

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
und Angiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Akute regionale Verbesserung der linksventrikulären Myokardfunktion  
nach transfemoralem Aortenklappenersatz bei hochgradiger  
Aortenklappenstenose: eine 2D-Strain Echokardiographie-Studie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ines Prauka

aus Bad Saarow-Pieskow

Gutachter/in:    1.    Priv.-Doz. Dr. F. Knebel  
                         2.    Prof. Dr. H. Theres  
                         3.    Prof. Dr. med. A. Staudt

**Datum der Promotion:    25.10.2013**

**Inhaltsverzeichnis**

<b>I.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1.	Die Aortenklappenstenose	1
	1.1.1. <i>Echokardiographische Parameter zur Diagnostik der Aortenklappenstenose</i>	2
	1.1.2. <i>Biomarker</i>	3
	1.1.3. <i>„Low-gradient-low-flow“ Aortenklappenstenose</i>	4
	1.1.4. <i>Die asymptomatische hochgradige Aortenklappenstenose</i>	5
1.2.	Einschätzung der perioperativen Mortalität	6
1.3.	Der operative Aortenklappenersatz	7
1.4.	Der perkutane Aortenklappenersatz	8
	1.4.1. <i>Indikationsstellung</i>	10
	1.4.2. <i>Technische Aspekte des perkutanen Aortenklappenersatzes</i>	11
	1.4.3. <i>Vorbereitung des perkutanen Aortenklappenersatzes</i>	14
	1.4.4. <i>Komplikationen</i>	15
1.5.	Echokardiographische Untersuchung	16
	1.5.1. <i>Tissue-Doppler</i>	16
	1.5.2. <i>Strain und Strain-Rate</i>	18
	1.5.3. <i>2D-Strain und 2D-Strain-Rate</i>	20
	1.5.4. <i>Global longitudinal 2D-Strain</i>	21
	1.5.5. <i>Achsen der myokardialen Verformung</i>	22
	1.5.6. <i>Diastolische linksventrikuläre Funktion</i>	23
1.6.	Fragestellung und Ziel der Studie	28
<b>2.</b>	<b>Methoden</b>	<b>29</b>
2.1.	Patientenkollektiv	29
2.2.	Zeitpunkte der Untersuchung	29
2.3.	Erhobene Parameter	29
	2.3.1. <i>Biomarker</i>	30
	2.3.2. <i>Echokardiographische Parameter</i>	30
	2.3.2.1. <i>Quantifizierung der Aortenklappenstenose</i>	32

2.3.2.2.	<i>Ejektionsfraktion und linksventrikuläre Volumina</i>	34
2.3.2.3.	<i>Diastolische Funktionsparameter</i>	36
2.3.2.4.	<i>2D-Strain</i>	38
2.4.	Statistische Auswertung der erhobenen Parameter	43
2.5.	Inter- und Intraobserver-Variabilität	43
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
3.1.	Patientenkollektiv	45
3.2.	Verwendete Klappentypen und Zugangsweg	47
3.3.	Ergebnisse	48
3.3.1.	<i>Longitudinaler 2D-Strain und Strain-Rate</i>	49
3.3.2.	<i>Zirkumferentieller und radialer 2D-Strain und Strain-Rate</i>	52
3.3.3.	<i>Ejektionsfraktion</i>	53
3.3.4.	<i>Diastolische Funktion</i>	54
3.3.5.	<i>Endsystolische und enddiastolische Volumina</i>	56
3.3.6.	<i>Druckgradienten</i>	56
3.3.7.	<i>Biomarker</i>	57
3.4.	Komplikationen	58
3.5.	Inter- und Intraobserver-Variabilität	59
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
4.1.	2D-Strain und Strain-Rate	61
4.2.	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	66
4.3.	Linksventrikuläre Volumina	67
4.4.	Diastolische linksventrikuläre Funktion	68
4.5.	Druckgradienten	68
4.6.	Biomarker	69
4.7.	Komplikationen	70
4.8.	Inter- und Intraobserver-Variabilität	70
4.9.	Limitationen	71
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>72</b>

<b>6.</b>	<b>Anhang</b>	<b>75</b>
6.1.	Tabellenverzeichnis	75
6.2.	Abbildungsverzeichnis	76
6.3.	Literaturverzeichnis	78
6.4.	Publikationen	85
6.5.	Lebenslauf	86
6.6.	Danksagung	87
6.7.	Eidesstattliche Erklärung	88

**I Abkürzungsverzeichnis**

2D-Strain	2-dimensionaler echokardiographischer Strain
A'	späte diastolische Einstromgeschwindigkeit im Gewebedoppler
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AS	Aortenklappenstenose
AVA	Aortenklappenöffnungsfläche
AVA-I	indizierte (auf die Körperoberfläche bezogene) AVA
BMI	Body Mass Index
CFM	Color flow Modus, Farbdoppler
CrP	C-reaktives Protein
DT	Dezelerationszeit der transmitralen VE
E'	frühe diastolische Einstromgeschwindigkeit im Gewebedoppler
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLPSS	Gesamt longitudinal peak systolic strain
GLS	Global longitudinal Strain
Hf	Herzfrequenz
IVCT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
LPSS	Longitudinal peak systolic strain
LV	Linker Ventrikel
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
NT-proBNP	N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid
P <sub>max</sub>	maximaler Druckgradient
P <sub>mean</sub>	mittlerer Druckgradient
PPI	permanente Schrittmacherimplantation
RS	Radialer Strain
RV	Rechter Ventrikel

S'	systolisches Kontraktionsmaximum (TDI-Messung)
SR	Strain-Rate
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TDI	Tissue Doppler Imaging
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TVI	Tissue velocity Imaging
VE	früher diastolischer transmitraler Einstrom
VA	später diastolischer transmitraler Einstrom
$V_{\max}$	maximale systolische Geschwindigkeit
Vol	Volumen
ZS	Zirkumferentieller Strain

## **1. Einleitung**

### **1.1. Die Aortenklappenstenose**

Die degenerative kalzifizierte oder senile Aortenklappenstenose (AS) ist der häufigste Klappenfehler in der westlichen Population und seine Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter (2). Liegt die Prävalenz der AS bei Personen zwischen 18-44 Jahren noch bei 0,3%, so steigt sie auf bis zu 11,7% bei Erwachsenen mit einem Alter > 75 Jahren an (3). Die Klappenveränderungen sind als aktiver Prozess zu sehen, der durch Lipidakkumulation, Inflammation und schließlich Kalzifikation charakterisiert ist. Als Ursachen für die Kalzifizierung der Klappe sind neben einer rheumatischen Genese vor allem Endokarditiden und degenerative Prozesse zu nennen. Aus zunehmender Fibrosierung und Kalzifizierung resultiert eine eingeschränkte Klappenöffnungsbewegung mit konsekutiver Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) (1). Als Folgewirkung kommt es zu einem Anstieg des linksventrikulären systolischen Druckes auf bis zu 200-300 mmHg. Bei konstantem oder erniedrigtem Aortendruck resultiert daraus ein systolischer Druckgradient, der zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels führt. Folge ist eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie mit einer Zunahme des Verhältnisses von Muskelmasse zu Volumen. Die linksventrikuläre Hypertrophie geht einher mit einer verminderten Compliance (Dehnbarkeit) des Ventrikels, so dass es schließlich zu einem Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes kommt (12). Der erhöhte linksventrikuläre Druck führt trotz der hypertrophiebedingten Wandstärkenzunahme zu einem erhöhten linksventrikulären wall stress (55). Aufgrund der chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels kommt es schließlich, nach Erschöpfung der Kompensationsmechanismen, zu einer Abnahme der Ejektionsfraktion (LVEF) und zu den klinischen Zeichen einer Linksherzinsuffizienz (56). Diese ist zunächst nach kausaler Therapie, also einem operativen Klappenersatz, noch reversibel. Erfolgt diese nicht, kommt es, vor allem aufgrund einer relativen Koronarinsuffizienz bei zunehmender Wanddicke und linksventrikulären Muskelmasse, zu einer irreversiblen Schädigung.

Der klinische Verlauf der AS bleibt lange Zeit asymptomatisch. Treten als Folge einer Hypoxie aufgrund des verminderten Auswurfvolumens klassische Symptome wie Angina pectoris, Dyspnoe oder Schwindel/ Synkopen auf, handelt es sich i.d.R. um eine hochgradige AS mit einer Klappenöffnungsfläche (AVA) von < 1 cm<sup>2</sup> und die Prognose der Betroffenen verschlechtert sich dramatisch. Die Mortalität beträgt 1 Jahr nach

Auftreten der Symptome ca. 38%, die 5-Jahres-Sterblichkeit wird in der Literatur mit 68% angegeben (8).

### **1.1.1. Echokardiographische Parameter zur Diagnostik der Aortenklappenstenose**

Die Diagnostik der AS mit Einschätzung des Schweregrades ist klassische Domäne der Echokardiographie. So gibt die anatomische Darstellung Hinweise auf die Ätiologie der AS, der Grad der Kalzifizierung, die Öffnungsbewegung der Taschen, die Anatomie der Aortenwurzel und nicht zuletzt die Graduierung der Obstruktion lassen sich einschätzen. Darüber hinaus können die chronischen linksventrikulären Veränderungen aufgrund der Nachlasterhöhung, wie Hypertrophie und Compliancestörung, evaluiert werden (13). Basisparameter zur Einschätzung der AS mittels Doppler-Echokardiographie sind die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe ( $V_{\max}$ ), der mittlere Druckgradient ( $dP_{\text{mean}}$ ) sowie die Kalkulierung der Aortenklappenöffnungsfläche (AVA) nach der Kontinuitätsgleichung (Abb.1).

$$\text{AVA} = (\text{Fläche}_{\text{LVOT}} \times V_{\text{LVOT}}) / V_{\text{AS}}$$

AVA= Aortenklappenöffnungsfläche

Fläche<sub>LVOT</sub>= Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes

$V_{\text{LVOT}}$ = maximale Geschwindigkeit im LVOT (mittels pw-Doppler)

$V_{\text{AS}}$ = maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe (mittels cw-Doppler)

**Abb. 1:** Kontinuitätsgleichung zur Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche

Diese besagt, dass das Produkt aus durchströmter Querschnittsfläche und Flussgeschwindigkeit sowohl über der AS als auch im Bereich des LVOT gleich ist, da beide vom selben Volumen durchströmt werden.

Darüber hinaus kann die Bestimmung des dimensionslosen Parameters VR (velocity ratio;  $\text{VR} = (V_{\text{LVOT}} / V_{\text{AS}})$ ) als Verhältnis der Geschwindigkeit im Ausflusstrakt zur aortalen Geschwindigkeit hilfreich sein. Bei einer  $\text{VR} < 0,25$  ist von einer Einengung der Klappenöffnungsfläche auf 25% des Normwertes und somit von einer hochgradigen AS auszugehen (Tab. 1). Ergänzt werden die Ergebnisse durch eine planimetrische Bestimmung der AVA mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE).

Vorzugsweise sollte die AVA als indizierte, auf die Körperoberfläche bezogene, Klappenöffnungsfläche AVA-I angegeben werden.

<b>Tab.1 : Einteilung der Aortenklappenstenose nach Schweregrad (9, 10)</b>			
<b>Parameter</b>	<b>leicht</b>	<b>moderat</b>	<b>schwer</b>
dP <sub>mean</sub> [mmHg] (AHA/ACC) (ESC)	<25 <30	25-40 30-50	>40 >50
AVA [cm <sup>2</sup> ]	>1,5	1,5-1	<1
AVA-I [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	>0,85	0,85-0,60	<0,60
V <sub>max</sub> [m/s]	<3	3-4	>4
VR	>0,5	0,5-0,25	<0,25
<b>AVA</b> (Aortenklappenöffnungsfläche), <b>AVA-I</b> (auf die Körperoberfläche bezogene AVA), <b>dP<sub>mean</sub></b> (mittlerer Druckgradient), <b>V<sub>max</sub></b> (maximale Geschwindigkeit), <b>VR</b> (velocity ratio), <b>ESC</b> (Europäische Gesellschaft für Kardiologie), <b>AHA/ACC</b> (Amerikanische Gesellschaften für Kardiologie)			

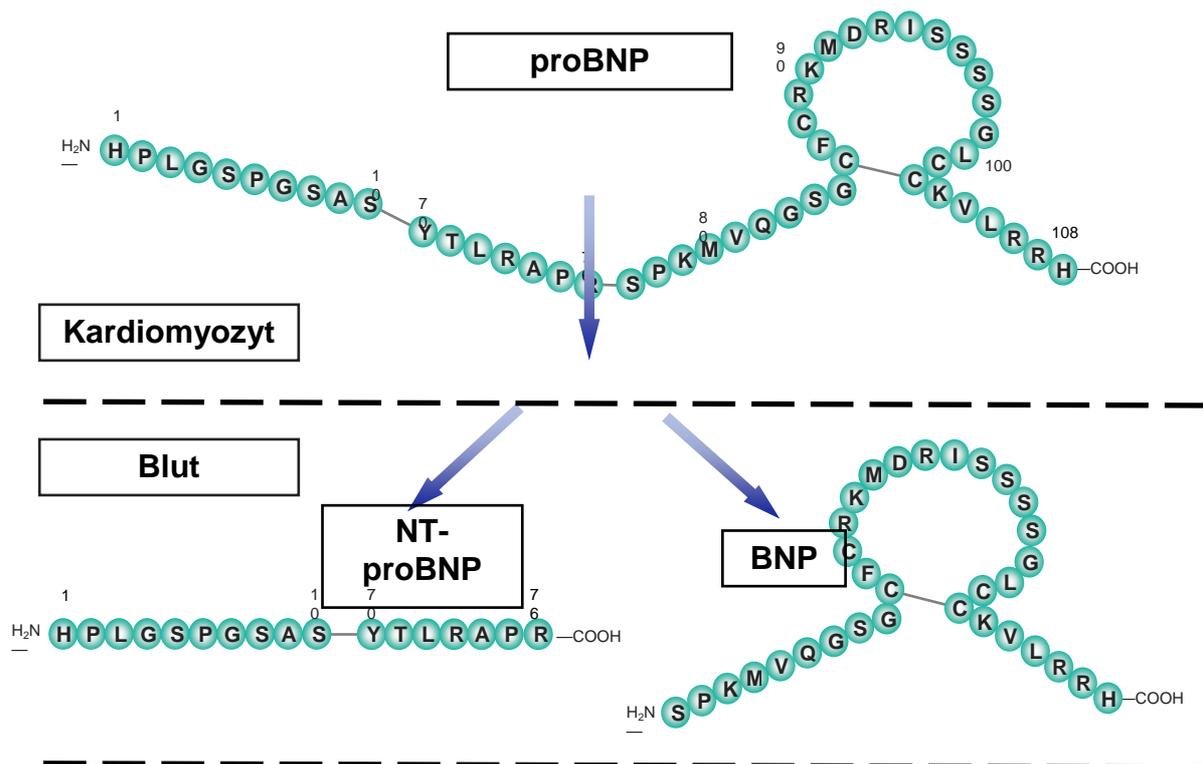
### 1.1.2. Biomarker

Bei der Pathogenese der degenerativen kalzifizierten AS spielen inflammatorische Prozesse eine Rolle. Dementsprechend lässt sich bei Patienten mit Aortenklappenstenose eine Erhöhung des CrP (C-reaktives Protein) im Plasma nachweisen. Dabei korreliert die Höhe des CrP mit der Progression der AS (20), andere Autoren konnten eine Korrelation mit dem Schweregrad nachweisen, wobei das Plasma-CrP bei Patienten mit hochgradiger AS höher war, als bei Patienten mit geringgradiger oder moderater Aortenklappenstenose (21).

Ein weiterer Biomarker, der bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz verwendet wird und mit dem Schweregrad der AS korreliert, ist das N-terminal-pro-Brain-Natriuretic-Peptide (NT-proBNP). Es wirkt peripher vasodilatatorisch und diuretisch durch Inhibierung der Reninfreisetzung und Reduktion der Aldosteronproduktion. Aus dem im Kardiomyozyten gebildeten Prohormon pro-BNP entstehen durch enzymatische Spaltung das aktive BNP und das inaktive N-terminale Fragment (NT-proBNP). Abb.2 zeigt eine schematische Darstellung der NT-proBNP Bildung und Freisetzung.

Aufgrund der chronischen Nachlasterrhöhung kommt es zu einem Remodeling des linken Ventrikels mit myokardialer Hypertrophie und interstitieller Fibrose. Es resultiert eine diastolische Dysfunktion, eine Erhöhung des enddiastolischen linksventrikulären Druckes und schließlich eine Zunahme des linksatrialen Druckes, wodurch es zu einer vermehrten NT-proBNP Ausschüttung kommt. Dabei korreliert die Plasma-NT-proBNP-Konzentration invers mit der LVEF, der Klappenöffnungsfläche und dem Schlagvolumen (22). Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem NT-proBNP-Level  $\geq 550$  pg/ml die 1-Jahres-Überlebensrate geringer war als bei Patienten mit einem Level  $\leq 550$  pg/ml ( $47 \pm 9\%$  versus  $97 \pm 3\%$ ). Auch nach Klappenersatz war die 1-Jahres

Überlebensrate bei Patienten einem NT-proBNP-Level  $\geq 550$  pg/ml geringer ( $53 \pm 13\%$  versus  $92 \pm 7\%$ ) (22). Dabei sinkt die Plasma-Konzentration bereits 1 bis 3 Tage nach Intervention signifikant. Es konnte gezeigt werden, dass nach Ballonvalvuloplastie bei hochgradiger AS die Abnahme des NT-proBNP mit der Abnahme des mittleren Druckgradienten korreliert, pro 1 mmHg um 93 pg/ml (23).



**Abb. 2:** Darstellung der NT-proBNP Bildung und Freisetzung [80]

### 1.1.3. "Low-flow-low-gradient" Aortenklappenstenose

Etwa 5-10% der Patienten mit anatomisch hochgradiger AS weisen aufgrund einer eingeschränkten linksventrikulären systolischen Funktion mit einer LVEF  $< 40\%$  einen relativ geringen mittleren Druckgradienten auf (14). Zur Einschätzung der klinischen Situation und weiteren Therapieentscheidung ist es wichtig, zwischen einer zugrundeliegenden wahren Stenose bzw. einer Pseudostenose bei ursächlicher Kardiomyopathie zu unterscheiden. Im klinischen Alltag hat sich hierfür die Durchführung einer Low-dose-Dobutamin-Stressechokardiographie etabliert (Class IIa ACC/AHA Guidelines, Level of Evidence:B) (15). Dabei wird durch Infusion von Dobutamin mit einer Konzentration von 5 - 20  $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  untersucht, ob eine linksventrikuläre kontraktile Reserve besteht. Die niedrige Dosis soll den positiv

inotropen Effekt des Dobutamins nutzen, ohne eine Myokardischämie zu provozieren. Eine Zunahme des Schlagvolumens  $> 20\%$  spricht für eine kontraktile Reserve. Bei einer Zunahme des transvalvulären Druckgradienten bei hochgradig eingeschränkter kalkulierter Öffnungsfläche, ist von einer wahren hochgradigen Stenose auszugehen. Dagegen besteht bei fehlender Zunahme des transvalvulären Gradienten und Zunahme der kalkulierten Öffnungsfläche durch Verbesserung der Klappenöffnungsbewegung aufgrund der Zunahme des Schlagvolumens, eine Pseudostenose. Bei fehlender kontraktile Reserve bleibt die Zuordnung unklar (15). Bei dieser Patientengruppe ist von einer schlechten Prognose sowohl unter medikamentöser Therapie als auch bzgl. der perioperativen Mortalität auszugehen. Die perioperative Mortalität wird in diesem Fall zwischen  $22\%$  bis  $> 30\%$  eingeschätzt, bei Nachweis einer kontraktile Reserve dagegen auf  $5-7\%$  (16). Trotzdem ist der (operative) Klappenersatz für diese Patientengruppe die Option der Wahl, da die 5-Jahres-Überlebensrate ( $65\pm 11\%$ ) im Vergleich zur medikamentösen Therapie ( $11\pm 7\%$ ) deutlich ansteigt (16).

#### **1.1.4. Die asymptomatische hochgradige Aortenklappenstenose**

$30-50\%$  der Patienten mit hochgradiger AS sind asymptomatisch (17). Dies stellt hohe Anforderungen bzgl. einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung und des Zeitpunktes der Durchführung eines operativen Klappenersatzes. Patienten mit einer  $V_{\max} > 4,5$  m/s entwickeln eher Symptome als Patienten mit einer  $V_{\max} < 4,5$  m/s. Darüber hinaus stellen linksventrikuläre Hypertrophie und die Klappenöffnungsfläche unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Symptomen dar. Das Risiko eines plötzlichen Herztodes bei unbehandelter hochgradiger asymptomatischer AS wird in der Literatur bei 55-jährigen mit  $< 1\%$  niedrig eingeschätzt. Es steigt mit dem Alter auf bis zu  $7\%$  bei 85-jährigen Frauen mit arteriellem Hypertonus und auf  $24\%$  bei  $> 80$ -jährigen Männern mit koronarer Herzerkrankung, vorangegangener Herzoperation und renaler Dysfunktion an (13). Ein operativer Klappenersatz in diesem Stadium kann jedoch die Entwicklung einer systolischen und diastolischen linksventrikulären Dysfunktion verhindern.  $52\%$  der Patienten mit asymptomatischer hochgradiger AS entwickeln im Verlauf von 3 Jahren Symptome oder sterben. Wird dagegen eine elektive Klappenersatzoperation im asymptomatischen Stadium durchgeführt, haben diese Patienten, bei gleicher perioperativer und Langzeitmortalität verglichen mit den symptomatischen Patienten, eine größere Überlebensrate im Vergleich zu medikamentös therapierten Patienten (18).

