor der Intervention eine niedrigere LVEF aufwiesen (S. J. Kim et al. 2014). Dies würde erklären, wieso in der NLG-AS Patienten Subgruppe noch kein Trend erkennbar ist, da diese zu Beginn eine deutlich bessere LVEF aufwiesen.

Der in der LG-AS Subgruppe in dieser Studie aufgezeigte Trend in Richtung einer Verbesserung deutet an, dass es bereits zum Zeitpunkt der Entlassung zu einer langsamen, stetigen Steigerung der LVEF kam. Auch hier ist davon auszugehen, dass ein gewisser Anteil auf besonders viele kontraktile Reserven zurückgreifen kann. Es wurde jedoch festgestellt, dass es bei manchen Patienten auch zu einer LVEF-Erholung nach TAVI kam, obwohl vor der Intervention mittels DSE keine kontraktile Reserven ermittelt wurden (Maes et al. 2019).

Auch die Progression der Lebensqualität nach 3 Monaten zeigte einen positiven Effekt. Mit Hilfe des EQ-5D-5L Scores wurde ein Ausgangswert zur Lebensqualität vor Implantation der TAVI im Krankenhaus und ein Wert 3 Monate nach TAVI telefonisch ermittelt. Bei 27/41 Patienten kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität, während nur bei 4 der 41 Patienten eine Verschlechterung angegeben wurde. Auch eine Studie, auf Basis der Daten des deutschen Aortenklappenregisters aus dem Jahr 2016, beschäftigte sich mit der Ermittlung der Lebensqualität. Dabei wurden die Patienten vor Implantation der TAVI und ein Jahr danach mit dem EQ-5D-3L Score, dem Vorgänger des hier verwendeten EQ-5D-5L Scores, befragt. Die Ergebnisse zeigten, auch ein Jahr nach der Implantation, eine positive Entwicklung. Da diese Studie auf einer deutlich höheren Probandenzahl beruhte, konnte auch noch aufgezeigt werden, dass die Effekte vor allem im Bereich der Mobilität und Alltagsaktivität stark ausgeprägt waren (Lange et al. 2016). Der Fragebogen beschäftigte sich mit Fragen, die sich lediglich auf die Lebensqualität im Allgemeinen beziehen, und nicht zwischen den Auswirkungen eventuell vorliegender Komorbiditäten, beziehungsweise den Auswirkungen der neuen Herzklappe auf die Lebensqualität, differenzieren kann. Da die Patienten sowohl in der Studie von Lange et al. 2016 als auch in dieser Studie ein durchschnittliches Lebensalter von über 80 aufwiesen, ist davon auszugehen, dass einige dieser Patienten auch durch weitere Erkrankungen in ihrer Lebensqualität beeinflusst sind und die positive Entwicklung deshalb umso höher zu bewerten ist.

Allerdings verstarben auch drei der untersuchten Patienten innerhalb der 3 Monate, in denen diese Studie durchgeführt wurde. Weitere vier Patienten konnten telefonisch nicht erreicht werden, weshalb über ihren Verbleib nichts bekannt ist. Arnold et al. 2017 beschrieb in einer Studie, dass es ein Jahr nach der TAVI bei zwei Dritteln aller Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität kommt, während ein Drittel eine Verschlechterung angab oder sogar verstarb (Arnold et al. 2017). Diese Erkenntnis lässt sich zumindest annäherungsweise mit den in dieser Studie erhobenen Daten vergleichen.

Da das Patientenkollektiv, mit dem der Fragebogen durchgeführt wurde, eine relativ geringe Probandenzahl aufwies, wurde auf eine Einteilung in LG- und NLG-AS Patienten verzichtet. Dennoch ließen sich nachträglich zwei der drei verstorbenen Patienten und zwei der vier Patienten, die nach drei Monaten nicht erreicht wurden, in die LG-AS Patienten Gruppe einteilen. Diese Daten sind nicht repräsentativ, um eine Aussage über die Mortalitätsrate und eventuelle hämodynamische Zusammenhänge analysieren zu können.