Zur besseren Einschätzung des klinischen Status und Festlegung des Operationszeitpunktes ist die Durchführung einer Belastungsuntersuchung mittels Fahrrad- oder Low-dose-Dobutamin-Stressechokardiographie möglich. Treten hierbei Symptome auf oder kommt es im Verlauf zu einem abgeschwächten Anstieg des systolischen Blutdrucks  $< 20$  mmHg, zu signifikanten horizontalen ST-Streckensenkungen  $> 2$ mm oder ventrikulären Tachykardien im Elektrokardiogramm (EKG), wird der Test als positiv angesehen und ein operativer Klappenersatz ist indiziert (19).

## **1.2. Einschätzung der perioperativen Mortalität**

Die perioperative Mortalität bei einem operativen Klappenersatzverfahren liegt bei 3-8% und ist in hohem Maße vom Alter der Patienten, der NYHA-Klasse (New York Heart Association) und Komorbiditäten wie Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD), chronische Niereninsuffizienz, pulmonale Hypertonie sowie vorangegangene Herzoperationen abhängig (5-7).

Trotz klarer Indikation wurde in der Vergangenheit bei  $> 30\%$  der betroffenen Patienten mit hochgradiger AS ein Klappenersatz nicht durchgeführt (2). Der Grund hierfür lag an der Anzahl der Komorbiditäten und dem daraus resultierenden hohen perioperativen Risiko.

Zur Einschätzung der 30-Tage-Letalität nach herzchirurgischen Eingriffen wird der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) verwendet. Der EuroSCORE beruht auf Daten von 19.030 Patienten, die in 128 herzchirurgischen Kliniken in 8 europäischen Staaten erhoben wurden (11). Hierbei fließen neben Alter und Geschlecht des Patienten das Vorliegen von Erkrankungen der Lunge, der Nieren und der Gefäße sowie neurologischer Erkrankungen und vorangegangener Operationen ein. Aus der Punkteanzahl der insgesamt 17 Risikofaktoren errechnet sich der additive EuroSCORE in Prozent. Neben der Einschätzung des individuellen Risikos wurde somit ein objektives System der Risikostratifizierung etabliert.

Bei Patienten mit Klasse-I-Indikation für einen operativen Klappenersatz, die, entsprechend dem ermittelten EuroSCORE, ein hohes perioperatives Risiko aufweisen, wurde in der Vergangenheit überwiegend ein konservatives Therapieregime favorisiert. Eine weitere Gruppe bilden die Patienten mit asymptomatischer hochgradiger AS, die unter kontrolliertem Stresstest Symptome entwickeln (Klasse-IIb-Indikation für einen operativen Klappenersatz) (9). Eine besondere Situation besteht bei Patienten, die zum

Zeitpunkt der Diagnose eine deutlich eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion aufweisen („low-gradient-low-flow“ Aortenklappenstenose).

Über einen Zeitraum von 10 Jahren, zwischen 1995 – 2004, hat sich die Anzahl der Aortenklappenersatz-Operationen nahezu verdoppelt (4) und mit zunehmender Lebenserwartung der Menschen in den Industrienationen wird die Notwendigkeit eines Klappenersatzes weiter steigen.

### 1.3. Der operative Aortenklappenersatz

Entsprechend aktueller Empfehlungen besteht für die hochgradige, symptomatische AS eine Klasse-I-Indikation für den operativen Klappenersatz (10) (Tab.2).

<b>Tab.2 : Echokardiographische oder invasiv ermittelte Parameter für das Vorliegen einer hochgradigen Aortenklappenstenose (28)</b>			
<b>Parameter</b>	<b>AHA/ACC</b>	<b>ESC</b>	<b>Klasse-I-Indikation Klappenersatz</b>
dP <sub>mean</sub>	> 40 mmHg	> 50 mmHg	plus Symptome oder LVEF < 50% oder klinisch positiver Stresstest
AVA	< 1 cm <sup>2</sup>	< 1 cm <sup>2</sup>	plus Symptome oder LVEF < 50% oder klinisch positiver Stresstest
AVA-I	< 0,6xcm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	< 0,6xcm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	plus Symptome oder LVEF < 50% oder klinisch positiver Stresstest
V <sub>max</sub>		> 4 m/s	plus Symptome oder LVEF < 50% oder klinisch positiver Stresstest
<b>AVA</b> (Aortenklappenöffnungsfläche), <b>AVA-I</b> (auf Körperoberfläche bezogene AVA), <b>dP<sub>mean</sub></b> (mittlerer Druckgradient), <b>V<sub>max</sub></b> (maximale Geschwindigkeit), <b>ESC</b> (Europäische Gesellschaft für Kardiologie), <b>AHA/ACC</b> (Amerikanische Gesellschaften für Kardiologie)			

Der operative Aortenklappenersatz wird seit den frühen 1960er Jahren durchgeführt und gilt als das Mittel der Wahl für die kausale Therapie der hochgradigen symptomatischen und auch asymptomatischen AS. Dabei richtet sich die Wahl der Klappenprothese, biologisch oder mechanisch, entsprechend den ACC/AHA-Guidelines vor allem nach dem Alter der Patienten, gleichzeitigem Mitral- oder Trikuspidalklappenersatz, dem thrombembolischen Risiko und Kontraindikationen für eine effektive Antikoagulation (10). Die Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen und Blutungskomplikationen nach mechanischem Klappenersatz beträgt 1,1 bzw. 4,6/100 Patienten-Jahr und steigt signifikant bei Patienten mit einem Alter von  $\geq 75$  Jahren (17). Die Inzidenz einer infektiösen Endokarditis wird mit 0,27%/Patient-Jahr angegeben. Biologische Klappenprothesen weisen ein höheres Risiko degenerativer Veränderungen auf und haben somit nur eine begrenzte Funktionsdauer ( $\leq 10$  Jahre).

Ihr Einsatz wird daher bei Patienten mit einem Alter  $\geq 60$ -65 Jahren ohne weitere Indikation für eine Antikoagulationstherapie (z.B. Vorhofflimmern) empfohlen. Jüngere Patienten (Alter  $\leq 60$  Jahre) erhalten demnach eher eine mechanische Klappenprothese. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer ROSS-Operation, bei der die native Pulmonalklappe in Aortenposition eingesetzt wird. Anstelle der Pulmonalklappe wird eine biologische Klappenprothese implantiert. Ein Unterschied in der Überlebensrate bei Patienten mit mechanischem oder biologischem Aortenklappenersatz konnte bislang nicht nachgewiesen werden (24).

Eine Ballonvalvuloplastie, wie sie seit 1986 bei hochgradiger AS durchgeführt wird, ist aktuell, aufgrund einer hohen Restenoserate ( $>80\%$ ) innerhalb der ersten 6-12 Monate, einer periinterventionellen Komplikationsrate von 5-10%, einer nur minimalen Verbesserung der Klappenöffnungsfläche und der Möglichkeit einer postinterventionellen AI, lediglich als palliatives Verfahren bei Patienten mit einer Lebenserwartung  $< 1$  Jahr oder als Überbrückung bis zum Klappenersatz anzusehen (ACC/AHA Klasse IIb-Indikation, Evidenzgrad C) (9).

#### **1.4. Der perkutane Aortenklappenersatz (TAVI)**

Erste kathetergesteuerte Klappenimplantationen werden in der Literatur bereits Mitte der 1960er-Jahre am Tiermodell erwähnt. Die ersten rein perkutanen Implantationen von klappentragenden Stents im Schweinmodell wurden 1992 publiziert (25). 2000 gelang die perkutane Implantation einer selbstexpandierenden Klappe in Pulmonalposition beim Menschen (26) und nur 2 Jahre später implantierten Cribier et al. die erste ballonexpandierbare Klappe bei einem 57-jährigen Patienten mit hochgradiger kalzifizierter AS auf dem Boden einer bicuspiden Klappe im kardiogenen Schock und bei schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (27, 28). In den folgenden Jahren wurde die Methode in raschem Tempo in die klinische Verwirklichung umgesetzt und viele Arbeitsgruppen haben seither Daten über Implantationserfolge veröffentlicht (29-39) (Tab. 3, Tab. 4). Mittlerweile wurden weltweit  $> 11\ 000$  Implantationen vorgenommen, Tendenz steigend. Trotz eines Hochrisikokollektivs zeigte sich dabei eine geringe periinterventionelle Mortalität von 6-10% bei hoher Effizienz (28). In allen Studien stellt sich ein gutes hämodynamisches Akutergebnis mit sofortiger Verbesserung der Klappenfunktion dar. Der erzielte durchschnittliche Mittelgradient von 11 mmHg und eine postinterventionelle Klappenöffnungsfläche von 1,5–1,7 cm<sup>2</sup> sind bei beiden perkutanen Klappenprothesen (SAPIEN<sup>TM</sup>-Bioprothese,

CoreValve Revalving™-System) ohne signifikante Unterschiede und weisen im Vergleich mit gängigen chirurgischen Prothesen keine Unterlegenheit auf (46).

<b>Tab. 3 : Ergebnisse nach perkutanem Aortenklappenersatz (40)</b>							
	<b>Cribier et al. (36)</b>	<b>Webb et al. (34)</b>	<b>Ye et al. (37)</b>	<b>Walther et al. (38)</b>	<b>Grube et al. (30)</b>	<b>Grube et al. (35)</b>	<b>Sack et al. (39)</b>
Prothese	PHV/ Cribier Edwards	Cribier Edwards	Cribier Edwards	Edwards SAPIEN THV	CoreValve	CoreValve	Cribier Edwards Edwards SAPIEN
Zugangsweg	antegrad retrograd	retrograd	transapikal	transapikal	retrograd	retrograd	retrograd
Patienten (n)	27	50	7	55	25	86	16
Erfolgreiche Implantation	75%	86%	100%	93%	84%	88%	100%
dP <sub>mean</sub> mmHg prä	37±13	46±17	32±8	n.a.	44±11	44±15	44±19
dP <sub>mean</sub> mmHg post	9±12	11±5	11±8	9±6	12±3	9±n.a	13±8
AVA cm <sup>2</sup> prä	0,6±0,1	0,6±0,2	0,7±0,3	0,5±0,2	0,7±0,1	0,6±0,2	0,6±0,2
AVA cm <sup>2</sup> post	1,7±0,1	1,7±0,4	1,5±0,5	n.a.	n.a.	n.a.	1,6±0,4
30-Tages-Mortalität n (%)	6 (22)	6 (12)	1 (14)	8 (14)	5 (20)	10 (12)	2 (13)
6-Monats-Mortalität (gesamt) n (%)	16 (70)	9 (18)	3 (43)	-	5 (20)	-	2 (13)
n.a. : nicht angegeben, prä: vor perkutanem Aortenklappenersatz, post: nach perkutanem Aortenklappenersatz, dP <sub>mean</sub> : mittlerer Druckgradient, AVA: Aortenklappenöffnungsfläche							

<b>Tab. 4 : Ergebnisse und Komplikationen nach perkutanem Aortenklappenersatz (44)</b>		
	<b>SOURCE –Registry (43)</b>	<b>Expanded Evaluation Registry (42)</b>
Prothese	Edwards-Sapien	CoreValve
Zugangsweg	transfemorale/- apikal	transfemorale
Patienten (n)	1038	646
Alter (Jahre)	82±6	81±7
Log. EuroSCORE	27%	23%
Erfolgreiche Implantation	94%	97%
30-Tages-Outcome		
- Mortalität %	8,5	8,0
- Stroke %	2,5	1,9
- perm. Schrittmacher %	7,0	9,3
- Komplikationen des vasculären Zugangs %	9,3	1,9

### **1.4.1. Indikationsstellung**

Im Euro Heart Survey, einem europäischen Register mit 5001 Patienten aus 25 europäischen Ländern, konnte gezeigt werden, dass bei 31,8 % der Patienten mit hochgradiger AS der indizierte operative Aortenklappenersatz aufgrund der bestehenden Komorbiditäten oder einer reduzierten Lebenserwartung nicht erfolgte (2). In der Regel handelt es sich um Patienten in der 8. und 9. Lebensdekade, mit wiederholten kardialen Dekompensationen, die zu wiederholten Krankenhausaufenthalten geführt haben. Für diese Patienten steht nicht die Lebensverlängerung im Vordergrund, sondern vielmehr eine Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomreduktion.

Für diese Hochrisikopatienten steht mit dem katheterinterventionellen Aortenklappenersatz nunmehr eine alternative Therapieoption zur Verfügung. Da, ausgehend von aktuellen Studienergebnissen, eine 30-Tages- Mortalität von ca. 10% für den TAVI besteht, sollte die Indikationsstellung streng erfolgen.

Indikationen für einen perkutanen Aortenklappenersatz sind (28):

1. Nachweis einer hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose
2. Evaluierte perioperative Mortalität anhand des logEuroSCORE > 20%
3. Inoperable Patienten oder Patienten > 75 Jahre
4. Prüfung der anatomischen Gegebenheiten anhand der Anulusgröße mittels transösophagealer Echokardiographie und/ oder Computertomographie ( $\geq 17\text{mm}$ ,  $\leq 27\text{mm}$ )
5. Beurteilung der Anatomie der Aortenwurzel, des Abstandes der Koronararterien von der Aortenklappe, des Verkalkungsgrades der Aortenklappe, der Anatomie des Aortenbogens sowie des Durchmessers der peripheren Gefäße und des Ventrikelseptums.

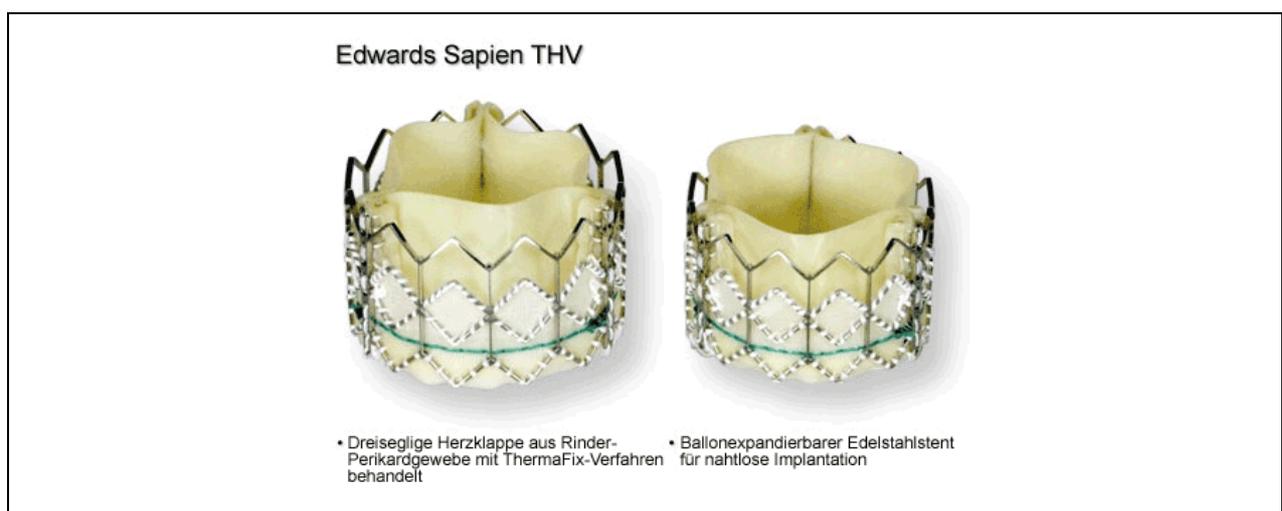
Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung sollte eine notwendige perkutane Koronarintervention zweizeitig und mindestens 14 Tage vor dem Aortenklappenersatz erfolgen, da es anderenfalls zu einer akuten Stentthrombose aufgrund einer periproceduralen hämodynamischen Instabilität kommen kann (28).

### 1.4.2. Technische Aspekte des perkutanen Aortenklappenersatzes

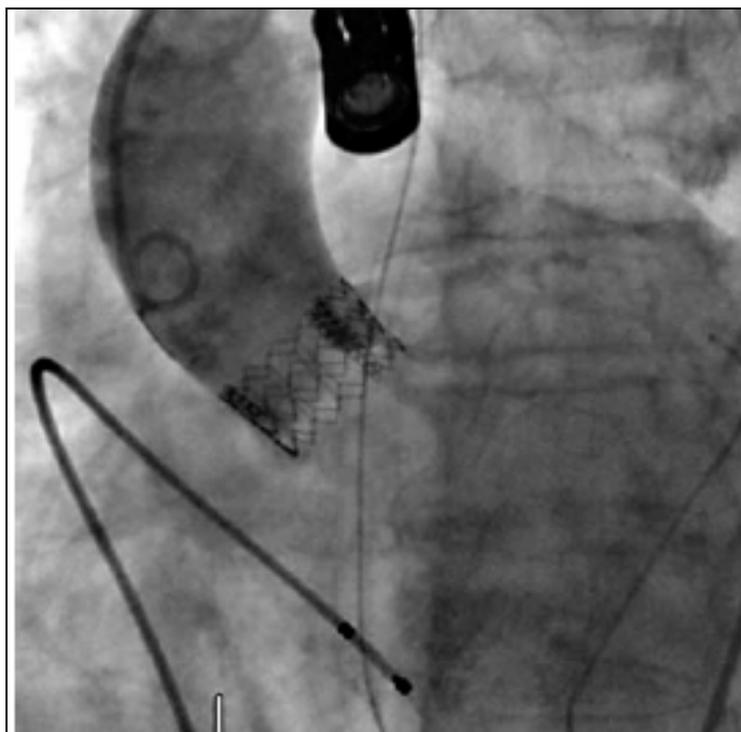
Beim TAVI ist die Klappenprothese an der Spitze eines Katheters fixiert. Derzeit sind 2 Klappentypen für den klinischen Einsatz zugelassen:

1. die ballonexpandierende SAPIEN™-Bioprothese (Edwards LifeSciences)
2. das selbstexpandierende CoreValve Revalving™-System (Medtronic)

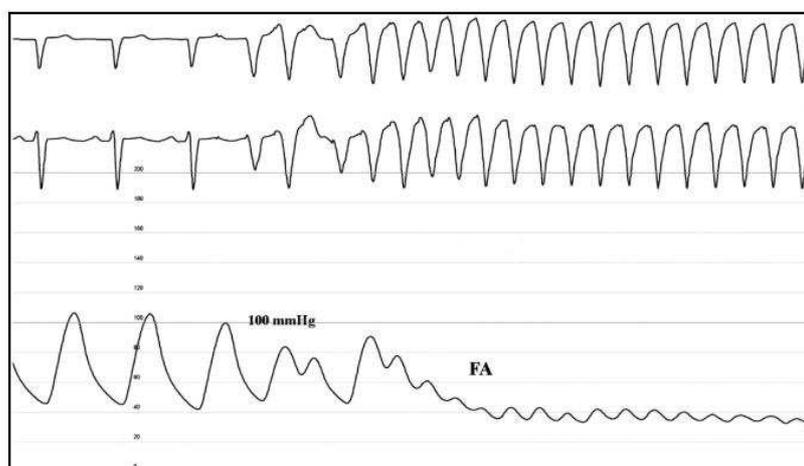
Für die Implantation stehen 3 Zugangswege zur Verfügung, antegrad (über das venöse System), retrograd (über das arterielle System) und transapikal (per Minithorakotomie). Die Freisetzung der ballonexpandierbaren oder selbstexpandierbaren Prothese erfolgt dann in der nativen Klappe, die in situ verbleibt und an die Aortenwand gedrängt wird. Die SAPIEN™-Bioprothese (Abb. 3, 4) (Nachfolger der Cribier-Edwards™ und der Percutaneous Valve Therapies-Prothese) besitzt als Trägergerüst einen Edelstahlstent mit einer aus Rinderperikard gefertigten trikuspiden Neoklappe, umgeben von einer PET-Manschette zur Verminderung paravalvulärer Leckagen. Die Klappe ist in 2 Größen verfügbar (23 mm und 26 mm) die über 22-F- bzw. 24-F-Führungssysteme transfemorale implantiert werden können. Die transapikale Implantation erfolgt über ein 33-F-Einführungssystem. Analog zur Valvuloplastie erfolgt die ballongesteuerte Implantation unter hochfrequenter rechtsventrikulärer Schrittmacher-Stimulation („rapid pacing“, Abb. 5). Dadurch wird der aortale Ausstrom vermindert und die Klappe während des Expansionsprozesses im Aortenannulus stabilisiert.



**Abb. 3:** SAPIEN™-Bioprothese, © 2010 Edwards Lifesciences LLC.



**Abb. 4:** Implantierte SAPIEN™-Bioprothese (41)



**Abb. 5:** Rapid pacing (33)

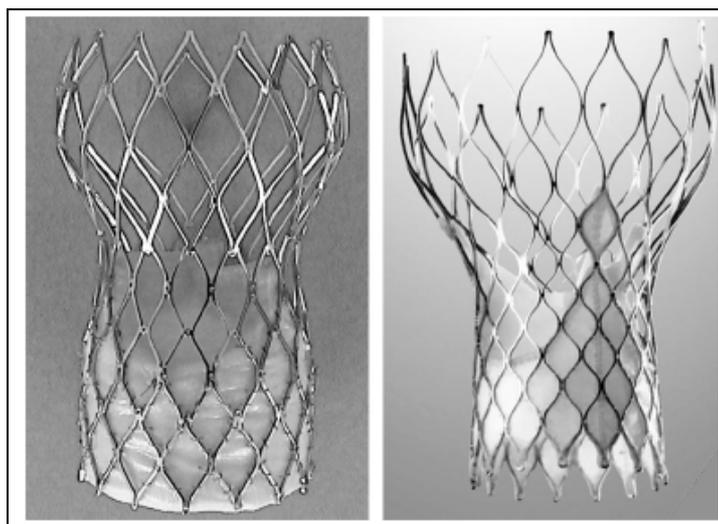
Die selbstexpandierbare CoreValve-Prothese befindet sich seit 2005 in klinischer Erprobung (31). Diese Prothese besteht aus einem ca. 5 cm langen, mehrstufig selbstexpandierbaren Nitinolstent, der eine aus einlagigem Schweineperikard genähte trikuspidale Bioprothese enthält. Das untere Drittel der Stents zeichnet sich durch eine große Radialkraft aus. Dieser Bereich wird im nativen Anulus positioniert und komprimiert die native Klappe. Das mittlere Drittel des Stents enthält in seinem unteren

Teil die Klappe und sorgt für eine Aussparung der Koronargefäßabgänge. Das obere Drittel verankert sich in der Aorta ascendens und sichert die finale Fixierung und Ausrichtung. Drei Klappengrößen stehen momentan zur Verfügung: Eine Prothese mit einem Stützkorpus von 23 mm Durchmesser für Aortenanulusdurchmesser bis 20 mm, 26 mm für Aortenanulusdurchmesser von 20–23 mm und eine Prothese mit einem Stützkorpus von 29 mm Durchmesser für Anulusdiameter von 24–27 mm. Die Applikation erfolgt über ein 18F-Einführungssystem. Infolge des speziellen Klappendesigns mit stufenweiser Freisetzung ist während der Implantation ein „rapid pacing“ nicht notwendig, sondern es kann ein nahezu kontinuierlicher Blutfluss über der Klappe verbleiben (Abb. 6, 7) (40).

Der retrograde Zugang ist der aktuell bevorzugte Implantationsweg. Entscheidende Determinante hierfür ist allerdings der Gefäßstatus des Patienten. Eine entsprechende präinterventionelle Diagnostik der Gefäße ist somit erforderlich. Die Größe und Steifheit der Implantationssysteme der ersten Klappengeneration hatten initial zu vaskulären Komplikationen geführt, welche jedoch durch Weiterentwicklung und Einführung neuer Systeme deutlich reduziert werden konnten. Aktuell wird für die Implantation der ballonexpandierbaren Prothese ein steuerbarer, flektierbarer Katheter verwendet, der die Passage des Aortenbogens und der Aortenklappe mit der Prothese erleichtert (40).

Bei der transfemorale Implantation wird zunächst ein venöser Zugang mit Implantation eines temporären Schrittmacher-Systems gelegt, um eine Schrittmacherstimulation bei möglichen AV-Blockierungen zu haben und um ein „rapid-pacing“ durchführen zu können.

Nach Punktion der A. femoralis beidseits wird zunächst ein 5F pigtail-Katheter kurz oberhalb der Aortenklappe positioniert. Darüber kann eine dosierte Kontrastmittelgabe erfolgen, um den Aortenbulbus und die Klappenebene darzustellen. Kontralateral wird eine Schleife für die Valvuloplastie gelegt. Anschließend erfolgt eine Ballon-Valvuloplastie der Aortenklappe unter „rapid-pacing“ und retrograd wird die perkutane Aortenklappe implantiert. Mittels einer Bulbusangiographie wird überprüft, ob eine relevante Aorteninsuffizienz verblieben ist. Darüber hinaus wird der transvalvuläre Druckgradient bestimmt. Gegebenenfalls kann eine weitere Balloninsufflation zur Optimierung des Implantationsergebnisses durchgeführt werden oder durch eine kathetertechnische Manipulation der Klappe eine Positionsoptimierung erfolgen (CoreValve) (45). Der Gefäßverschluss erfolgt über ein vorgelegtes Nahtverschlussystem.



**Abb. 6:** CoreValve Prothese, © 2010 Medtronic GmbH



**Abb. 7:** Expandierte CoreValve-Prothese am Führungskatheter, © 2010 Medtronic GmbH

### **1.4.3. Vorbereitung des perkutanen Aortenklappenersatzes**

Vor der Durchführung eines perkutanen Aortenklappenersatzes werden in etablierten Zentren standardisierte Untersuchungen durchgeführt, die vor allem die Erfassung des Gefäßstatus beinhalten, um für jeden Patienten individuell den geeigneten Zugangsweg festzulegen. In der Klinik für Kardiologie des Universitätsklinikums Charité Berlin, Campus Mitte, umfassen diese Untersuchungen eine Dopplersonografie der extracraniellen Gefäße sowie der Beckenarterien, eine Angio-Computertomographie der Beckengefäße, eine Koronarangiografie und eine Angiographie der Beckenarterien. Bei einem ausgeprägten Kinking der Beckengefäße oder einem Gefäßdurchmesser  $< 6\text{mm}$  wird der transapikale Zugangsweg favorisiert.

Darüber hinaus stehen die präinterventionelle Anamneseerhebung zur Einschätzung des EuroSCORE und eine Lungenfunktionstestung im Vordergrund. Mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) werden der Druckgradient über der AS, sowie die AVA kalkuliert. Des Weiteren können begleitende Vitien sowie die systolische und diastolische linksventrikuläre und rechtsventrikuläre Funktion und der Grad der linksventrikulären Hypertrophie erfasst werden. Die Ergebnisse werden mittels TEE validiert, wobei eine Planimetrie der Aortenklappenöffnungsfläche, die Einschätzung des Verkalkungsgrades, die genaue Darstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes und des Aortenklappenbulbus sowie des Hauptstammabganges erfolgen. Erweitert werden die Untersuchungen durch den Ausschluss möglicher Infektionsfoci sowie durch Laboruntersuchungen inklusive Bestimmung von CrP und NT-proBNP.

#### **1.4.4. Komplikationen**

Die aktuellen klinischen Studienergebnisse (Tab. 3, 4) zeigen eine erfolgreiche Implantation bei über 90% der Patienten. Die 30-Tages-Mortalität beträgt 8–22%, je nach Patientenpopulation und Zugang (30, 33-35, 38, 42). Dabei nimmt die Lernkurve sowohl des intervenierenden Kardiologen als auch des beteiligten Teams (Anästhesisten, Radiologen, Medizin-Technisches-Personal) einen hohen Stellenwert ein. So konnte gezeigt werden, dass bei den ersten 20% der Patienten nach Implantation einer SAPIEN™-Bioprothese die 1-Jahres-Überlebensrate  $67\pm 12\%$  betrug, bei den folgenden 80% der Patienten dagegen  $86\pm 5\%$  (47). Auch andere Studienergebnisse belegen dies: Webb et al. implantierten bei 168 Patienten perkutan Aortenklappenprothesen, davon 113 transarteriell, 55 transapikal. Die intraprocedurale Mortalität betrug 1,2%. Die Gesamtmortalität sank von 14,3% bei der ersten Hälfte der Patienten auf 8,3% bei den folgenden 50% der Patienten (von 12,3% auf 3,6% in der transarteriellen Gruppe und von 25% auf 11,1% in der transapikalen Gruppe), wobei die Patienten, die über einen transapikalen Zugangsweg behandelt wurden eine höhere Mortalität aufwiesen, was auf eine insgesamt höhere Komorbidität zurückgeführt wurde (48). Dies deckt sich mit den Ergebnissen des SOURCE-Registers, wo eine 30-Tages-Mortalität von 6,3% in der transfemorale Gruppe vs. 10,3% in der transapikalen Gruppe beschrieben wird (43).

Die Inzidenz cerebrovasculärer Ereignisse wird in früheren Studien mit 0-9% angegeben (30, 33-35, 48), mit höheren Werten nach transfemoralem

Aortenklappenersatz. Die Ergebnisse des SOURCE-Registers zeigen dagegen keinen Unterschied bzgl. des Schlaganfall-Risikos (transfemoral 2,4%, transapikal 2,6%) (43). Vaskuläre Zugangskomplikationen werden bei bis zu 17,9% der Patienten nach transfemoralem Klappenersatz beschrieben (dagegen transapikal 2,4%) und stehen in engem Zusammenhang mit der verwendeten Schleußengröße (43).

Des Weiteren wurde gezeigt, dass periprozedurale atrioventrikuläre Überleitungsstörungen eine permanente Schrittmacherimplantation (PPI) in 5–39,3% der Fälle zur Folge haben. Dabei ist die Häufigkeit einer postprozeduralen PPI nach Implantation einer CoreValve-Prothese deutlich höher als nach Implantation einer SAPIEN<sup>TM</sup>-Bioprothese. Die Ergebnisse des SOURCE-Registers zeigen eine Inzidenz zur PPI von 7%, unabhängig vom Implantationszugang. Dagegen beträgt die Inzidenz einer PPI nach Implantation einer CoreValve-Prothese 29,6-33% (50, 51). Zahn et al. beschreiben eine Schrittmacherimplantationsrate von 39,3%, wobei von insgesamt 697 Patienten 84,4% eine CoreValve-Prothese erhielten (52). Die Ergebnisse des FRANCE-Registers zeigen dagegen eine Rate von 11,8%, wobei 68% der insgesamt 244 Patienten mit einer SAPIEN<sup>TM</sup>-Bioprothese versorgt wurden (53).

Postprozedural wird häufig eine leichte bis mäßige paravalvuläre Aorteninsuffizienz (AI) beobachtet. Himbert et al. beschreiben eine Häufigkeit bis zu 50%, davon 17%  $\geq$  Grad II, 5%  $\geq$  Grad III, wobei eine AI  $\geq$  Grad II mit der Größe des Aortenannulus-Diameters korreliert (54). Entsprechend den Ergebnissen des SOURCE-Registers weisen dagegen 90,5% der Patienten postprozedural keine oder nur eine minimale Aortenklappenregurgitation auf, bei 9% der Patienten besteht eine AI Grad II und nur 0,5% haben eine hochgradige Insuffizienz (53). Im bisherigen Beobachtungszeitraum hatten die echokardiographisch nachgewiesenen AI jedoch keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf.

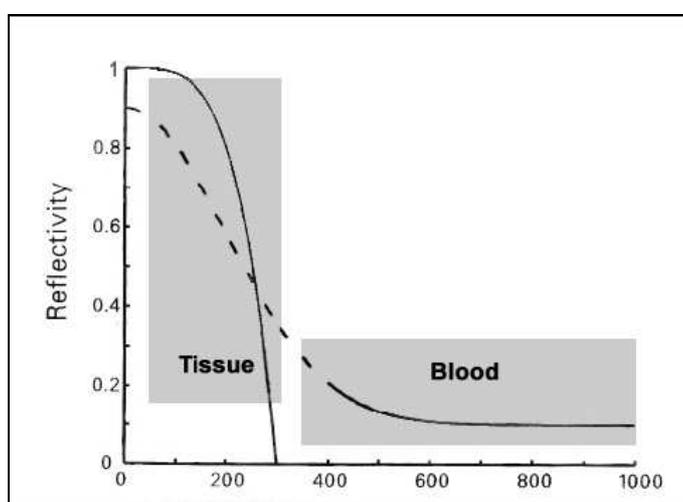
## **1.5. Echokardiographische Untersuchung**

### **1.5.1. Tissue-Doppler**

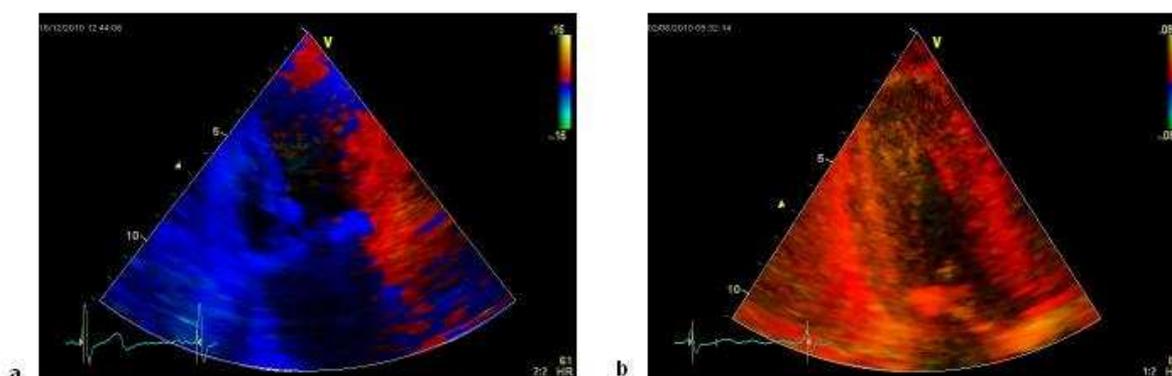
Zur Darstellung der Gewebegeschwindigkeit wird der Tissue-Doppler (TDI, Gewebedoppler) verwendet. Dieser basiert auf der Dopplertechnik und verwendet die Unterschiede zwischen Blut und Gewebesignal. Beim Blutfluss treten hohe Geschwindigkeiten auf (m/s) und es handelt sich bei Blut um eine schwach reflektierende Struktur (Abb. 8). Bei Gewebe sind dagegen niedrige Geschwindigkeiten

(cm/s) zu erwarten und es handelt sich um eine stärker reflektierende Struktur. Durch entsprechende Filtereinstellungen kann unter Ausnutzung dieser Differenz die Geschwindigkeit des Myokards als Dopplerinformation von Muskelgewebe (Signale niedriger Geschwindigkeit und zugleich hoher Signalintensität) erfasst werden.

Die Darstellung von Gewebedopplerdaten kann zum einen im Farbgewebedoppler erfolgen, wobei die Aufzeichnung über die gesamte Bildfläche erfolgt (Abb. 9). Eine Bewegung des Myokards in Richtung Schallkopf erscheint rot, in Gegenrichtung blau. Die Geschwindigkeit der Bewegung kann dabei anhand der Helligkeit abgeschätzt werden.



**Abb. 8:** Dopplersignal von Blut und Gewebe (82)



**Abb. 9:** Tissue-Doppler Darstellung des linken Ventrikels im apikalen 2- (a) und 3-Kammerblick (b)

Mit der pw-Dopplermethode wird dagegen nur eine kleine Messzelle erfasst, so dass eine sehr hohe zeitliche Auflösung möglich ist. Neben den Gewebegeschwindigkeiten

können somit auch kurze Phasen des Herzzyklus wie die isovolumetrische Kontraktion und Relaxation gut abgebildet werden (82).

### **1.5.2. Strain und Strain-Rate**

Im Verlauf des Herzzyklus, der in die vier Phasen isovolumetrische Kontraktion [Zeitintervall Mitralklappenschluss (MVC) bis Aortenklappenöffnung (AVO)], Systole, isovolumetrische Relaxation [Zeitintervall Aortenklappenschluss (AVC) bis Mitralklappenöffnung (MVO)] und Diastole aufgeteilt werden kann, finden zahlreiche Umformungsprozesse statt (81). Aufgrund der relativ guten Fixierung der Herzspitze bewegt sich während der Systole die Herzbasis in Richtung Apex. Gleichzeitig kommt es zu einer radialen Verdickung und einer longitudinalen Verkürzung des Myokards. In der Diastole laufen die entgegengesetzten Vorgänge ab (82). Die Vorgänge lassen sich mit Hilfe der physikalischen Größen Geschwindigkeit, Verformung (Strain) und Verformungsrate (Strain-Rate) beschreiben, die an jedem beliebigen Punkt im Herzmuskel gemessen werden können.

Eine detaillierte Bestimmung der regionalen linksventrikulären systolischen Funktion ist bei Patienten mit myokardialer Dysfunktion von therapeutischer und prognostischer Bedeutung. Die Messung der myokardialen Verformungsparameter Strain und Strain-Rate wurden in verschiedenen Arbeiten bereits als Mittel zur Messung der lokalen linksventrikulären Kontraktilität untersucht, so bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, arteriellem Hypertonus und auch bei hochgradiger Aortenklappenstenose (58-69).

Strain ist eine dimensionslose Quantität, die durch Applikation von Stress die myokardiale Verformung bezeichnet. Strain repräsentiert den Grad der Verformung des Myokards sowohl in Richtung Expansion, oder Verlängerung, als positiver Strain, als auch in Richtung Kompression, oder Verkürzung, als negativer Strain. Idealerweise ist von einer linearen Bewegung auszugehen, so dass Strain ( $\epsilon$ ) durch die Lagrangian-Formel definiert werden kann (Abb. 10)

$$\varepsilon = (L-L_0)/L_0 = \Delta L / L_0$$

$\varepsilon$  = Strain

L = Muskellänge zum Zeitpunkt der Messung bei maximaler Kontraktion

$L_0$  = Muskellänge zum Zeitpunkt Null, entspricht der enddiastolischen Muskellänge

**Abb. 10:** Formel zur Berechnung des myokardialen Strain

Dabei entspricht L der momentanen Länge zum Zeitpunkt der Messung und  $L_0$  der Baseline-Länge zum Zeitpunkt Null, welche als enddiastolische Muskellänge definiert ist. Der myokardiale Strain ist somit ein Parameter zur Beschreibung der Stärke der myokardialen Kontraktion oder Dehnung und wird in der Regel in Prozent angegeben (72).

Die Zeit, in der diese Verformung erfolgt, wird als Strain-Rate bezeichnet. Sie beschreibt die Längenveränderung, also Strain, pro Zeiteinheit und wird in  $s^{-1}$  angegeben (Abb. 11).

$$\dot{\varepsilon} = \Delta \varepsilon / \Delta t$$

$\dot{\varepsilon}$  = Strain-Rate

$\Delta \varepsilon$  = Strain während der Herzaktion

$\Delta t$  = Verformungszeit

**Abb. 11:** Formel zur Berechnung der myokardialen Strain-Rate

Strain und Strain-Rate lassen sich aus Gewebedoppler-Daten bestimmen. Betrachtet man die Verformung des Herzmuskels (Strain), so ist dabei ein einphasiger Kurvenverlauf zu verzeichnen: in der Systole verkürzt sich das Myokard bis zu einem Maximum (S-Peak) und kehrt in der Diastole wieder zum Ursprungszustand zurück, so dass die Strain-Kurve wieder die Nulllinie erreicht (82).

Die Verformungsrate (Strain-Rate) stellt sich als dreiphasiger Kurvenverlauf dar: in der Systole ein S-Peak, in der Diastole wiederum ein frühdiaastolischer E-Peak und ein spätdiaastolischer A-Peak (82). Die Richtung der Ausschläge ergibt sich aus der Definition der Messgrößen. Gewebewegung in Richtung Schallkopf (dies tritt in der Systole auf) wird als positiver Kurvenausschlag dargestellt und umgekehrt. Verkürzung von Herzmuskelgewebe wird hingegen als negativer, Verlängerung als positiver Ausschlag dargestellt. Somit erhält man in der Systole, in der eine longitudinale

Verkürzung des Muskels auftritt einen negativen Ausschlag, in der Diastole positive Ausschläge.

Zur Berechnung des Strain sind Längenmaße erforderlich. Da bei der Gewebedopplermessung keine Längenänderungen erfasst werden können, wird der Strain aus Geschwindigkeitsgradienten errechnet. Die Berechnung basiert auf dem mathematisch-physikalischen Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit und Strecke, wobei es sich bei der Geschwindigkeit um die Ableitung der Strecke nach der Zeit handelt (65, Abb. 13).

### **1.5.3. 2D-Strain und 2D-Strain-Rate**

Die Bestimmung von 2D-Strain und 2D-Strain-Rate in der zweidimensionalen Echokardiographie erfolgt im Gegensatz zur Bestimmung aus Tissue-Doppler-Daten durch Detektion einzelner grauwert-abhängiger Bildpunkte, sog. „Speckles“.

Das Speckle-Tracking ist ein alternatives Verfahren zur Bestimmung von TVI, Strain und Strain-Rate. Im Gegensatz zum Dopplerverfahren werden hier die Geschwindigkeitsdaten nicht aus Dopplersignalen sondern aus Graubildaten ermittelt. Grundlage der Messung ist die Verfolgung hyperechogener, 20 - 40 Pixel großer Punkte (Speckles), die gleichmäßig im Myokard verteilt sind. Jeder dieser Speckles wird in aufeinander folgenden Bildern identifiziert und seine Positionsänderung bestimmt (86) (Abb. 12). Aus der absoluten Positionsänderung kann die lokale Gewebegeschwindigkeit ermittelt und aus der relativen Positionsänderung zweier Speckles zueinander können 2D-Strain und 2D-Strain-Rate berechnet werden (Abb. 13). Die Identifizierung der Speckles in aufeinander folgenden Bildern erfolgt mittels spezieller Rechenalgorithmen, die bestimmte Korrelationskriterien berücksichtigen. Die Auswertung ist von einer ausreichend guten B-Bildqualität bei einer Frame-Rate zwischen 50 - 80/s abhängig (85).

Im Gegensatz zum Tissue-Velocity-Imaging (TVI) bleiben 2D-Strain und 2D-Strain-Rate unbeeinflusst von baso-apikalen Gradienten und Zügeffekten angrenzender myokardialer Segmente (69). Ein weiterer Vorteil sind die fehlende Winkelabhängigkeit und weniger Geräuschartefakte im Vergleich zu der Gewebe-Doppler-basierten Strain und Strain-Rate Messungen.