Generell hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass das TAVI Verfahren eine gute Option für viele Patienten darstellt. Auch eine hämodynamische Besserung durch eine Reduktion des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe, eine Zunahme der Ejektionsfraktion und eine Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie nach TAVI wurde festgestellt (S. J. Kim et al. 2014). Diese Studie konnte zeigen, dass beide Subgruppen stark von der TAVI profitierten und sich dies insbesondere durch einen steigenden Cardiac Index und einen sinkenden totalen peripheren Widerstand zeigte. Besonders auffällig war, dass sich die LG-AS Patienten, bezogen auf die hämodynamischen Effekte, vermeintlich stärker verbesserten als die NLG-AS Patienten.

Studien Limitationen:

Auch wenn diese Studie durchaus in ihrer Zusammensetzung mit der Gesamtheit der Patienten mit Aortenstenose in Deutschland vergleichbar ist, handelt es sich um eine relativ kleine Stichprobengröße. Um die Ergebnisse weiter zu stützen, wäre ein größeres Studienkollektiv notwendig, insbesondere um eine klinische Schlussfolgerung ermitteln zu können. Es wäre dann auch möglich, die Untergruppe der Patienten aus der Gruppe der LG-Aortenstenose Patienten näher zu untersuchen, die eine deutliche Steigerung des Cardiac Index aufwiesen. Außerdem wäre es interessant, bei allen Patienten den EQ-5D-5L Fragenbogen durchzuführen und die Ergebnisse ebenfalls in Low-Gradient und Nicht-Low-Gradient Subgruppen einzuteilen. Es würde eine repräsentativere Aussage ermöglichen, ob es Unterschiede zwischen beiden Subgruppen, bezogen auf die Lebensqualität, gibt. Außerdem könnte man bei einer größeren Gesamtstichprobe auch den Faktor der Mortalitätsrate genauer untersuchen und einen eventuellen Zusammenhang zu den ermittelten hämodynamischen Daten analysieren. Besonders, da eine andere Studie (Lange et al. 2016) nachgewiesen hat, dass es vor allem zu einer Verbesserung der Mobilität und Alltagsaktivität nach TAVI kommt, könnte eine Messung

der hämodynamischen Parameter unter Belastung sehr aufschlussreich sein. Dies lässt die Messung mit dem NiCaS® Gerät nicht zu, da es darauf angewiesen ist, dass die Patienten in Ruhe untersucht werden. Außerdem ist das NiCaS® Gerät nicht in der Lage, Messungen von eventuellen diastolische Funktionseinschränkungen vor TAVI und deren Veränderung durchzuführen. Da auch die diastolische Dysfunktion in der Pathophysiologie eine wichtige Rolle spielt und vermutlich auch Auswirkungen auf die hämodynamische Veränderung hat, wäre es relevant diesen Parameter in die Analyse mit aufzunehmen.

Zusätzlich zeigten die in dieser Studie ermittelten Daten eine sehr positive Entwicklung innerhalb des relativ kurzen Messzeitraums. Es wäre interessant, die gleichen Patienten mit der gleichen Messmethode nach Wochen, Monaten und einem Jahr erneut zu untersuchen und die Entwicklung aufzuzeigen. Dies erfordert eine gute Planung und die Patienten müssten zu weiteren Terminen erscheinen, die zunächst keine Auswirkungen auf die Therapie ihrer Grunderkrankung hätten.

Es handelt sich bei dieser Studie um eine monozentrische Beobachtungsstudie. Dabei ist zu beachten, dass die Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation sowohl mit Blick auf die Patienten, als auch unter Einbeziehung der verschiedenen TAVI Zentren, eingeschränkt ist.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es die kurzfristigen Veränderungen der Hämodynamik nach Implantation eines transfemorale Aortenklappenersatzes, mit besonderem Fokus auf die Unterschiede zwischen Low Gradient Aortenstenose und Non Low Gradient Aortenstenose Patienten, darzustellen. Dazu wurde mit Hilfe, des auf die Methode der Bioimpedanz beruhenden, Non Invasive Cardiac Systems zu drei verschiedenen Zeitpunkten, vor der Implantation, 6-8 Stunden sowie 3-5 Tage nach der TAVI, die Hämodynamik ermittelt. Außerdem wurde bei einem Teil der Patienten der sogenannte EQ-5D-5L Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität vor der TAVI im Krankenhaus und 3 Monaten nach der Implantation eruiert.

Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung, insbesondere des Cardiac Index sowie eine Abnahme des totalen peripheren Widerstands in beiden Subgruppen 3-5 Tage nach der Implantation. In der Subgruppe der Low Gradient Aortenstenose kam es zu einer deutlicheren Steigerung des Cardiac Index sowie einer deutlicheren Senkung des totalen

peripheren Widerstands als in der Subgruppe der Non Low Gradient Aortenstenose Patienten. Außerdem konnte aufgezeigt werden, dass es in der Gruppe der Low Gradient Aortenstenose Patienten zu einer signifikanten Steigerung des Granov Goor Index 3-5 Tage nach TAVI kam, der ein Indikator für die systolische Kontraktionsfunktion des linken Ventrikels darstellt.

Auch die Lebensqualität steigerte sich bei den teilnehmenden Patienten deutlich, von einem durchschnittlichen Score von $53,05 \pm 17,87$ innerhalb der 3 Monate auf $60,61 \pm 16,29$.

Generell konnte gezeigt werden, dass beide Subgruppen von der Implantation der TAVI sowohl hämodynamisch als auch entsprechend ihrer subjektiv empfundenen Lebensqualität profitieren. Besonders hervorzuheben ist dabei, der in dieser Studie herausgearbeitete ausgeprägtere Benefit der Low Gradient Aortenklappenstenose Patienten verglichen mit den Non Low Gradient Aortenklappenstenose Patienten. Dies spiegelt ebenfalls den im Rahmen der Grunderkrankung noch adäquat gewählten Therapiezeitpunkt für das hier dargestellte Patientenkollektiv im hiesigen Universitären Herzzentrum wider.

6 Literaturverzeichnis

- Akahori, Hirokuni, Takeshi Tsujino, Tohru Masuyama, and Masaharu Ishihara. 2018. "Mechanisms of Aortic Stenosis." *Journal of Cardiology* 71: 215–20.
- Amabile, Nicolas, Chantal M. Boulanger, and Christophe Caussin. 2015. "Unexpected Benefits of TAVI: A Therapy for the Heart and the Vessels." *EuroIntervention* 10(12): 1375–78.
- Arnold, Suzanne V et al. 2017. "Quality-of-Life Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement in an Unselected Population A Report From the STS/ACC Transcatheter Valve Therapy Registry." *JAMA Cardiol* 2(4): 409–16. <https://jamanetwork.com/>.
- Balestroni, G, and G Bertolotti. 2012. "EuroQol-5D (EQ-5D): An Instrument for Measuring Quality of Life." *Monaldi Arch Chest Dis*. 78(3): 155–59. <http://www.euroqol.org/fileadmin/>.
- Baranowska, Ewa Orłowska et al. 2004. "Influence of ACE I/D Genotypes on Left Ventricular Hypertrophy in Aortic Stenosis: Gender-Related Differences." *Journal of Heart Valve Disease* 13(4): 574–81.

- Baumgartner, Helmut et al. 2009. "Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice." *Journal of the American College of Echocardiography* 22(1): 1–23.
- . 2017. "2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease." *European Heart Journal* 38(36): 2739–86. <http://www.escardio.org/guidelines>.
- Beckmann, A et al. 2012. "The German Aortic Valve Registry (GARY): A Nationwide Registry for Patients Undergoing Invasive Therapy for Severe Aortic Valve Stenosis." *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 60(5): 319–25. www.bqs-institut.de.
- Blumenstein, J et al. 2020. "Transcatheter Aortic Valve Implantation in Nonagenarians: Insights from the German Aortic Valve Registry (GARY)." *Clinical Research in Cardiology* 109(3): 1099–1106. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01601-4>.
- Caira, Frank C. et al. 2006. "Human Degenerative Valve Disease Is Associated With Up-Regulation of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5 Receptor-Mediated Bone Formation." *Journal of the American College of Cardiology* 47(8): 1707–12.
- Carabello, Blase A. 2013. "Introduction to Aortic Stenosis." *Circulation Research* 113(2): 179–85. <http://circres.ahajournals.org>.
- Chakos, Adam et al. 2017. "Long Term Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): A Systematic Review of 5-Year Survival and beyond Systematic Review 433 Annals of Cardiothoracic Surgery." *Annals Cardiothoracic Surgery* 6(5): 432–43. [www.annalscts.comhttp://dx.doi.org/10.21037/acs.2017.09.10](http://dx.doi.org/10.21037/acs.2017.09.10) www.annalscts.com.
- Chatterjee, Kanu. 2009. "The Swan-Ganz Catheters: Past, Present, and Future: A Viewpoint." *Circulation* 119(1): 147–52.
- Clavel, Marie Annick et al. 2012. "Outcome of Patients with Aortic Stenosis, Small Valve Area, and Low-Flow, Low-Gradient despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction." *Journal of the American College of Cardiology* 60(14): 1259–67.
- Cohen, Amram J et al. 1998. "Non-Invasive Measurement of Cardiac Output during Coronary Artery Bypass Grafting." *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 14(1): 64–69. <https://academic.oup.com/ejcts/article/14/1/64/383175>.
- Cotter, G. et al. 2006. "Impedance Cardiography Revisited." *Physiological Measurement* 27(9): 817–27.