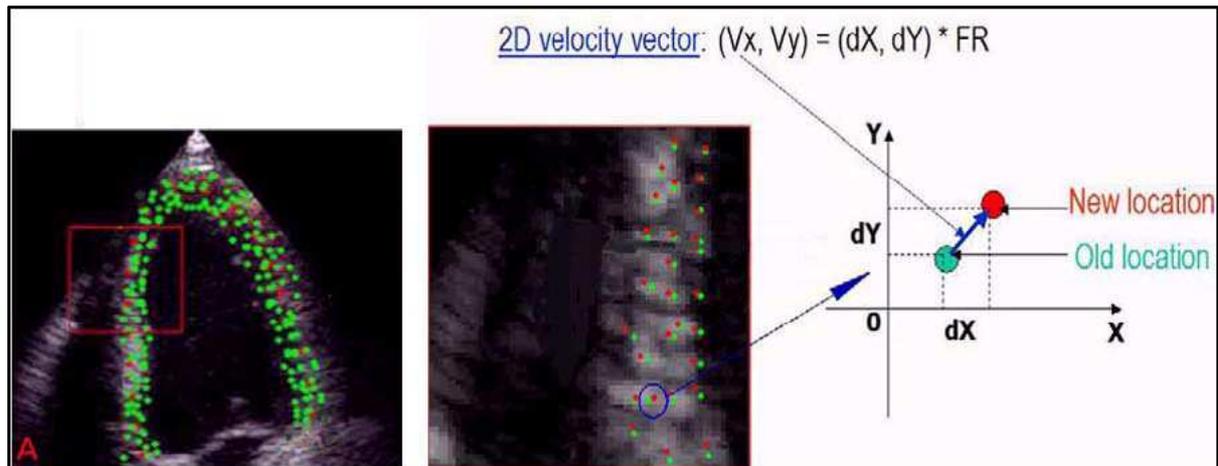
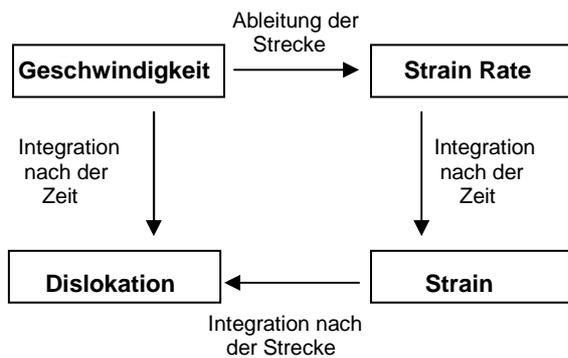


Abb. 12: Prinzip des 2D-Strain mit Darstellung von Speckles (85)

### Farbkodiert Tissue Doppler Imaging



### 2D-Speckle Tracking Imaging

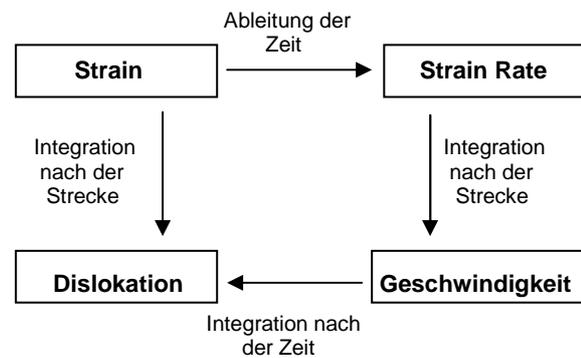


Abb. 13: Schematische Darstellung der Berechnung von Strain, Strain Rate und Geschwindigkeit aus Gewebedopplerdaten und 2D-Speckle Tracking (65)

#### 1.5.4. Global longitudinal 2D-Strain

Für den Global longitudinal 2D-Strain (GLS) werden Strainwerte für die gesamte U-förmige Länge des linksventrikulären Myokards berechnet. Es werden daher 2D-Echokardiographie-Aufnahmen jeweils eines Herzzyklus im apikalen 2-Kammerblick, apikalen 4-Kammerblick und der apikalen langen Achse aufgenommen. Anschließend werden die Strain-Werte jeweils in einem basalen, medialen und apikalen Segment von je zwei gegenüber liegenden Seiten des linksventrikulären Myokards bestimmt, also anterior-inferior, septal-lateral und anteroseptal-posterior. Da normalerweise die Länge der jeweiligen Region während der Systole abnimmt, kommt es zu einem negativen Vorzeichen des GLS (Abb. 14).

$$\text{GLS} = \left[ \left( L_{(\text{endsystolisch})} - L_{(\text{enddiastolisch})} \right) / L_{(\text{enddiastolisch})} \right] \times 100\%$$

L = Muskellänge in der untersuchten Region

**Abb. 14:** Formel für die Berechnung des Global longitudinal 2D-Strain

Der GLS wurde in mehreren Arbeiten bereits zur Analyse der regionalen Kinetik validiert. So ist er bei koronarer Drei-Gefäß-Erkrankung regional reduziert, noch bevor Wandkinetikstörungen erkennbar sind (62) und lässt somit eine Aussage über die Relevanz von Koronarstenosen (Stenosen > 75%) zu (61). Bei Patienten mit AS konnte eine Zunahme von 2D-Strain und Strain-Rate zwei Wochen nach operativem Aortenklappenersatz nachgewiesen werden, noch bevor eine Veränderung des Masse-Index oder der Ejektionsfraktion detektiert werden konnten (63). Bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS zeigte sich unter Belastung eine signifikante Abnahme des GLS. Diese war assoziiert mit einer Zunahme kardialer Ereignisse im Beobachtungszeitraum (59). Nach akutem Myokardinfarkt reflektiert der GLS die Funktionsfähigkeit des Myokards und korreliert mit der Erholung der linksventrikulären systolischen Funktion (58).

Bauer et al. untersuchten Strain und Strain Rate imaging bei Patienten mit hochgradiger AS vor und 24 Stunden nach perkutanem Aortenklappenersatz. Hierbei konnten eine Verbesserung der Ejektionsfraktion sowie eine Zunahme des Strain von  $11 \pm 5\%$  auf  $17 \pm 9\%$  nachgewiesen werden (60).

### **1.5.5. Achsen der myokardialen Verformung**

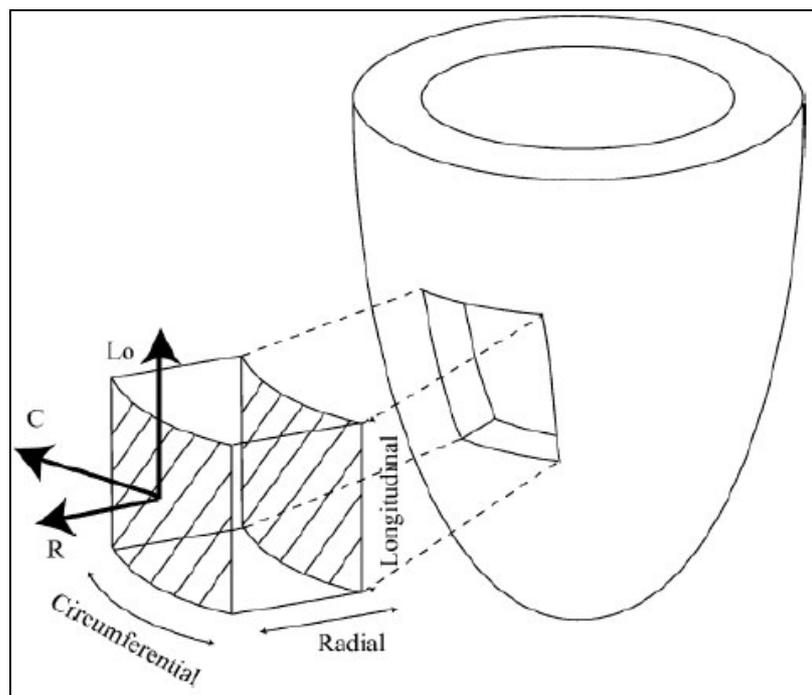
Aufgrund seiner Muskelfaseranordnung vollführt das Herz während einer Herzaktion eine komplexe dreidimensionale Bewegung. Diese Bewegung verläuft dabei in drei Richtungen: longitudinal, zirkumferentiell und radial (Abb. 15).

Innerhalb dieser drei Richtungen lassen sich Strain und Strain-Rate sowie 2D-Strain und 2D-Strain-Rate bestimmen. Da nur die Bewegungskomponente gemessen werden kann, die parallel zum axialen Vektor des Ultraschallkoordinatensystems verläuft, sind Darstellungen in mindestens drei Schnittebenen erforderlich, um alle drei Bewegungsrichtungen messen zu können (83).

Je nach Lage der zur Berechnung von 2D-Strain und Strain-Rate verwendeten Bildpunkte innerhalb dieser drei Achsen unterscheidet man:

- Radial-Strain - beide Punkte liegen auf der radialen Achse (von Epi- zum Endokard)
- Zirkumferentieller-Strain - beide Punkte liegen zirkumferentiell innerhalb des Myokards
- Longitudinal-Strain - beide Punkte liegen parallel zur Längsachse des Herzens

Beim zirkumferentiellen und longitudinalen Strain bedeutet eine erhöhte myokardiale Verformung während der Systole, eine Verkürzung der Strecke zwischen zwei Bildpunkten, da sich der Ventrikel kontrahiert und demnach sein zirkumferentieller Umfang als auch seine Länge abnehmen. Es resultiert ein negativer Strainwert. Beim Radial-Strain dagegen kommt es während der Systole zu einer Verdickung des Myokards und somit zu einer Streckenzunahme zwischen den Bildpunkten. Es ergibt sich somit ein positiver Strainwert (72).



**Abb.15:** Räumliche Achsen innerhalb des Myokards (73)

### 1.5.6. Diastolische linksventrikuläre Funktion

Die diastolische Funktion wird primär durch die Vorlast, den diastolischen Ventrikeldruck und die Wandbeschaffenheit des linken Ventrikels bestimmt. Als

modulierende Faktoren sind vor allem die Elastizität und Geometrie des Ventrikels, die Fähigkeit des Myokards zur aktiven Relaxation, das Ausmaß der Volumenverschiebung entlang intraventrikulärer Gradienten sowie die Perikardbeschaffenheit, die Interaktion zwischen rechtem und linkem Ventrikel und die myokardiale Viskoelastizität zu nennen (75).

In der Echokardiographie werden verschiedene Parameter genutzt, um die diastolische Funktion zu beschreiben. So vor allem die maximale früh- (VE) und spätdiastolische Geschwindigkeit (VA) des transmitralen Einstroms sowie die Dezelerationszeit (DT) und isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) mittels pw-Doppler.

Die Füllung des linken Ventrikels erfolgt während der Diastole und besteht aus mehreren Phasen. In der Frühdiastole strömt das Blut transmitral entlang des Druckgradienten in den linken Ventrikel (VE). Die zweite Füllungsphase erfolgt durch die aktive Vorhofkontraktion (VA). Um das Verhältnis E/A messen zu können, wird der transmitrale Fluss mit dem gepulsten Doppler (pw-Doppler) im apikalen 4-Kammerblick auf Höhe der geöffneten Mitralklappensegel gemessen. Dieser erlaubt die Darstellung der Blutstromgeschwindigkeit mit einer hohen örtlichen Auflösung, ist aber abhängig von der Eindringtiefe begrenzt auf etwa 2 Meter pro Sekunde.

Analog dazu kann mittels pw-Doppler der pulmonalvenöse Fluss der rechten oberen Pulmonalvene im apikalen 4-Kammerblick dargestellt werden: gesunde Erwachsene zeigen während der Kammer systole einen prominenten Fluss (S) bei niedrigerem diastolischen Fluss (D), so dass ein S/D Quotient  $>1$  resultiert. Bei Patienten mit erhöhtem linksventrikulären Füllungsdruck, erniedrigter atrioventrikulärer Compliance oder signifikanter Mitralsuffizienz wird der S/D Quotient  $<1$ . Dieses Muster zusammen mit einem verstärkten atrialen Rückfluss in die Lungenvene ermöglicht eine Unterscheidung zwischen pseudonormalem (s.u.) und normalem transmitralen Doppler-Fluss (Abb. 18).

Die myokardiale Bewegung während der Diastole ist dem Blutfluss entgegengesetzt und kann mittels Tissue-pw-Doppler (TDI) gemessen werden. Dabei ist eine Kurve mit drei Peaks zu verzeichnen. S' tritt während der Systole auf, also der Bewegung der Herzbasis in Richtung Herzspitze. Die Diastole verläuft wie oben beschrieben zweiphasig, mit einem frühdiaastolischen Peak (E') während der passiven Füllungsphase und einem spätdiaastolischen Peak (A') in der aktiven Füllungsphase während der Kontraktion der Atrien (82). Tissue-Velocity wird in cm/s angegeben. Eine Bewegung in Richtung Ultraschallsonde wird als positive, eine entgegengesetzte Bewegung als

negative Geschwindigkeit detektiert. Die TVI-Kurve ergibt sich direkt aus den Dopplerdaten.

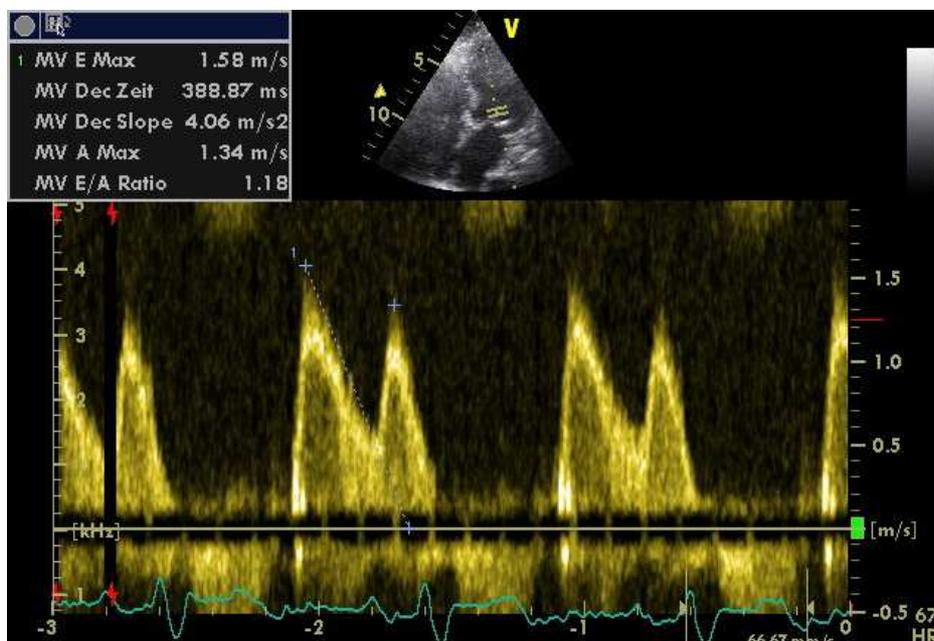
Mittels Tissue-Doppler können somit die myokardialen Geschwindigkeiten E', A' sowie S' im Bereich des septalen und lateralen Mitralklappenringes bestimmt werden. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, neben dem Quotienten VE/VA auch E/E' zu ermitteln. Letzterer beschreibt das frühdiastolische Blutvolumen in Bezug zur Relaxation des Myokards und ist wichtig für die Kalkulation des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (75). Der Vorteil der Tissue-Doppler-Messung gegenüber den anderen Verfahren besteht in ihrer relativen Vorlastunabhängigkeit. Die endgültige Beurteilung der diastolischen Funktion sollte jedoch letztlich anhand der Kombination der genannten echokardiographischen Verfahren erfolgen (Abb. 19). Altersabhängige Normwerte der genannten Parameter sind in Abb. 16 dargestellt (75).

Messwert	Alter (Jahre)			
	16–20	21–40	41–60	>60
IVRT [ms]	50 ± 9(32–68)	67 ± 8(51–83)	74 ± 7(60–88)	87 ± 7(73–101)
VE/VA Ratio	1.88 ± 0.45(0.98–2.78)	1.53 ± 0.40(0.73–2.33)	1.28 ± 0.25(0.78–1.78)	0.96 ± 0.18(0.6–1.32)
DT [ms]	142 ± 19(104–180)	166 ± 14(138–194)	181 ± 19(143–219)	200 ± 29(142–258)
A Dauer (ms)	113 ± 17(79–147)	127 ± 13(101–153)	133 ± 13(107–159)	138 ± 19(100–176)
PV S/D Ratio	0.82 ± 0.18(0.46–1.18)	0.98 ± 0.32(0.34–1.62)	1.21 ± 0.2(0.81–1.61)	1.39 ± 0.47(0.45–2.33)
PV Ar [cm/s]	16 ± 10(1–36)	21 ± 8(5–37)	23 ± 3(17–29)	25 ± 9(11–39)
PV Ar Dauer [ms]	66 ± 39(1–144)	96 ± 33(30–162)	112 ± 15(82–142)	113 ± 30(53–173)
Septal E' [cm/s]	14.9 ± 2.4(10.1–19.7)	15.5 ± 2.7(10.1–20.9)	12.2 ± 2.3(7.6–16.8)	10.4 ± 2.1(6.2–14.6)
Septal E'/A' Ratio	2.4*	1.6 ± 0.5(0.6–2.6)	1.1 ± 0.3(0.5–1.7)	0.85 ± 0.2(0.45–1.25)
Lateral E' [cm/s]	20.6 ± 3.8(13–28.2)	19.8 ± 2.9(14–25.6)	16.1 ± 2.3(11.5–20.7)	12.9 ± 3.5(5.9–19.9)
Lateral E'/A' Ratio	3.1*	1.9 ± 0.6(0.7–3.1)	1.5 ± 0.5(0.5–2.5)	0.9 ± 0.4(0.1–1.7)

Abb. 16: Normwerte der dopplerechokardiographisch ermittelten diastolischen Parameter (75)

Patienten mit koronarer Herzkrankheit (76), fortgeschrittenem Alter (77) oder arterieller Hypertension (78) zeigen das typische Bild der verzögerten Relaxation, mit verlängerter IVRT und DT und erniedrigter VE in der frühen Füllungsphase. Andere Faktoren, wie

atriale und ventrikuläre Compliance, Inertance der Mitralklappen und steigender linksatrialer Druck, können dieses typische Bild verändern, so dass eine Interpretation schwierig ist. Steigender Füllungsdruck des linken Ventrikels verkürzt die IVRT, erhöht VE, verkürzt die DT und erniedrigt die VA in der atrialen Füllungsphase, so dass trotz fortschreitender diastolischer Funktionsstörung das Bild einer „Pseudonormalisierung“ entsteht. Verschlechtert sich die diastolische Funktion weiter, kommt es zu einer abnormen Erhöhung des VE/VA-Quotienten und der steigende linksatriale Druck führt zu einer abnorm kurzen IVRT oder zum Bild einer restriktiven Funktionsstörung mit abnorm kurzer IVRT und sehr geringer VA (Abb. 18). In Abb. 17 ist die Bestimmung von VE und VA transmitral im apikalen 4-Kammerblick mittels pw-Doppler dargestellt.



**Abb. 17:** Bestimmung von VE und VA transmitral im apikalen 4-Kammerblick mittels pw-Doppler

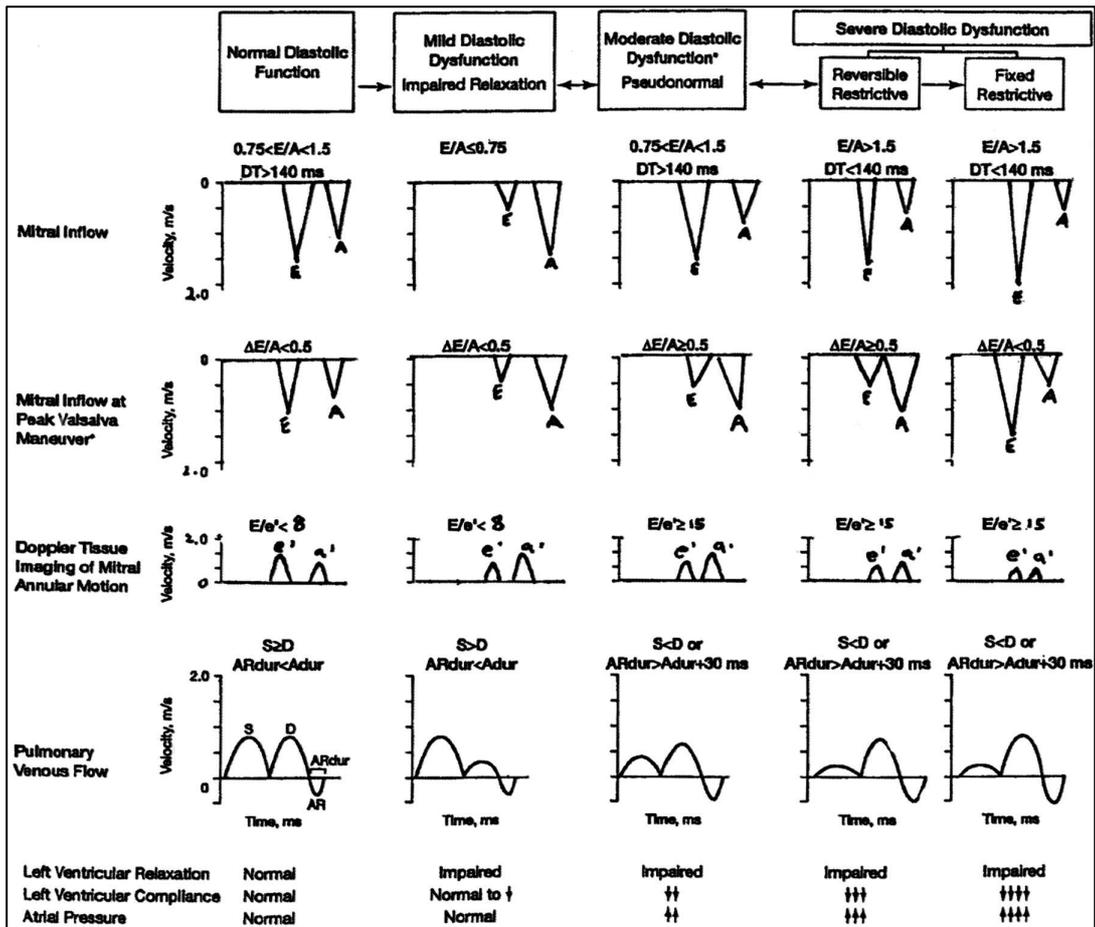


Abb.18: Doppler Kriterien zur Klassifikation der diastolischen Funktion (79)

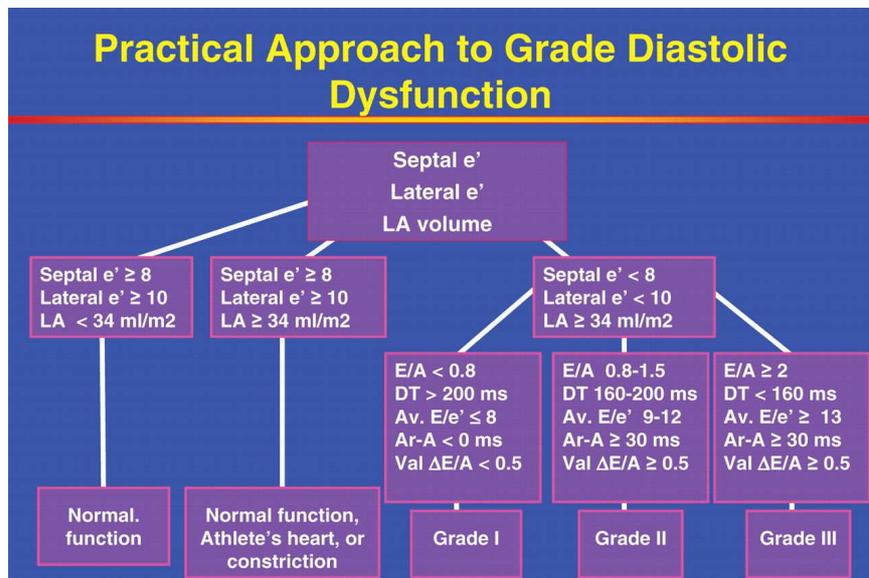


Abb. 19: Beurteilung der diastolischen Funktion anhand dopplerechokardiographischer Parameter (75)

### **1.6. Fragestellung und Ziel der Studie**

Der perkutane Aortenklappenersatz (TAVI) führt durch Reduktion der linksventrikulären Nachlast unmittelbar zu einer akuten Abnahme der linksventrikulären Druckbelastung. Im Rahmen dieser Studie soll untersucht werden, inwieweit diese postinterventionellen linksventrikulären Belastungsbedingungen einen Einfluss auf die regionale myokardiale Funktion haben. Hierzu wird der echokardiographische Parameter 2D-Strain verwendet. Dieser gilt als Maß der regionalen myokardialen Verformung, welche anhand von 2D-echokardiographischen Bildsequenzen berechnet werden kann (Kapitel 1.5.3.).

Darüber hinaus werden prä- und postinterventionell weitere echokardiographische Funktionsparameter erhoben, die die myokardiale Funktion in Abhängigkeit von den hämodynamischen Veränderungen widerspiegeln. Dazu gehören die LVEF, die diastolischen Funktionsparameter VE, E', IVRT und DT sowie das enddiastolische und endsystolische Volumen des linken Ventrikels. Des Weiteren wird die Beeinflussung der NT-proBNP-Spiegel durch die akute Nachlastsenkung überprüft. Die Veränderungen dieser etablierten Parameter innerhalb des Untersuchungszeitraumes sollen mit den Daten der 2D-Strain-Messung verglichen werden, um die Aussagekraft des neuen echokardiographischen Parameters 2D-Strain herauszuarbeiten. Zudem wird die Methode TAVI bzgl. der Durchführbarkeit und Komplikationsrate betrachtet.

---

## **2. Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv**

Entsprechend den etablierten Einschlusskriterien wurden insgesamt 30 konsekutive Patienten (11 weiblich, 19 männlich) in die monozentrische, prospektive, nicht verblindete Studie eingeschlossen. Die Einschlusskriterien waren:

1. hochgradige symptomatische Aortenklappenstenose
2. erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion (LVEF $\geq$ 40%)
3. transfemorale Klappenimplantation.

Nach umfangreicher invasiver (Rechts-Linksherzkatheter, Angiographie) und nicht-invasiver Diagnostik (Echokardiographie, Duplexsonographie, Computertomographie) sowie Bestimmung des EuroSCORE und der Laborwerte, wurde die Indikation zur TAVI gestellt. Diese erfolgte elektiv im Universitätsklinikum Charité Campus Mitte.

### **2.2. Zeitpunkte der Untersuchung**

Die Parameter, die in die Auswertung einfließen, wurden präinterventionell im Rahmen der Evaluation zur elektiven Klappenimplantation sowie im Mittel 7 Tage nach Implantation (Maximum 14 Tage, Minimum 5 Tage) erhoben. Unterschiede des postinterventionellen Untersuchungszeitpunktes resultierten zum einen aus einem verlängerten intensivstationären Aufenthalt, zum anderen aus der frühzeitigen Entlassung der Patienten, 5 Tage nach Intervention, bei unkompliziertem Verlauf.

### **2.3. Erhobene Parameter**

Bei allen Patienten wurden jeweils vor und nach TAVI u.a. folgende Parameter erhoben, die in die Auswertung einfließen:

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) [%]
- Maximaler und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe [mmHg]
- Diastolische Funktionsparameter (E/E', isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) [ms], VE über der Mitralklappe [m/s], Dezelerationszeit (DT) [ms])
- Longitudinaler, radialer und zirkumferentieller 2D-Strain [%] und Strain-Rate [s<sup>-1</sup>]
- Endsystolisches (LVESV) und enddiastolisches linksventrikuläres Volumen (LVEDV) [ml]
- NT-proBNP [ng/l]

### **2.3.1. Biomarker**

Die NT-proBNP-Level [ng/l] im Plasma wurden im Rahmen der Evaluation präinterventionell sowie 1 Woche postinterventionell im Rahmen des Patienten-Monitorings bestimmt (Kapitel 1.1.2.). Hierzu wurde Blut aus einer Kubitalvene entnommen. Die Untersuchung erfolgte im Zentrum für Labormedizin des Universitätsklinikums Charité. Verwendet wurde der proBNP II Test der Firma Roche, ein immunologischer In-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung von N-terminalem pro B-Typ natriuretischem Peptid in Humanserum und –plasma. Der Test enthält zwei monoklonale Antikörper, die Epitope im N-terminalen Teil (1-76) des proBNP (1-108) erkennen. Der Referenzbereich zum Ausschluss einer chronischen Herzinsuffizienz bei ambulanten Patienten mit Dyspnoe wird mit < 125 pg/ml angegeben.

### **2.3.2. Echokardiographische Parameter**

Die transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen erfolgten in Linksseitenlage des Patienten mit dem Ultraschallgerät Vivid 7 der Firma *GE-Healthcare* (Horton, Norwegen, Schallkopf M3S 1.5-4.0 Mhz Transducer). Die Bildrate lag für die 2D-Echokardiographie zwischen 40 und 80 Bildern/s. Bei allen Patienten wurde während der Untersuchung ein 3-Kanal-EKG abgeleitet. Die echokardiographischen Schnittbilder wurden als endlos *Cine-Loop* über Netzwerk digital (DICOM-Format) auf einem internen Server gespeichert. Die Auswertung der Schnittbilder für die 2D-strain-Analyse fand mit Hilfe der EchoPAC-PC™ Software der Firma GE Healthcare (Horton, Norwegen) zu einem späteren Zeitpunkt statt.

Bei jeder Untersuchung wurden folgende 2 – dimensionale Schnittbilder angefertigt:

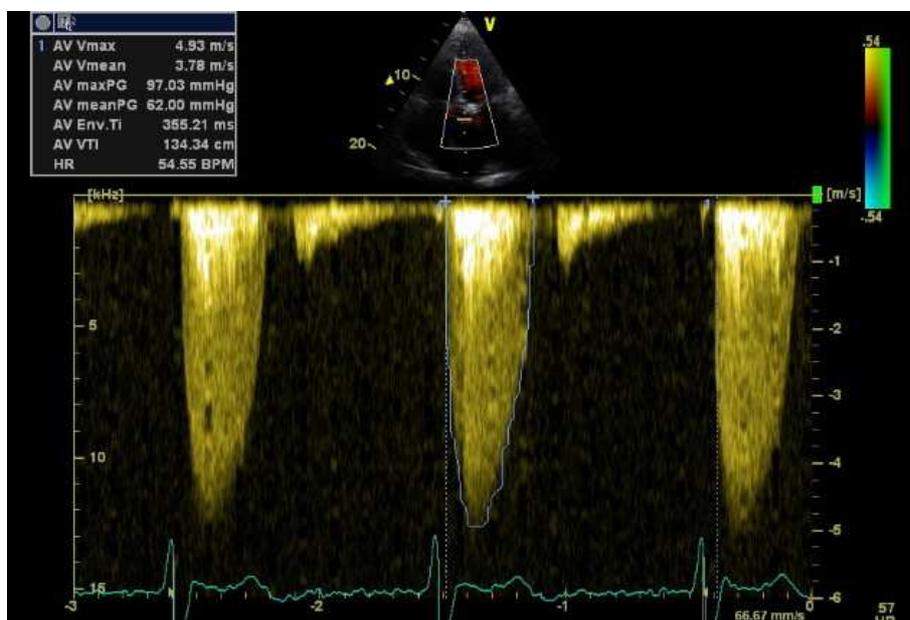
- lange Achse links-parasternal
- kurze Achse links-parasternal in Höhe der Mitralklappe
- kurze Achse links-parasternal in Höhe der Papillarmuskeln
- hohe kurze Achse links-parasternal in Höhe der Aortenklappe
- apikaler 5-Kammerblick
- apikaler 4- Kammerblick
- apikaler 3-Kammerblick
- apikaler 2-Kammerblick

Die bei allen Patienten erhobenen echokardiographischen Parameter sind in Tab. 5 aufgeführt.

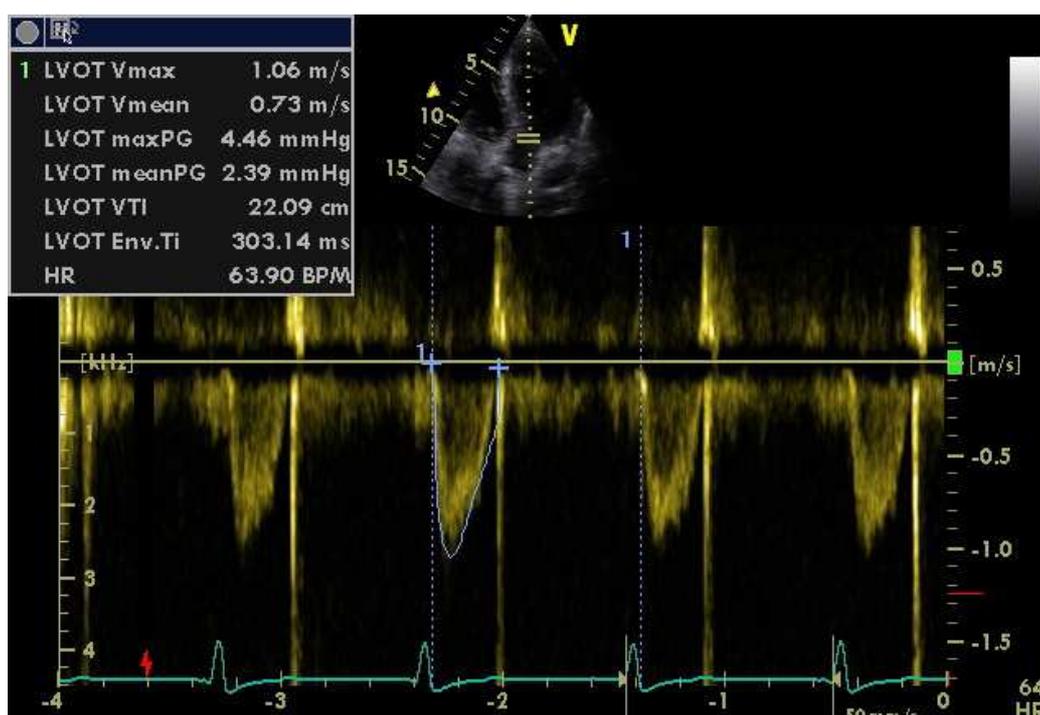
Tab. 5: Echokardiographische Parameter		
Schnittbild	Parameter	Zeitpunkt
lange Achse links-parasternal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LV-Diameter, FS - im M-Mode</li> <li>- LVOT-Diameter 2D-Bild</li> <li>- Aortenklappenring M-Mode</li> <li>- LA-Diameter im M-Mode</li> <li>- CFM Aorten- und Mitralklappe</li> </ul>	Präinterventionell Postinterventionell
kurze Achse links-parasternal	- <b>2D-Strain und Strain-Rate (zirkumferentiell und radial)</b>	Präinterventionell Postinterventionell
hohe kurze Achse links-parasternal in Höhe der Aortenklappe	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RVOT-Diameter</li> <li>- CFM Aorten- Pulmonal- und Trikuspidalklappe</li> <li>- v max Pulmonalklappe cw-Doppler</li> <li>- Pmean RVOT pw-Doppler</li> </ul>	Präinterventionell Postinterventionell
apikaler 4- Kammerblick	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CFM Mitral- und Trikuspidalklappe</li> <li>- Vmax Trikuspidalklappe</li> <li>- max. systol. PAP</li> <li>- <b>LVEF nach Simpson</b></li> <li>- <b>LVESV und LVEDV</b></li> <li>- TDI</li> <li>- <b>VE, VA, DT, VE/VA transmitral pw-Doppler</b></li> <li>- <b>E', A', S', IVRT septal und lateral TDI - pw-Doppler</b></li> <li>- <b>E/E'</b></li> <li>- IVRT-RV, TDI-pw-Doppler</li> <li>- TAPSE</li> <li>- RVEF visuell</li> <li>- Pmax, Pmean diastolisch Mitralklappe cw-Doppler</li> <li>- Regurgitationsvolumen und ERO Mitralklappe cw-Doppler</li> <li>- PISA-Radius Mitralklappe CFM</li> <li>- <b>2D-Strain und Strain-Rate</b></li> </ul>	Präinterventionell Postinterventionell
apikaler 5-Kammerblick	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CFM Aortenklappe</li> <li>- <b>Vmax, Pmax, Pmean Aortenklappe cw- Doppler</b></li> <li>- Pmean LVOT pw-Doppler</li> <li>- <b>AVA nach Kontinuitätsmethode</b></li> <li>- <b>2D-Strain und Strain-Rate</b></li> </ul>	Präinterventionell Postinterventionell
apikaler 3-Kammerblick	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CFM Aorten- und Mitralklappe</li> <li>- TDI</li> <li>- <b>2D-Strain und Strain-Rate</b></li> </ul>	Präinterventionell Postinterventionell
apikaler 2-Kammerblick	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CFM Mitralklappe</li> <li>- <b>2D-Strain und Strain-Rate</b></li> <li>- <b>LVEF nach Simpson</b></li> </ul>	Präinterventionell Postinterventionell
TEE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CFM Aorten-, Mitral, Trikuspidal- und Pulmonalklappe</li> <li>- Aortenklappenring-Diameter</li> <li>- LVOT-Diameter</li> <li>- Aortenklappenbulbus-Diameter</li> <li>- Sinutubulärer Übergang-Diameter</li> <li>- Aorta ascendens-Diameter</li> <li>- Aorta descendens-Diameter</li> <li>- AVA planimetrisch</li> </ul>	Präinterventionell

### 2.3.2.1. Quantifizierung der Aortenklappenstenose

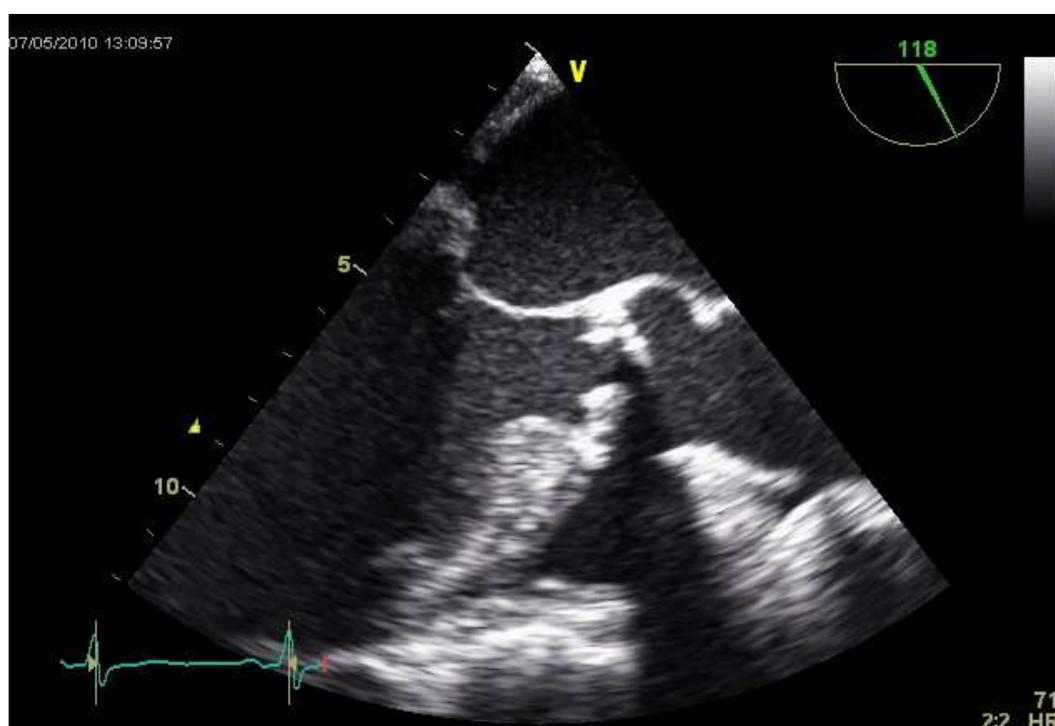
Die Quantifizierung der AVA erfolgte präinterventionell zum einen planimetrisch mittels TEE sowie mit Hilfe der Kontinuitätsmethode (Kapitel 1.1.1.) in der transthorakalen Echokardiographie (Abb. 20-24). Postinterventionell wurde darauf verzichtet, da die Bestimmung der Öffnungsfläche mittels Kontinuitätsmethode aufgrund der Prothesenkonstruktion störanfällig war (ungenau Bestimmung des LVOT) und entsprechende Abweichungen zeigte. Postinterventionell (Kapitel 2.2.) wurden daher lediglich  $V_{\max}$  sowie der maximale und der mittlere Druckgradient mittels cw-Doppler im apikalen 5-Kammerblick bestimmt.