- Cribier, Alain et al. 2002. "Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description." *Circulation* 106(24): 3006–8. <http://www.circulationaha.org>.
- . 2004. "Early Experience with Percutaneous Transcatheter Implantation of Heart Valve Prosthesis for the Treatment of End-Stage Inoperable Patients with Calcific Aortic Stenosis." *Journal of the American College of Cardiology* 43(4): 698–703.
- . 2006. "Treatment of Calcific Aortic Stenosis with the Percutaneous Heart Valve: Mid-Term Follow-up from the Initial Feasibility Studies: The French Experience." *Journal of the American College of Cardiology* 47(6): 1214–23.
- Cribier, Alain G. 2014. "The Odyssey of TAVR: From Concept to Clinical Reality." *Texas Heart Institute Journal* 41(2): 125–30. <http://dx.doi.org/10.14503/THIJ-14-4137125>.
- Currie, Philip J. et al. 1985. "Continuous Wave Doppler Determination of Right Ventricular Pressure: A Simultaneous Doppler-Catheterization Study in 127 Patients." *Journal of the American College of Cardiology* 6(4): 750–56.
- Czarny, Matthew J., and Jon R. Resar. 2014. "Diagnosis and Management of Valvular Aortic Stenosis." *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 8: 15–24. <http://www.la-press.com>.
- Deutsch, Marcus-Andre et al. 2013. "Beyond Adding Years to Life: Health-Related Quality-of-Life and Functional Outcomes in Patients with Severe Aortic Valve Stenosis at High Surgical Risk Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement." *Current Cardiology Reviews* 9(4): 281–94.
- Devlin, Nancy J et al. 2013. "The Development of New Research Methods for the Valuation of EQ-5D-5L." *Eur J Health Econ* (1): 1–3.
- Dumesnil, Jean G., Philippe Pibarot, and Blase Carabello. 2010. "Paradoxical Low Flow and/or Low Gradient Severe Aortic Stenosis despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Implications for Diagnosis and Treatment." *European Heart Journal* 31(3): 281–89.
- Dweck, Marc R., Nicholas A. Boon, and David E. Newby. 2012. "Calcific Aortic Stenosis: A Disease of the Valve and the Myocardium." *Journal of the American College of Cardiology* 60(19): 1854–63.
- Dweck, Marc R et al. 2012. "Left Ventricular Remodeling and Hypertrophy in Patients with Aortic Stenosis: Insights from Cardiovascular Magnetic Resonance." <http://www.jcmr-online.com/content/14/1/50> (October 23, 2021).

- Elmariah, Sammy et al. 2013. “Outcomes of Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients with Aortic Stenosis and Left Ventricular Dysfunction: Results from the Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) Trial (Cohort A).” *Circulation: Cardiovascular Interventions* 6(6): 604–14. <http://www.clinicaltrials.gov>.
- . 2015. “Patterns of Left Ventricular Remodeling in Aortic Stenosis: Therapeutic Implications.” *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 17(7): 1–15.
- Ferrari, M et al. 2004. “Transarterial Aortic Valve Replacement with a Self Expanding Stent in Pigs.” *Heart* 90: 1326–31. <http://heart.bmj.com/>.
- Fischer-Rasokat, Ulrich et al. 2019. “1-Year Survival After TAVR of Patients With Low-Flow, Low-Gradient and High-Gradient Aortic Valve Stenosis in Matched Study Populations.” *JACC: Cardiovascular Interventions* 12(8): 752–63.
- Germain, Michael J. et al. 2018. “Comparison of Stroke Volume Measurements during Hemodialysis Using Bioimpedance Cardiography and Echocardiography.” *Hemodialysis International* 22(2): 201–8.
- Goor, Daniel A, and Samuel Sclarovsky. 2010. “The Non-Invasive Cardiac System—Cardiac Surveyor (NICaS CS)—An Ambulatory Tool for the Diagnosis of Asymptomatic Coronary Artery Disease.” *US Cardiology Review* 7(1): 57–60.
- Gotzmann, Michael et al. 2012. “Clinical Outcome of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with Low-Flow, Low Gradient Aortic Stenosis.” *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 79(5): 693–701.
- Grimard, Brian H, Robert E Safford, and Elizabeth L Burns. 2016. “Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment.” *Am Fam Physician* 93: 371–78.
- Grossman, William, Donald Jones, and Lambert P McLaurin. 1975. “Wall Stress and Patterns of Hypertrophy in the Human Left Ventricle.” *The Journal of Clinical Investigation* 56: 56–64.
- Grube, Eberhard et al. 2006. “Percutaneous Implantation of the CoreValve Self-Expanding Valve Prosthesis in High-Risk Patients With Aortic Valve Disease The Siegburg First-in-Man Study.” <http://www.circulationaha.org>.
- Hachicha, Zeineb, Jean G Dumesnil, Peter Bogaty, and Philippe Pibarot. 2007. “Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis Despite Preserved Ejection Fraction Is Associated With Higher Afterload and Reduced Survival.” *Circulation Journal* 115(22): 2856–64. <http://www.circulationaha.org>.
- Haryadi, Dinesh G et al. 2000. 16 *Journal of Clinical Monitoring and Computing*

PARTIAL CO 2 REBREATHING INDIRECT FICK TECHNIQUE FOR NON-INVASIVE MEASUREMENT OF CARDIAC OUTPUT.

- Herrmann, S. et al. 2013. "Low-Flow/Low-Gradient- Aortenklappenstenose: Klinisches Und Diagnostisches Spektrum." *Herz* 38(3): 261–67.
- Iung, Bernard et al. 2003. "A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease." *European Heart Journal* 24: 1231–43.
- Kalra, Sundeep S. et al. 2017. "Initial Experience of a Second-Generation Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve." *JACC: Cardiovascular Interventions* 10(3): 276–82.
- Kim, Shin Jae, Zainab Samad, Gerald S. Bloomfield, and Pamela S. Douglas. 2014. "A Critical Review of Hemodynamic Changes and Left Ventricular Remodeling after Surgical Aortic Valve Replacement and Percutaneous Aortic Valve Replacement." *American Heart Journal* 168(2): 150-159.e7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.04.015>.
- Kim, Won-Keun, and Christian W Hamm. 2018. "Transcatheter Aortic Valve Implantation in Germany." *Clinical Research in Cardiology* 107(3): 81–87. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1297-0>.
- Kuck, Karl-Heinz et al. 2020. "Konsensuspapier Der Deutschen Gesellschaft Für Kardiologie (DGK) Und Der Deutschen Gesellschaft Für Thorax-, Herz- Und Gefäßchirurgie (DGTHG) Zur Kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020." *Der Kardiologe* 14(3): 182–204.
- Kupari, Markku, Heikki Turto, and Jyri Lommi. 2005. "Left Ventricular Hypertrophy in Aortic Valve Stenosis: Preventive or Promotive of Systolic Dysfunction and Heart Failure?" *European Heart Journal* 26: 1790–96. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/26/17/1790/2888030>.
- Lange, Ruediger et al. 2016. "Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *Journal of the American College of Cardiology* 9(24): 2541–54.
- Lauten, Alexander et al. 2012. "Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis." *JACC: Cardiovascular Interventions* 5(5): 552–59.
- . 2014. "TAVI for Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis with Preserved or Reduced Ejection Fraction: A Subgroup Analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY)." *EuroIntervention* 10(7): 850–59.
- Leitman, Marina et al. 2006. "Non-Invasive Measurement of Cardiac Output by Whole-