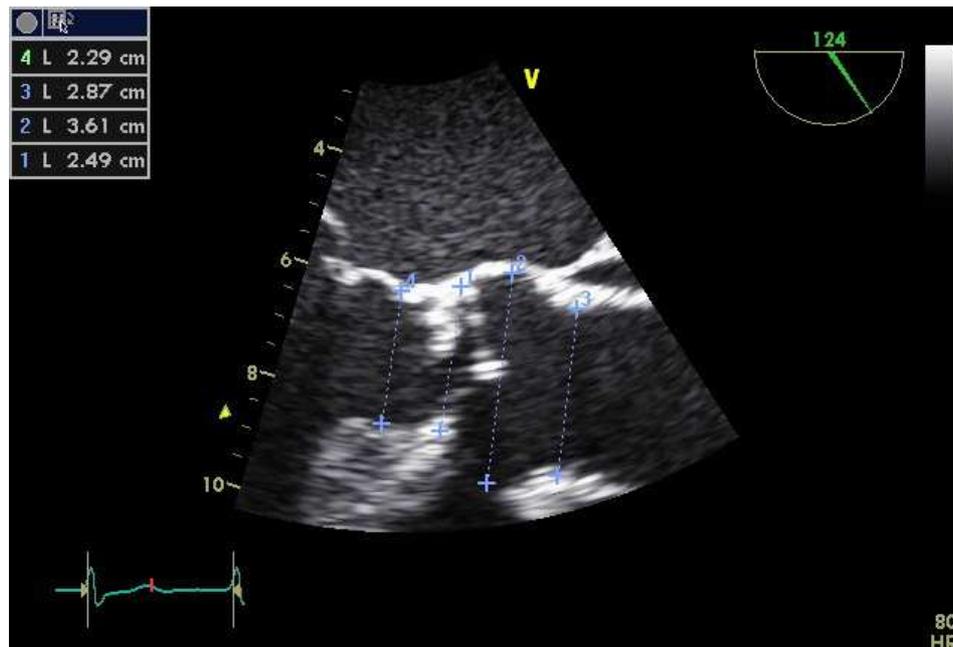
**Abb. 20:** Messung der  $V_{\max}$ , des maximalen und mittleren Druckgradienten mittels cw-Doppler über der Aortenklappe im Rahmen der Bestimmung der AVA mittels Kontinuitätsmethode



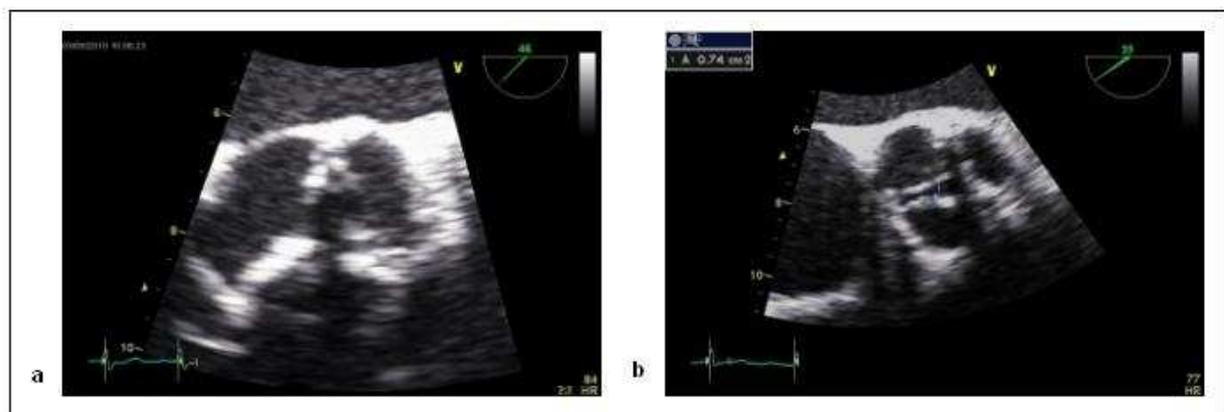
**Abb. 21:** Messung des Druckgradienten im LVOT mittels pw-Doppler im Rahmen der Bestimmung der AVA mittels Kontinuitätsmethode



**Abb. 22:** Darstellung einer verkalkten Aortenklappe in der TEE



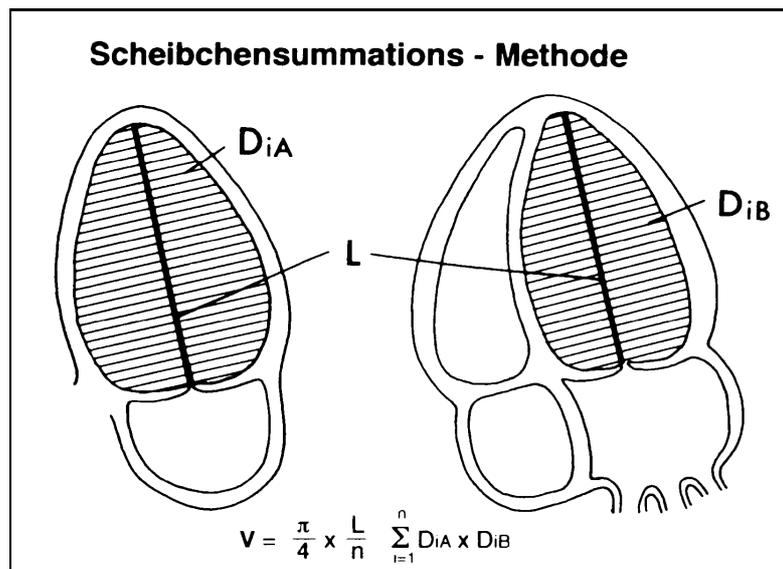
**Abb. 23:** Messung des Aortenklappenringes (1), des Aortenbulbus (2), des sinotubulären Überganges (3) und des LVOT (4) in der TEE vor interventionellem Aortenklappenersatz



**Abb. 24:** Darstellung der Aortenklappenöffnungsfläche (a) und Planimetrie der Öffnungsfläche (b) in der TEE

### 2.3.2.2. Ejektionsfraktion und linksventrikuläre Volumina

Präinterventionell sowie 1 Woche nach Implantation (Kapitel 2.2.) wurden bei jedem Patienten die LVEF sowie LVEDV und LVESV mit Hilfe der Scheibchensummationsmethode nach Simpson bestimmt (Abb. 25). Dabei wurden die enddiastolischen (erstes Bild nach Schluss der Mitralklappe) und die endsystolischen (letztes Bild vor Öffnung der Mitralklappe) Endokardgrenzen jeweils im apikalen 2- und 4-Kammerblick manuell markiert (Abb. 27, 28). Die Papillarmuskeln wurden dabei in das Cavum mit einbezogen.



**Abb. 25:** Schematische Darstellung der biplanen Scheibchensummationsmethode nach Simpson mit der Formel zur Berechnung der linksventrikulären Volumina (LVEDV und LVESV) (links: apikaler 2-Kammerblick, rechts: apikaler 4-Kammerblick)

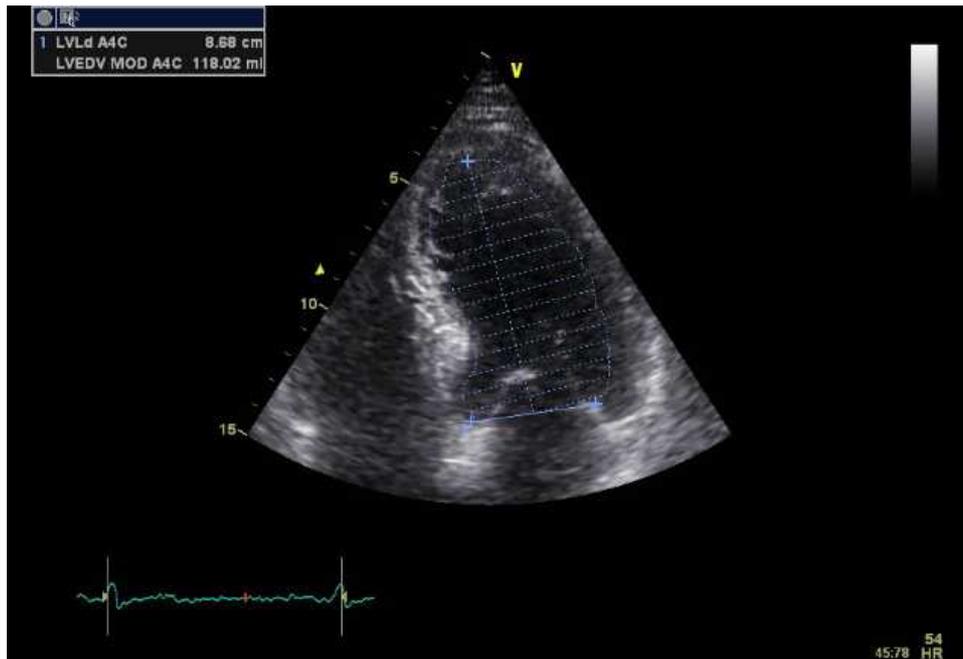
V = Volumen, DiA= Durchmesser des linken Ventrikels im apikalen 2-Kammerblick, DiB= Durchmesser des linken Ventrikels im apikalen 4-Kammerblick, L= Länge des linken Ventrikels, n= Anzahl der Scheibchen (74).

Die Ejektionsfraktion ist der relative Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Volumen (LVEDV) des linken Ventrikels. Das Schlagvolumen entspricht der Differenz zwischen enddiastolischem und endsystolischem Volumen (Abb. 26).

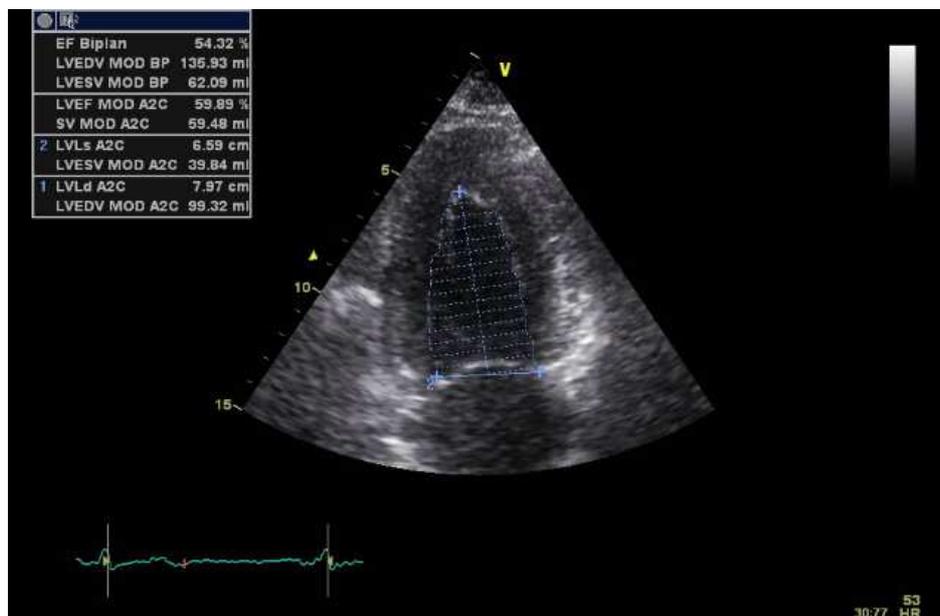
$$\text{LVEF} = \frac{\text{LVEDV} - \text{LVESV}}{\text{LVEDV}} \times 100\%$$

**Abb. 26:** Formel zur Berechnung der Ejektionsfraktion aus dem linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumen.

LVEF=Ejektionsfraktion, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVESV= linksventrikuläres endsystolisches Volumen.



**Abb. 27:** Darstellung des LVEDV im apikalen 4-Kammerblick zur Bestimmung der biplanen LVEF nach Simpson

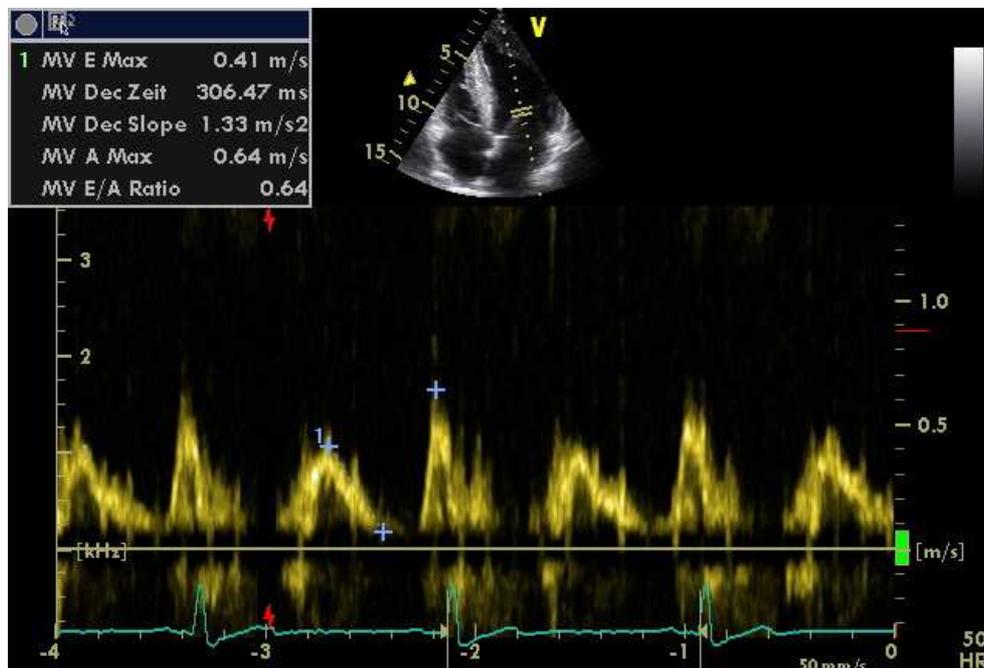


**Abb. 28:** Darstellung des LVESV im apikalen 2-Kammerblick zur Bestimmung der biplanen LVEF nach Simpson

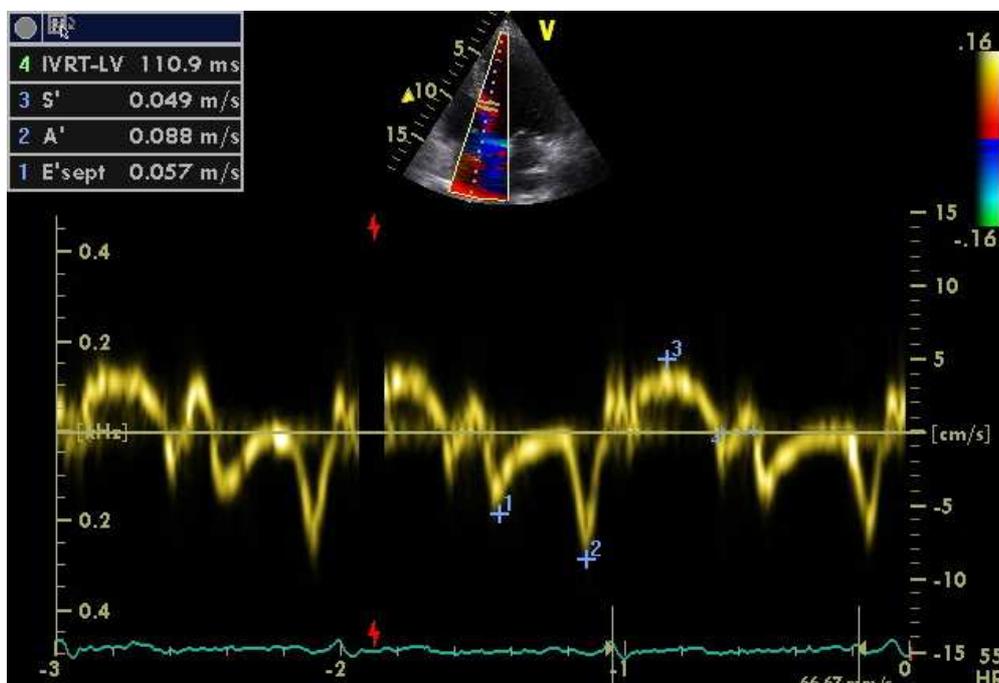
### 2.3.2.3. Diastolische Funktionsparameter

Bei allen Patienten wurde präinterventionell sowie in der postinterventionellen Kontrolle die diastolische linksventrikuläre Funktion (Kapitel 1.5.6.) untersucht. Es wurden jeweils

VE, VA und DT transmitral mittels pw-Doppler im apikalen 4-Kammerblick sowie E', A', S' und IVRT mittels Tissue-pw-Doppler septal und lateral auf Höhe des Mitralklappenringes im apikalen 4-Kammerblick bestimmt (Abb. 29, 30). In die Auswertung wurden die Messwerte von VE, E/E', DT und IVRT einbezogen.



**Abb. 29:** Bestimmung von VE und VA transmitral im apikalen 4-Kammerblick mittels pw-Doppler

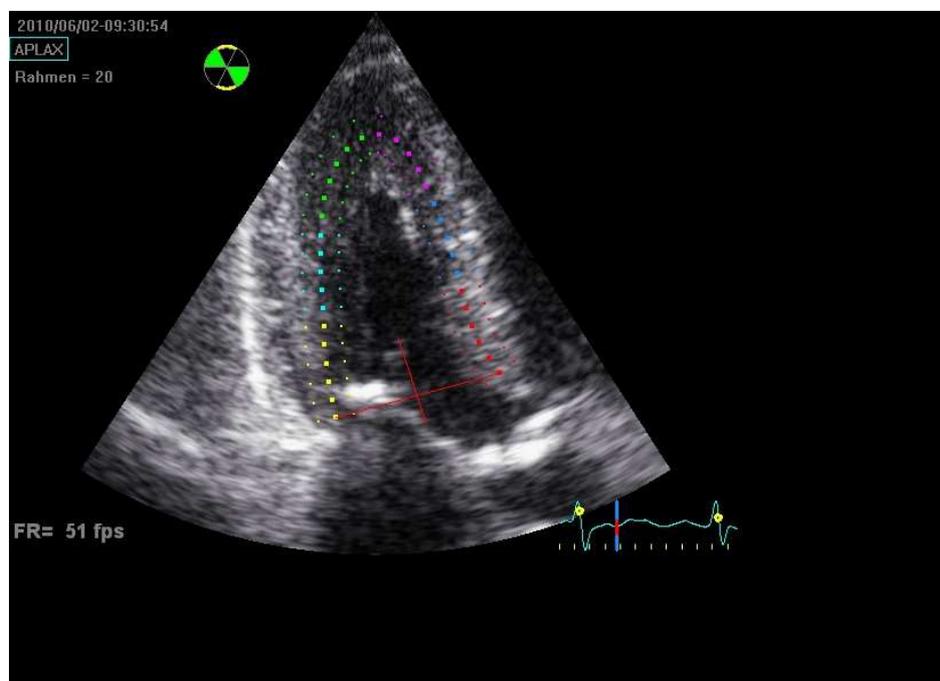


**Abb. 30:** Bestimmung von E', A', S' und IVRT mittels Tissue-pw-Doppler im apikalen 4-Kammerblick

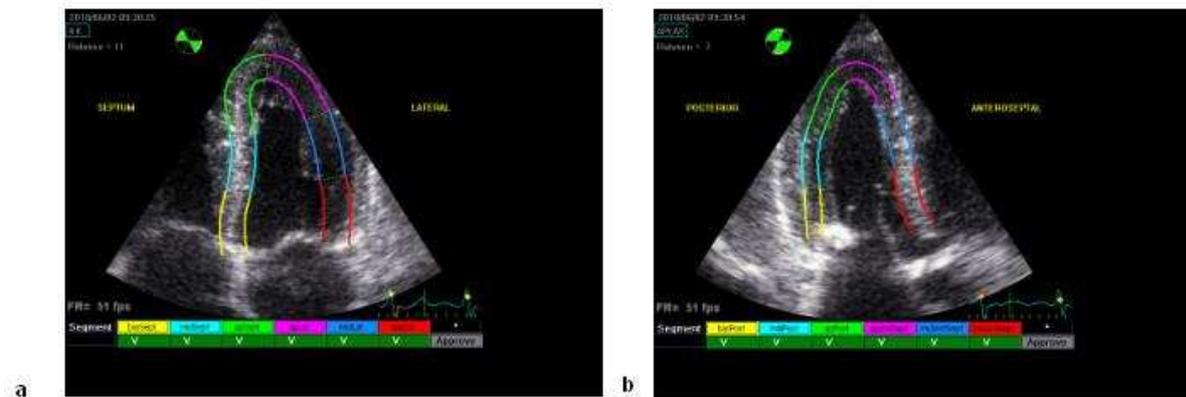
#### 2.3.2.4. 2D-Strain

Als weiteres Verfahren wurde die 2D-Strain-Analyse verwendet. Durch die Analyse der Grauwert 2D-Echobilder über den Verlauf eines Herzzyklus ist die Bestimmung eines regionalen Strain möglich. Dies wird als Speckle-Tracking bezeichnet (Kapitel 1.5.3.).

Für die Bestimmung wurden von jedem Patienten prä- und postinterventionell digitale Cine-Loops im apikalen 2-, 3- und 4-Kammerblick mit Hilfe der EchoPAC-PC™ Software der Firma GE Healthcare (Horton, Norwegen) ausgewertet. Die Frame-Rate betrug 50-70 Bilder/s. Zunächst wurden die Endokardgrenzen in allen Schnittebenen, im jeweiligen Bild mit der besten Abgrenzbarkeit, mit Punkten und schließlich mit einer Linie markiert. Anhand dieser Linie wird durch die Software automatisch eine U-förmige region of interest (ROI) definiert, die die basalen, medialen und apikalen Segmente der zwei gegenüberliegenden Ventrikelseiten umfasst (Abb. 31, 32). Diese werden für die Auswertung in schmale rechteckige Strukturen unterteilt (Speckles). Beim Tracking wird nun für jede dieser kleinen definierten Speckles die neue Lokalisation im nächsten Bild gesucht und anhand eines Algorithmus die Summe der absoluten Differenz ermittelt (88). Zudem wird automatisch die Strain-Rate angegeben. Wenn nötig, wurde die region of interest manuell korrigiert.