- Body Bio-Impedance during Dobutamine Stress Echocardiography: Clinical Implications in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Ischaemia.” *European Journal of Heart Failure* 8(2): 136–40. www.elsevier.com/locate/ehj (June 4, 2021).
- Leon, Martin B. et al. 2016. “Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients.” *New England Journal of Medicine* 374(17): 1609–20.
- Leon, Martin B et al. 2010. “Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery.” *New England Journal of Medicine* 363(17): 1597–1607.
- Levy, D et al. 1990. “Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study.” *New England Journal of Medicine* 322(22): 1561–66.
- Ludwig, Kristina, J. Matthias Graf von der Schulenburg, and Wolfgang Greiner. 2018. “German Value Set for the EQ-5D-5L.” *PharmacoEconomics* 36(6): 663–74. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0615-8> (June 7, 2021).
- Mack, Michael J. et al. 2019. “Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients.” *New England Journal of Medicine* 380(18): 1695–1705.
- Maes, Frédéric et al. 2019. “Outcomes From Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Left Ventricular Ejection Fraction Less Than 30% A Substudy From the TOPAS-TAVI Registry Supplemental Content.” *JAMA Cardiol* 4(1): 64–70. <https://jamanetwork.com/>.
- Marquis-Gravel, Guillaume, Björn Redfors, Martin B Leon, and Philippe Gèneux. 2016. “Medical Treatment of Aortic Stenosis.” *Circulation* 134(22): 1766–84. <http://ahajournals.org>.
- Möllmann, Helge, Christian Frerker, et al. 2020. *Deutscher Herzbericht 2020*. <http://link.springer.com/10.1007/s15027-015-0542-y>.
- Möllmann, Helge, Oliver Husser, et al. 2020. “Lower Mortality in an All-Comers Aortic Stenosis Population Treated with TAVI in Comparison to SAVR.” *Clinical Research in Cardiology* 109: 611–15. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01548-1>.
- Monin, Jean Luc et al. 2001. “Aortic Stenosis with Severe Left Ventricular Dysfunction and Low Transvalvular Pressure Gradients: Risk Stratification by Low-Dose Dobutamine Echocardiography.” *Journal of the American College of Cardiology* 37(8): 2101–7.

- Nishimura, Rick A. et al. 2014. "2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease." *Journal of the American College of Cardiology* 63(22).
- Ong, Geraldine et al. 2020. "Diastolic Function and Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement: PARTNER 2 SAPIEN 3 Registry." *Journal of the American College of Cardiology* 76(25): 2940–51.
- Oren-Grinberg, Achikam. 2010. "The PiCCO Monitor." *International Anesthesiology Clinics* 48(1): 57–85.
- Osnabrugge, Ruben L.J. et al. 2013. "Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study." *Journal of the American College of Cardiology* 62(11): 1002–12.
- Otto, Catherine M et al. 1994. "Characterization of the Early Lesion of 'degenerative' Valvular Aortic Stenosis: Histological and Immunohistochemical Studies." *Circulation* 90(2): 844–53. <http://ahajournals.org>.
- Paredes, Oscar Luis et al. 2006. "Impedance Cardiography for Cardiac Output Estimation - Reliability of Wrist-to-Ankle Electrode Configuration." *Circulation Journal* 70(9): 1164–68.
- Pawade, Tania, David E. Newby, and Marc R. Dweck. 2015. "Calcification in Aortic Stenosis." *Journal of the American College of Cardiology* 66(5): 561–77.
- Pibarot, Philippe, and Jean G. Dumesnil. 2014. "Aortic Stenosis Suspected to Be Severe despite Low Gradients." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 7(3): 545–51. <http://circimaging.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001375/-/DC1>.
- Rheude, Tobias, Johannes Blumenstein, Helge Möllmann, and Oliver Husser. 2018. "Spotlight on the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve Introduction and Current Trends." *Medical Devices: Evidence and Research*: 11–353. <http://dx.doi.org/10.2147/MDER.S143897>.
- Rozenman, Yoseph, Renee Rotzak, and Robert P. Patterson. 2011. "Detection of Left Ventricular Systolic Dysfunction Using a Newly Developed, Laptop Based, Impedance Cardiographic Index." *International Journal of Cardiology* 149(2): 248–50.
- Stewart, B. Fendley et al. 1997. "Clinical Factors Associated with Calcific Aortic Valve Disease." *Journal of the American College of Cardiology* 29(3): 630–34.

- Tanino, Yusuke et al. 2009. "Whole Body Bioimpedance Monitoring for Outpatient Chronic Heart Failure Follow Up." *Circulation Journal* 73(6): 1074–79.
- Torre-Amione, Guillermo et al. 2004. "Whole-Body Electrical Bio-Impedance Is Accurate in Non Invasive Determination of Cardiac Output: A Thermodilution Controlled, Prospective, Double Blind Evaluation." *journal of cardiac failure* 10(4): 38–39.