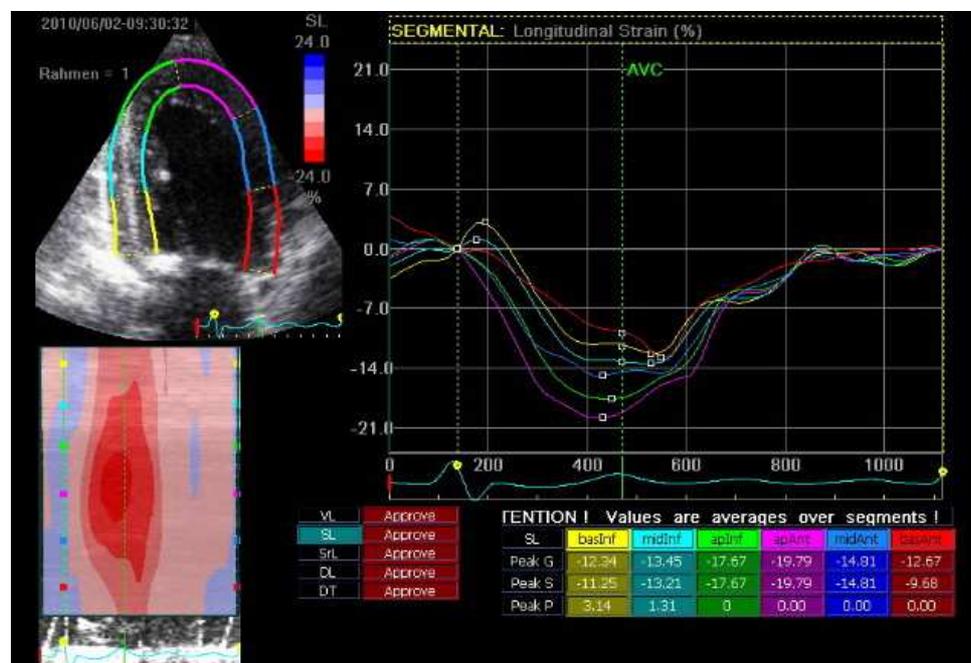


**Abb. 31:** Markierung der Endokardgrenze und Definition der U-förmigen ROI im Bereich der basalen, medialen und apikalen Segmente der gegenüberliegenden Ventrikelseiten

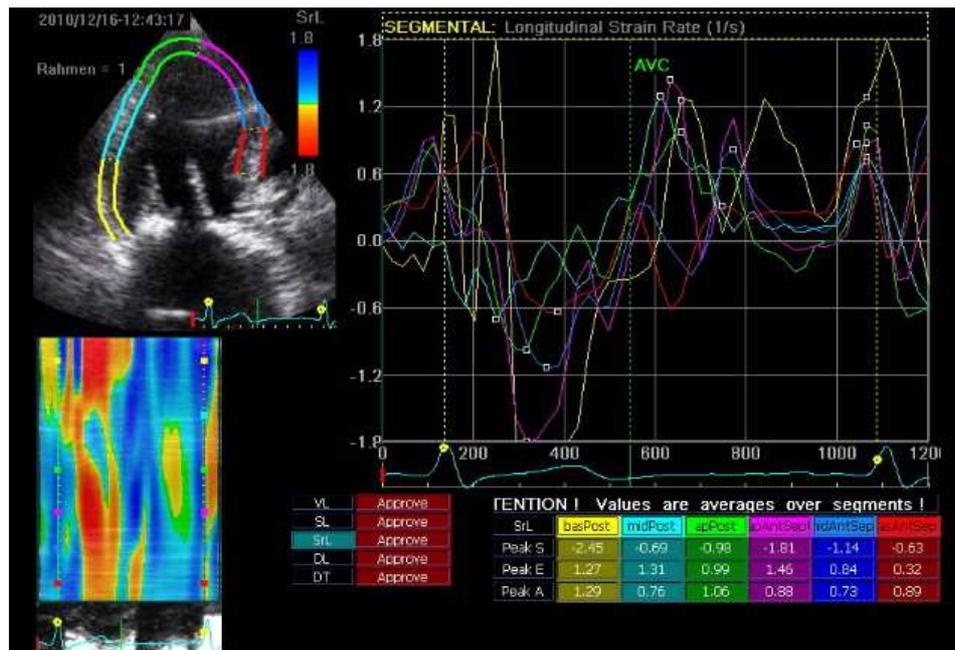


**Abb. 32:** Erkennung der U-förmigen ROI im apikalen 4-Kammerblick (a) und apikalen 3-Kammerblick (b)

Es wurden der lokale peak systolic longitudinal Strain (PSLS) in den betrachteten Segmenten sowie der longitudinal peak systolic Strain (LPSS) der 3 Schnittebenen, der Gesamt longitudinal Strain (GLPSS) und die jeweilige Strain Rate ermittelt. Die Kurven für die Messung des longitudinalen Strains und der Strain-Rate sind in Abb. 33 und 34 abgebildet.



**Abb. 33:** Messung des longitudinalen 2D-Strains im apikalen 2-Kammerblick



**Abb. 34:** Messung der longitudinalen Strain-Rate im apikalen 3-Kammerblick

Da drei Schnittebenen (apikaler 2-, 3- und 4-Kammerblick) in die Auswertung eingingen, in jeder Schnittebene die beiden gegenüberliegenden Ventrikelseiten betrachtet wurden und diese wiederum in die drei Segmente basal, medial und apikal unterteilt werden, ergeben sich insgesamt 18 Segmente, die in die Auswertung für den longitudinalen 2D-Strain einbezogen wurden (Tab. 6).

Tab. 6: Schnittebenen und Segmente für 2D-Strain		
Schnittebene	Ventrikelseite	Segmente
Apikaler 2-Kammerblick	anterior	Anterior-basal
		Anterior-medial
		Anterior-apikal
	inferior	Inferior-basal
		Inferior-medial
		Inferior-apikal
Apikaler 3-Kammerblick	anteroseptal	Anteroseptal-basal
		Anteroseptal-medial
		Anteroseptal-apikal
	posterior	Posterior-basal
		Posterior-medial
		Posterior-apikal
Apikaler 4-Kammerblick	septal	Septal-basal
		Septal-medial
		Septal-apikal
	lateral	Lateral-basal
		Lateral-medial
		Lateral-apikal
Kurze Achse links-parasternal	Anterior, inferior, anteroseptal, posterior, septal, lateral	Jeweils basal

Der longitudinal peak systolic Strain (LPSS) für den 2-, 3- und 4-Kammerblick wurde als Mittelwert aus den jeweils sechs 2D-Strainwerten der entsprechenden Segmente errechnet. Der Mittelwert aus diesen wiederum ergibt schließlich den durchschnittlichen oder Gesamt longitudinal Strain (GLPSS) des linken Ventrikels (Tab. 7).

Tab. 7: Berechnung von longitudinal peak systolic Strain (LPSS) und Gesamt longitudinal peak systolic Strain (GLPSS)		
Segmente	LPSS	GLPSS
Anterior-basal	Mittelwert der 2D-Strain-Werte = LPSS- 2-Kammerblick	Mittelwert [LPSS- 2- Kammerblick, LPSS- 3- Kammerblick und LPSS- 4- Kammerblick] = GLPSS
Anterior-medial		
Anterior-apikal		
Inferior-basal		
Inferior-medial		
Inferior-apikal		
Anteroseptal-basal	Mittelwert der 2D-Strain-Werte = LPSS- 3-Kammerblick	
Anteroseptal-medial		
Anteroseptal-apikal		
Posterior-basal		
Posterior-medial		
Posterior-apikal		
Septal-basal	Mittelwert der 2D-Strain-Werte = LPSS- 4-Kammerblick	
Septal-medial		
Septal-apikal		
Lateral-basal		
Lateral-medial		
Lateral-apikal		

Zirkumferentieller und radialer 2D-Strain und Strain-Rate wurden in den basalen Segmenten anterior, inferior, anteroseptal, posterior, septal und lateral in der kurzen Achse links-parasternal ermittelt (Abb. 35). Entsprechend dem Vorgehen bei der Bestimmung des GLPSS wurde aus den jeweiligen Messwerten der Mittelwert als zirkumferentieller (ZS) bzw. radialer (RS) 2D-Strain errechnet.

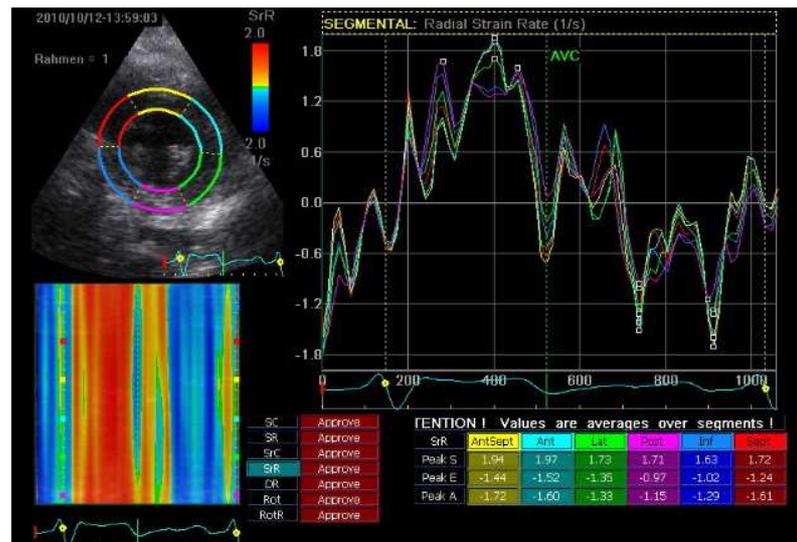


Abb. 35: Messung der radialen Strain-Rate in der kurzen Achse parasternal

#### 2.4. Statistische Auswertung der erhobenen Parameter

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS™ für Windows (Version 13.0, Copyright © SPSS Inc. 1998-2001 und Equiv Test 2.0 (Copyright © Statistical Solutions Ltd.) durchgeführt. Die Messdaten wurden zunächst in eine Excel-Tabelle eingegeben und anschließend in eine SPSS-Tabelle importiert. Für die Analyse der Messergebnisse wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Dabei handelt es sich um einen nicht-parametrischen statistischen Test, der die Gleichheit zentraler Tendenzen zweier gepaarter Stichproben überprüft. Man betrachtet dabei jeweils die Richtung (Vorzeichen) und die Größe (Betrag) des jeweiligen Messwertunterschieds. Die Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Eine statistische Signifikanz liegt bei einem p-Wert  $< 0,05$  vor.

#### 2.5. Inter- und Intraobserver-Variabilität

Die Interobserver-Variabilität ist ein Maß für die Abhängigkeit eines Untersuchungsverfahrens von der untersuchenden Person. Je größer die Variabilität, desto stärker sind die Abweichungen der Ergebnisse des Untersuchungsverfahrens zwischen den einzelnen Untersuchern.

Für die Berechnung der Interobserver-Variabilität bezogen auf die echokardiographische Methode 2D-Strain, wurden in dem Echokardiographie-Labor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, der longitudinale 2D-Strain (18 Ventrikelsegmente) sowie

der radiale 2D-Strain (6 Ventrikelsegmente) von fünf Probanden durch drei Untersucher ermittelt.

Dabei wurde zunächst der Mittelwert aus den drei Ergebnissen (der drei Untersucher) für das jeweilige Ventrikelsegment berechnet und anschließend die Abweichung der jeweiligen Messergebnisse der einzelnen Untersucher von diesem Mittelwert bestimmt. Aus diesen Abweichungen wurde wiederum der Mittelwert und somit die mittlere Abweichung berechnet.

Betrachtet wurden bei der Bestimmung des longitudinalen 2D-Strains 90 Ventrikelsegmente, von denen 82 in die Auswertung eingingen, bei der Bestimmung des radialen Strains 30 Segmente, von denen 28 in die Auswertung einbezogen wurden. Segmente mit schlechter Konturerkennung wurden ausgeschlossen.

Für die Berechnung der Interobserver-Variabilität wurde schließlich der Mittelwert aus allen Mittelwerten der einzelnen Segmente (longitudinaler und radialer 2D-Strain getrennt) sowie der Mittelwert der mittleren Abweichung bestimmt. Die Interobserver-Variabilität wurde als Prozent der mittleren Abweichung vom Mittelwert der Meßergebnisse für die Gesamtheit der betrachteten Segmente bzgl. longitudinalem und radialem 2D-Strain errechnet.

Die Intraobserver-Variabilität ist dagegen ein Maß für die Abhängigkeit eines Untersuchungsverfahrens von der momentanen Einschätzung durch den Untersucher. Dabei werden die Ergebnisse eines Untersuchungsverfahrens zu unterschiedlichen Zeitpunkten desselben Untersuchers betrachtet. Eine hohe Variabilität gibt dabei entsprechend starke Abweichungen zwischen den Ergebnissen an.

Für die Berechnung der Intraobserver-Variabilität wurden die Ergebnisse der Messung des longitudinalen und radialen 2D-Strains eines Untersuchers zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten betrachtet. Aus den Messwerten der einzelnen Segmente (longitudinaler und radialer 2D-Strain getrennt) wurde der Mittelwert errechnet und schließlich der Mittelwert von den beiden Untersuchungszeitpunkten bestimmt. Zudem wurde die Differenz der jeweiligen Messwerte (zwei Zeitpunkte) für die einzelnen Segmente bestimmt und daraus ein Mittelwert (mittlere Abweichung) errechnet. Die Intraobserver-Variabilität wurde als Prozent der mittleren Abweichung vom Mittelwert der Meßergebnisse für die Gesamtheit der betrachteten Segmente bzgl. longitudinalem und radialem 2D-Strain errechnet.

---

## 2. Ergebnisse

### 3.1. **Patientenkollektiv**

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektives (n=30) betrug 80,4 Jahre, der jüngste Patient war 64 Jahre alt, der älteste 92. Der EuroSCORE lag im Mittel bei 18,28 % (Minimum 2,4%, Maximum 45,7%). Bei 18 Patienten lag der EuroSCORE unter 20%, der perkutane Klappenersatz wurde jedoch aufgrund des dringenden Wunsches der Patienten und deren Ablehnung eines operativen Verfahrens durchgeführt.

Die AVA betrug durchschnittlich 0,73 m<sup>2</sup>, die AVA-I 0,41 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe lag im Mittel bei 46,8 mmHg. Die LVEF betrug durchschnittlich 57%. Bei 18 Patienten war eine koronare Herzerkrankung bekannt, wovon 3 Patienten bereits eine aortokoronare Bypass Operation erhielten. 93,3 % der Patienten hatten einen bekannten arteriellen Hypertonus. Zum Zeitpunkt der Intervention lagen die Blutdruckwerte dieser Patienten durch eine individuelle medikamentöse Therapie im normotensiven Bereich.

10 Patienten hatten einen bekannten Diabetes mellitus Typ II und 14 Patienten eine chronische Niereninsuffizienz. Bei 10 Patienten war eine periphere arterielle Verschlusskrankheit bekannt. Vier Patienten hatten anamnestisch bereits einen Stroke, ein Patient eine TIA (Transitorische ischämische Attacke) erlitten.

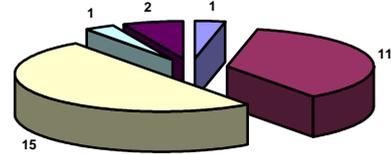
Die präinterventionell erhobenen Patientencharakteristika und Begleiterkrankungen sind in Tab. 8 dargestellt.

<b>Tab. 8: Präinterventionelle Patientencharakteristika</b>		
	<b>Anzahl Patienten (%)</b>	<b>Mittelwert (±Standardabweichung)</b>
Patienten gesamt	30 (100,0)	
Geschlecht: - männlich	11 (36,7)	
- weiblich	19 (63,3)	
Alter [Jahre]		80 (±7)
EuroSCORE [%]		18,2 (±11,9)
Body-Mass-Index (BMI) [kg/m <sup>2</sup> ]		26,2 (±5,5)
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) [ml/min]		61,3 (±29,7)
Ejektionsfraktion (LVEF) [%]		57 (±8)
Herzfrequenz (HR) [min <sup>-1</sup> ]		74 (±12)
Herzrhythmus: - Sinusrhythmus	20 (66,7)	
- Vorhofflimmern	10 (33,3)	
Herzschrittmacher	5 (16,7)	
Arterieller Hypertonus	28 (93,3)	
Blutdruck systolisch [mmHg]		143 (± 24)
Blutdruck diastolisch [mmHg]		64 (± 12)
Koronare Herzerkrankung (KHK)	18 (60,0)	
Koronare 1-Gefäßerkrankung	6 (20,0)	
Koronare 2-Gefäßerkrankung	7 (23,3)	
Koronare 3-Gefäßerkrankung	5 (16,7)	
Coronaraortale-Bypass-Operation (CABG)	3 (10,0)	
Diabetes mellitus Typ II	10 (33,3)	
Chronische Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min)	14 (46,6)	
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	10 (33,3)	
Pulmonale Hypertonie (mean PAP > 25 mmHg)	18 (60,0)	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	10 (33,3)	
Hyperlipoproteinämie	14 (46,7)	
Cerebrale Ischämie (Stroke)	4 (13,3)	
Transitorische ischämische Attacke (TIA)	1 (3,3)	
Aortenklappe: Öffnungsfläche [cm <sup>2</sup> ]		0,73 (±0,26)
Maximaler Druckgradient [mmHg]		80,6 (±29,8)
Mittlerer Druckgradient [mmHg]		46,8 (±17,2)
Öffnungsflächen-Index [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]		0,41 (±0,15)
NTproBNP [ng/l]		3905,4 (±1650,0)

### 3.2. Verwendete Klappentypen und Zugangsweg

Für die Intervention wurden bei den 30 untersuchten Patienten 5 Klappentypen verwendet, die in Tab.9 aufgeführt sind.

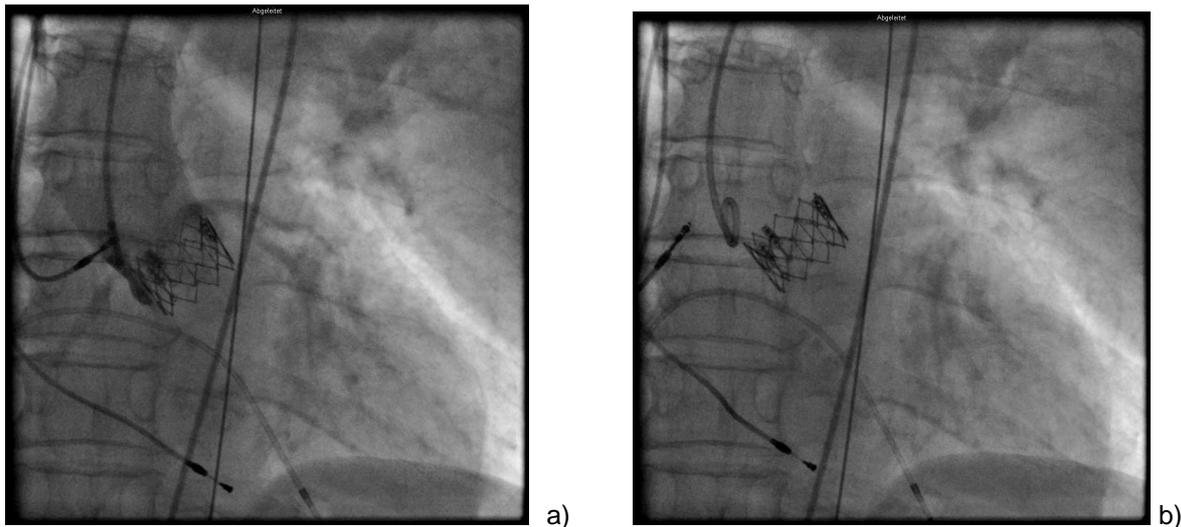
Tab.9: Verwendete Klappentypen	
Klappentyp	Anzahl Patienten (%)
CoreValve 29 mm	15 (50,0)
CoreValve 26 mm	11 (36,7)
CoreValve 23 mm	1 (3,3)
Edwards Sapien 23 mm	1 (3,3)
Edwards Sapien 26 mm	2 (6,7)



Alle Klappen wurden über einen transfemorale Zugangsweg implantiert (Kapitel 1.4.2., Abb. 36, 37).



**Abb. 36:** Implantierte CoreValve-Prothese



**Abb. 37:** Implantierte Edward Sapien-Prothese (a und b); in a) Darstellung der Aortographie zum Ausschluss einer Klappeninsuffizienz

### 3.3. Ergebnisse

In der Auswertung der Messergebnisse zeigten sich postinterventionell signifikante Zunahmen der VE ( $p=0,00$ ) und der  $E'$  ( $p=0,014$ ). Zudem kam es zu einer Abnahme der IVRT ( $p=0,005$ ). Erwartungsgemäß waren nach interventionellem Aortenklappenersatz auch der maximale und mittlere Druckgradient über der Aortenklappe signifikant regredient ( $p=0,000$ ). Die LVEF ( $p=0,116$ ) und die linksventrikulären Volumina (Vol. systol.  $p=0,880$ , Vol. diastol.  $p=0,063$ ) zeigten dagegen keine signifikanten Veränderungen. Eine Zusammenstellung der Messwerte als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ist in Tab. 10 aufgeführt.

<b>Tab.10: Zusammenfassung der Messergebnisse vor und nach transfemoralem Klappenersatz</b>			
<b>Parameter</b>	<b>Prä – TAVI</b> MW± Standardabweichung	<b>Post - TAVI</b> MW± Standardabweichung	<b>p-Wert</b>
<b>LVEF [%]</b>	57 ± 8	59 ± 8	0,116
<b>Vol. systol. [ml]</b>	36,38 ± 16,60	37,17 ± 16,5	0,812
<b>Vol. diastol. [ml]</b>	80,71 ± 28,84	87,71 ± 31,23	0,063
<b>Pmax [mmHg]</b>	80,66 ± 29,82	19,21 ± 11,89	0,000
<b>Pmean [mmHg]</b>	46,83 ± 17,23	10,43 ± 6,05	0,000
<b>Hf [min<sup>-1</sup>]</b>	74 ± 12	77 ± 14	0,578
<b>DT [ms]</b>	236,45 ± 71,00	224,86 ± 79,95	0,194
<b>VE [m/s]</b>	0,99 ± 0,34	1,25 ± 0,31	0,000
<b>IVRT [ms]</b>	92,88 ± 43,72	70,70 ± 33,59	0,005
<b>E' [cm/s]</b>	6,85 ± 2,49	8,07 ± 2,10	0,014
<b>E/E'</b>	15,57 ± 5,83	16,06 ± 5,15	0,387
<b>NT proBNP [pg/ml]</b>	3905,40 ± 1650,00	4286,70 ± 1917,00	0,943

### **3.3.1. Longitudinaler 2D-Strain und Strain-Rate**

Bei den 30 untersuchten Patienten wurden jeweils prä- und postinterventionell Untersuchungen bzgl. 2D-Strain durchgeführt. Dabei wurden die in Tab. 6 aufgeführten Segmente betrachtet, so dass insgesamt 1080 Segmente in die Auswertung für den Longitudinalen 2D-Strain eingingen. Die Qualität der Konturerkennung der region of interest wird durch eine Skala von 1 (optimale Erkennung) bis 3 (schlechte Erkennung) angezeigt. Es wurden nur die Segmente optimaler und guter Konturerkennung ausgewertet. Präinterventionell lagen 95,4% aller Segmente (515 von insgesamt 540 Segmenten) im auswertbaren Bereich, eine Woche nach Intervention 505 der insgesamt 540 Segmente (93,5%) (Tab. 11).