7 Lebenslauf

Diese Seite enthält persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil dieser Fassung.

8 Liste akademischer Lehrer

Adamkiewicz, Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Baranovski Barth, Bartsch, Basler, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bender, Bertoune, Best, Bette, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Bonaterra, Brehm, Carl, Cetin, Czubayko, Damanakis, Daut, Decher, del Rey, Dettmeyer, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eickmann, Eming, Ermisch Fendrich, Feuser, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grundmann, Grzeschik, Hertl, Hildebrandt, Hobiger, Hoch, Höffken, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Koolman, Kühnert, Lill, Löffler, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Markus, Maurer, Menzler, Mey, Milani, Moll, Morin, Mossdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberkircher, Oberwinkler, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Pankuweit, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Portig, Pöttgen, Preisig-Müller, Plant, Rastan, Reese, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Röhm, Rost, Rothmund, Ruchholtz, Rüsck, Rust, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schratt, Schu, Schütz, Schwarz, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Steiniger, Stuck, Suske, Tackenberg, Thieme, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Weihe, Westermann, Werner, Wiesmann, Wilhelm, Wittig, Worzfeld, Wrocklage, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Zimmer

9 Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle ganz besonders Frau Dr. med. Birgit Markus für die tatkräftige Unterstützung und das Engagement.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Schieffer für die Übergabe des Promotionsthemas bedanken.

Die Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer, hat mit der Bereitstellung der Patientendaten ebenfalls einen großen Beitrag für die Grundlage der Dissertation geleistet. Ich bedanke mich auch ganz herzlich bei Herrn Dr. Divchev für die statistische Aufarbeitung der Daten.

Nicht zuletzt gebührt meine Wertschätzung allen Patienten, die mir ihr Vertrauen schenkten und mit Ihrer Teilnahme einen wichtigen Beitrag zu dieser Studie leisteten.

10 Erklärung

„Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel Untersuchungen zur nichtinvasiven Hämodynamik nach Transkatheter Aortenklappenersatz unter Berücksichtigung der Low Gradient Aortenklappenstenose

in der Klinik für Kardiologie unter Leitung von Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer mit Unterstützung durch Frau Dr. Birgit Markus ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe. Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

11 Anhang

Neue verordnete orale Medikation		
Kategorie	Anzahl der betroffenen Patienten	Präparat
Beta-Blocker	8 (8,08%)	Bisoprolol: 6 (6,06%) Metoprolol 2 (2,02%)
ACE-Hemmer	6 (6,06%)	Ramipril: 5 (5,05%) Perindopril: 1 (1,01%)
Angiotensin-Rezeptor-Blocker	4 (4,04%)	Candesartan: 3 (3,03%) Valsartan 1 (1,01%)
Diuretika	9 (9,09%)	Torasemid: 6 (6,06%) Hydrochlorothiazid: 3 (3,03%)
Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonist	5 (5,05%)	Spiroolacton: 3 (3,03%) Eplerenon: 2 (2,02%)
Sacubitril/Valsartan	2 (2,02%)	

Tabelle 13: Neuverordnete orale Medikamente

Abgesetzte orale Medikation		
Kategorie	Anzahl der betroffenen Patienten	Präparat
Beta-Blocker	6 (6,06%)	Bisoprolol: 3 (3,03%) Nebivolol 1 (1,01%) Metoprolol 2 (2,02%)
ACE-Hemmer	4 (4,04%)	Ramipril: 3 (3,03%) Lisinopril: 1 (1,01%)

Calciumkanal-Blocker	2 (2,02%)	Amlodipin 2 (2,02%)
-----------------------------	-----------	---------------------

Tabelle 14: Abgesetzte orale Medikamente

Dosismodifikation der oralen Medikation		
Kategorie	Anzahl der betroffenen Patienten	Präparat
Beta-Blocker	6 (6,06%)	Bisoprolol Erhöhung: 2 (2,02%) Bisoprolol Reduktion: 2 (2,02%) Metoprolol Reduktion: 3 (3,03%) Nebivolol Erhöhung: 1 (1,01%)
Calciumkanal-Blocker	6 (6,06%)	Amlodipin Reduktion: 4 (4,04%) Lercanidipin Erhöhung: 2 (2,02%)

Tabelle 15: Dosismodifikation oraler Medikamente