Präinterventionell ließen sich bei allen Patienten pathologische Strain-Werte nachweisen. Die Auswertung der Messergebnisse zeigte eine signifikante Verbesserung des LPSS in allen drei Schnittebenen (Tab. 12). Der GLPSS und die Strain-Rate im apikalen 2- und 4-Kammerblick sowie die durchschnittliche Longitudinal 2D-Strain-Rate zeigten ebenfalls eine signifikante Verbesserung (Tab. 13).

**Tab. 11: Anzahl der ausgewerteten Segmente mittels Longitudinal 2D-Strain vor und nach transfemoralem Klappenersatz**

Segmente	Anzahl prä (% von n)	Anzahl post (% von n)
Anterior-basal	28 (93,3)	27 (90)
Anterior-medial	26 (86,6)	22 (73,3)
Anterior-apikal	26 (86,6)	24 (80)
Inferior-basal	29 (96,6)	30 (100)
Inferior-medial	29 (96,6)	30 (100)
Inferior-apikal	26 (86,6)	26 (86,6)
Anteroseptal-basal	29 (96,6)	30 (100)
Anteroseptal-medial	28 (93,3)	29 (96,6)
Anteroseptal-apikal	29 (96,6)	29 (96,6)
Posterior-basal	29 (96,6)	29 (96,6)
Posterior-medial	30 (100)	29 (96,6)
Posterior-apikal	28 (93,3)	27 (90)
Septal-basal	30 (100)	30 (100)
Septal-medial	30 (100)	30 (100)
Septal-apikal	30 (100)	30 (100)
Lateral-basal	29 (96,6)	28 (93,3)
Lateral-medial	29 (96,6)	28 (93,3)
Lateral-apikal	30 (100)	27 (90)
<b>gesamt</b>	<b>515 (95,4)</b>	<b>505 (93,5)</b>

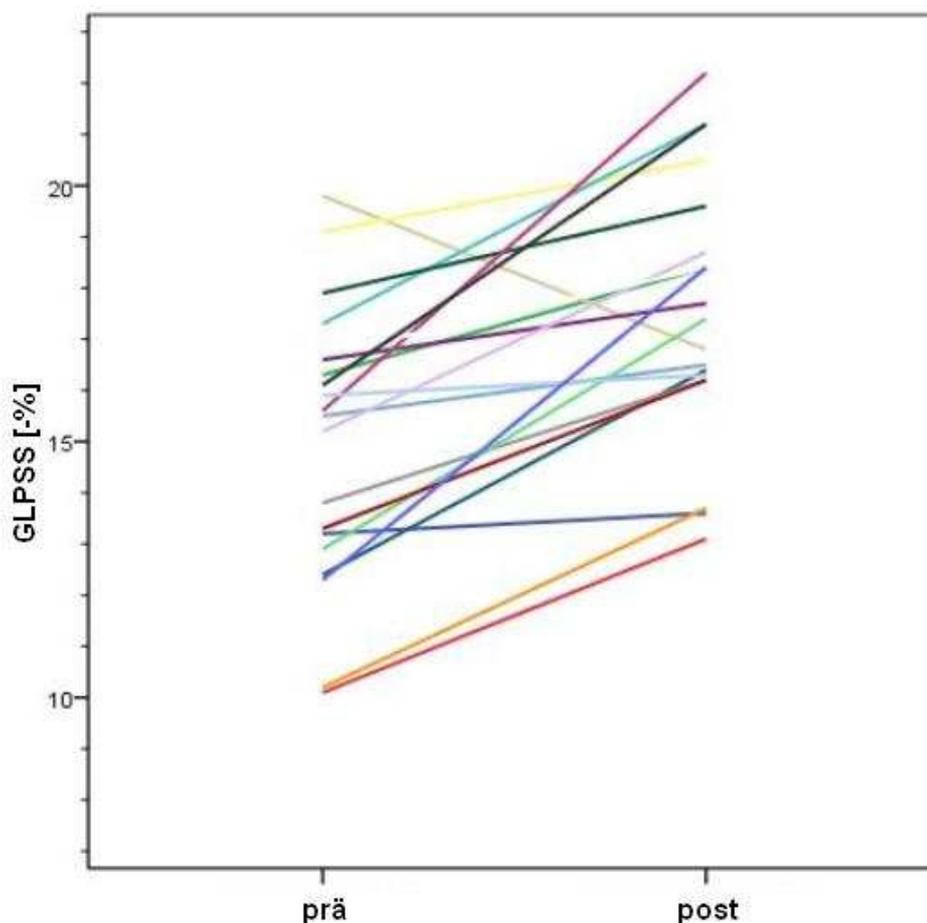
**Tab. 12: LPSS vor und nach transfemoralem Klappenersatz**

LPSS	Prä – TAVI MW [%] ± Standardabweichung	Post - TAVI MW [%] ± Standardabweichung	p-Wert
Apikaler 2-Kammerblick	-14,8 ± 3,6	-17,4 ± 3,8	0,004
Apikaler 3-Kammerblick	-14,7 ± 3,6	-16,9 ± 3,6	0,009
Apikaler 4-Kammerblick	-15,4 ± 3,4	-17,2 ± 3,1	0,003
GLPSS	-15,1 ± 3,0	-17,5 ± 2,4	0,000

**Tab. 13: Longitudinal 2D-Strain Rate vor und nach transfemoralem Klappenersatz**

LPSS-Rate	Prä – TAVI MW [s <sup>-1</sup> ] ± Standardabweichung	Post - TAVI MW [s <sup>-1</sup> ] ± Standardabweichung	p-Wert
Apikaler 2-Kammerblick	-1,01 ± 0,23	-1,15 ± 0,28	0,022
Apikaler 3-Kammerblick	-1,01 ± 0,23	-1,12 ± 0,34	0,071
Apikaler 4-Kammerblick	-1,00 ± 0,19	-1,15 ± 0,31	0,007
Average (Durchschnitt)	-1,01 ± 0,16	-1,15 ± 0,28	0,005

In Abb. 38 ist der Gesamt longitudinal peak systolic 2D-Strain (GLPSS) als Liniendiagramm von 20 Patienten dargestellt. Für die Darstellung wurden die Patienten ausgewählt, bei denen sowohl vor als auch nach der Intervention alle Segmente eine gute Konturerkennung aufwiesen und somit die Messwerte aller Segmente in die Bestimmung des LPSS und GLPSS einbezogen werden konnten. Deutlich erkennbar ist eine Zunahme des GLPSS bei 19 Patienten. Ein Patient zeigte dagegen eine Abnahme des GLPSS im Verlauf des Untersuchungszeitraumes. Dieser Patient wies postinterventionell eine Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern auf.

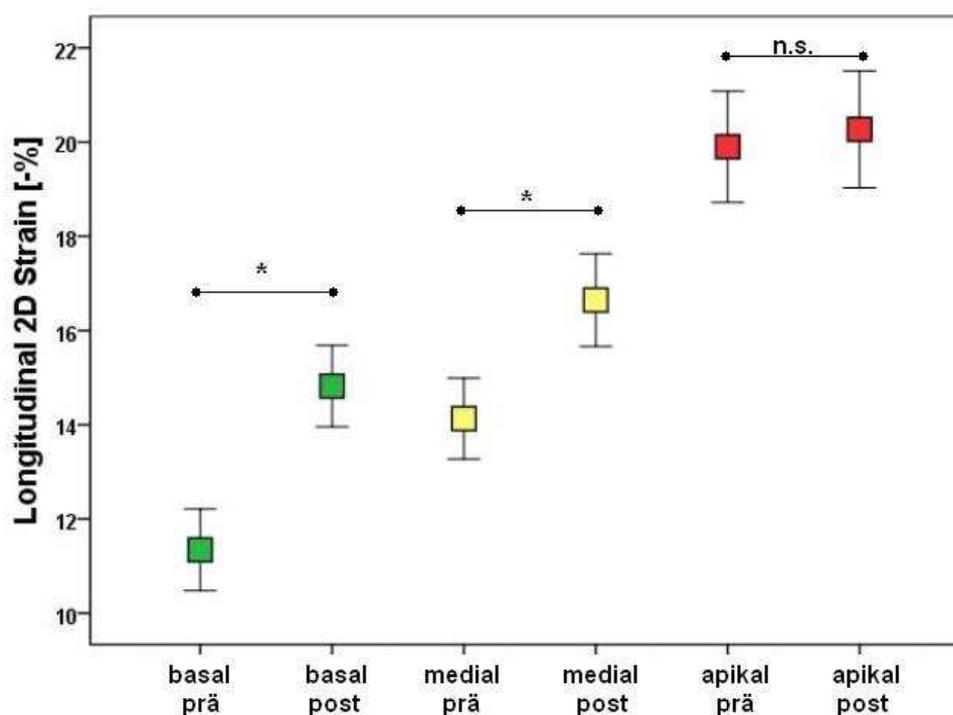


**Abb. 38:** Gesamt longitudinal peak systolic 2D-Strain (GLPSS) des linken Ventrikels vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz von 20 Patienten

Betrachtet man die basalen, medialen und apikalen Segmente des linken Ventrikels getrennt so ist zu erkennen, dass es postinterventionell vor allem im medialen und basalen Bereich des linken Ventrikels zu einer signifikanten ( $p=0,000$ ) Verbesserung der Verformung kommt (Tab. 14). Abb. 39 zeigt eine graphische Darstellung des

longitudinalen 2D-Strains der apikalen, medialen und basalen Segmente aller Patienten mit Abbildung des Mittelwertes und 95%-Konfidenzintervalls (Errorbars).

Tab. 14: Longitudinal 2D-Strain der basalen, medialen und apikalen Segmente vor und nach transfemoralem Klappenersatz			
Longitudinal 2D-Strain Segmente	Prä – TAVI MW ± Standardabweichung	Post - TAVI MW ± Standardabweichung	p-Wert
Basal [%]	-11,6 ± 5,2	-15,1 ± 5,5	0,000
Medial [%]	-13,9 ± 5,1	-16,7 ± 5,6	0,000
Apikal [%]	-19,2 ± 7,0	-20,0 ± 7,2	0,481



**Abb. 39:** Longitudinaler 2D-Strain der linksventrikulären basalen, medialen und apikalen Segmente vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz, Abbildung des Mittelwertes und 95%-Konfidenzintervalls (Errorbars)

### 3.3.2. Zirkumferentieller und radialer 2D-Strain und Strain-Rate

Die Gesamtzahl der auszuwertenden Segmente betrug 180 (sechs basale Segmente bei 30 Patienten). Präinterventionell zeigten jeweils 147 Segmente (81,6%) eine ausreichende Konturerkennung und konnten bzgl. RS und ZS ausgewertet werden.

Postinterventionell betrug die Anzahl der auswertbaren Segmente für den ZS 148 (82,2%), für den RS 153 (85%) (Tab. 15).

<b>Tab. 15: Anzahl der ausgewerteten Segmente mittels Zirkumferentieller (ZS) und Radialem (RS) 2D-Strain</b>				
Basale Segmente	ZS Anzahl Segmente (% von n)		RS Anzahl Segmente (% von n)	
	Prä	post	Prä	post
anterior	25 (83,3)	24 (80,0)	25 (83,3)	24 (80,0)
inferior	24 (80,0)	25 (83,3)	25 (83,3)	26 (86,6)
anteroseptal	25 (83,3)	26 (86,6)	25 (83,3)	26 (86,6)
posterior	25 (83,3)	25 (83,3)	25 (83,3)	26 (86,6)
septal	25 (83,3)	24 (80,0)	24 (80,0)	26 (86,6)
lateral	23 (76,6)	24 (80,0)	23 (76,6)	25 (83,3)
<b>gesamt</b>	<b>147 (81,6)</b>	<b>148 (82,2)</b>	<b>147 (81,6)</b>	<b>153 (85,0)</b>

RS und ZS zeigen postinterventionell keine signifikante Veränderung im Vergleich zur präinterventionellen Messung (Tab. 16). Dagegen kommt es sowohl radial ( $p=0,004$ ) als auch zirkumferentiell ( $p=0,031$ ) zu einer signifikanten Zunahme der Strain-Rate (Tab. 17).

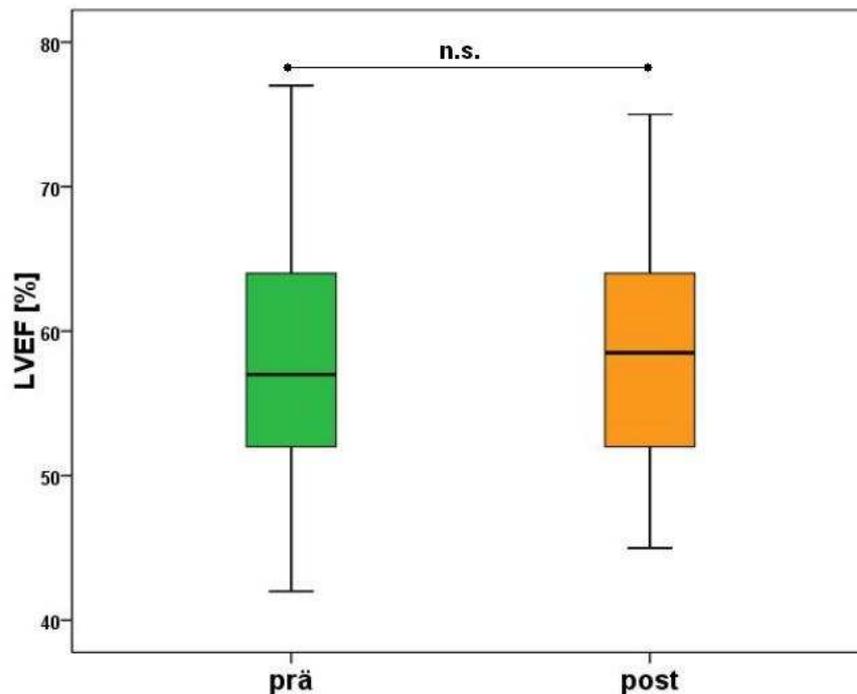
<b>Tab. 16: Zirkumferentieller und radialer 2D-Strain vor und nach transfemoralem Klappenersatz</b>			
2D-Strain	Prä – TAVI MW $\pm$ Standardabweichung	Post - TAVI MW $\pm$ Standardabweichung	p-Wert
Zirkumferentiell [%]	-18,1 $\pm$ 5,1	-18,9 $\pm$ 4,2	0,607
Radial [%]	36,5 $\pm$ 13,7	39,7 $\pm$ 17,2	0,458

<b>Tab. 17: Zirkumferentielle und radiale 2D-Strain-Rate vor und nach transfemoralem Klappenersatz</b>			
2D-Strain-Rate	Prä – TAVI MW $\pm$ Standardabweichung	Post - TAVI MW $\pm$ Standardabweichung	p-Wert
Zirkumferentiell [ $s^{-1}$ ]	-1,40 $\pm$ 0,32	-1,59 $\pm$ 0,47	0,031
Radial [ $s^{-1}$ ]	1,63 $\pm$ 0,44	1,97 $\pm$ 0,66	0,004

### 3.3.3. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Vergleicht man die LVEF vor und eine Woche nach interventionellem Aortenklappenersatz, so konnte eine signifikante Veränderung nicht nachgewiesen

werden ( $p=0,116$ ). Die mittlere LVEF betrug vor der Intervention  $57 \pm 8 \%$ , eine Woche nach Intervention lag der Mittelwert bei  $59 \pm 8 \%$  (Abb. 40).



**Abb. 40:** LVEF vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz

### 3.3.4. Diastolische linksventrikuläre Funktion

Präinterventionell ließ sich bei allen Patienten eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion nachweisen. Unter dem Bild der verzögerten Relaxation zeigten sich eine Verlängerung der DT und IVRT. Bei 20 Patienten war  $E' < 8 \text{ cm/s}$  und bei 19 Patienten lag  $E/E' > 13$ . Die Auswertung der Messergebnisse zeigt, dass es eine Woche nach transfemoralem Aortenklappenersatz zu einer Verbesserung der diastolischen linksventrikulären Funktion kommt. Die IVRT verkürzt sich signifikant ( $p=0,005$ ), VE ( $p=0,000$ ) und  $E'$  ( $p=0,014$ ) steigen an (Abb. 41, 42). Das Verhältnis von VE zu  $E'$  bleibt nahezu gleich, so dass der Quotient  $E/E'$  keine signifikante Veränderung aufweist. Auch die Dezelerationszeit bleibt unbeeinflusst.

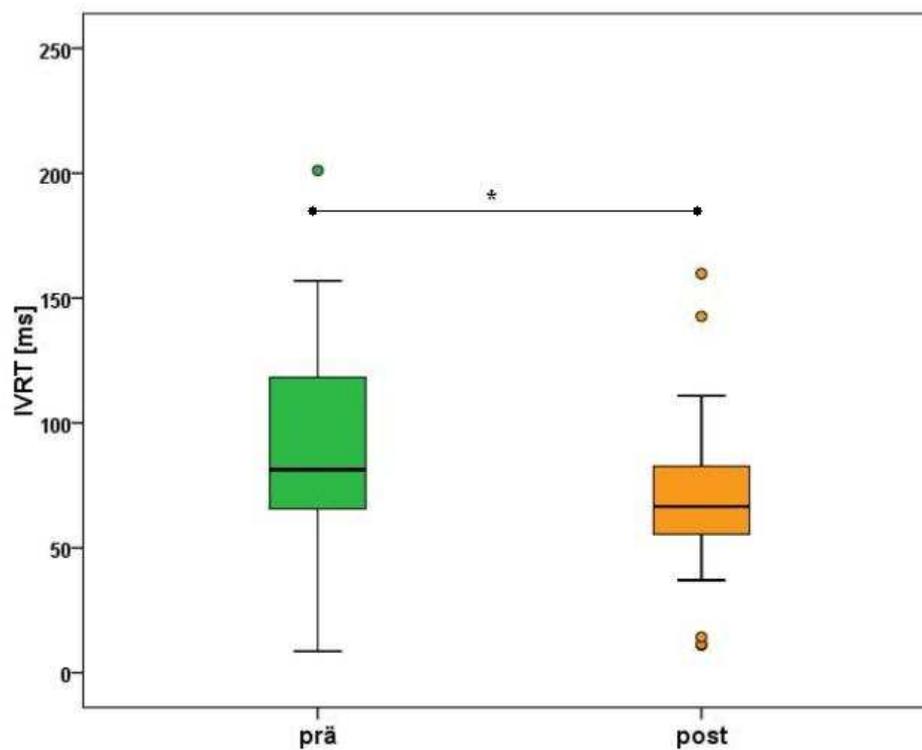


Abb. 41: IVRT vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz

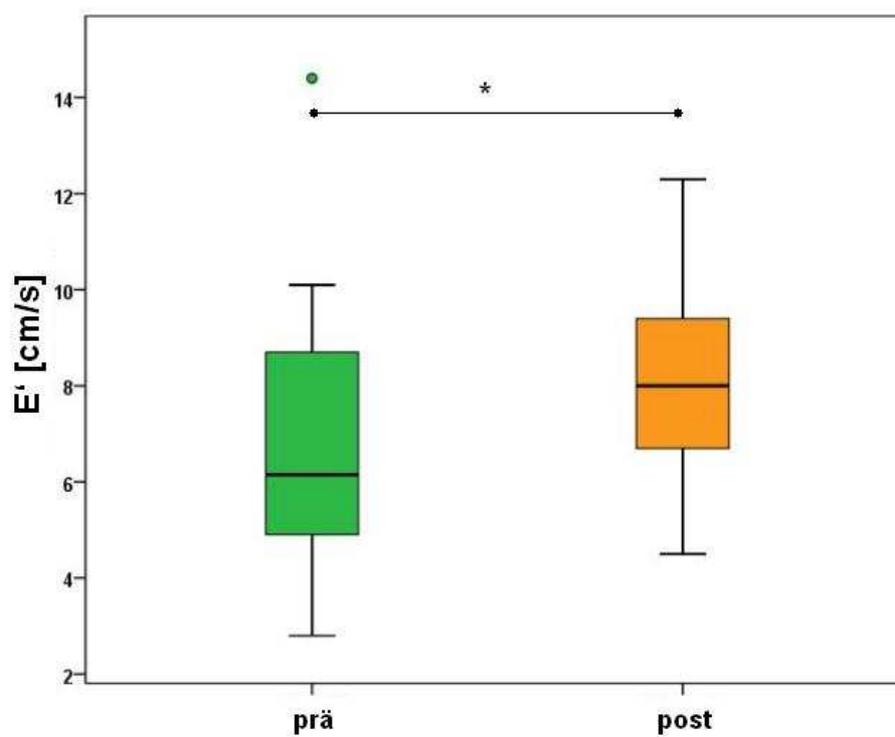
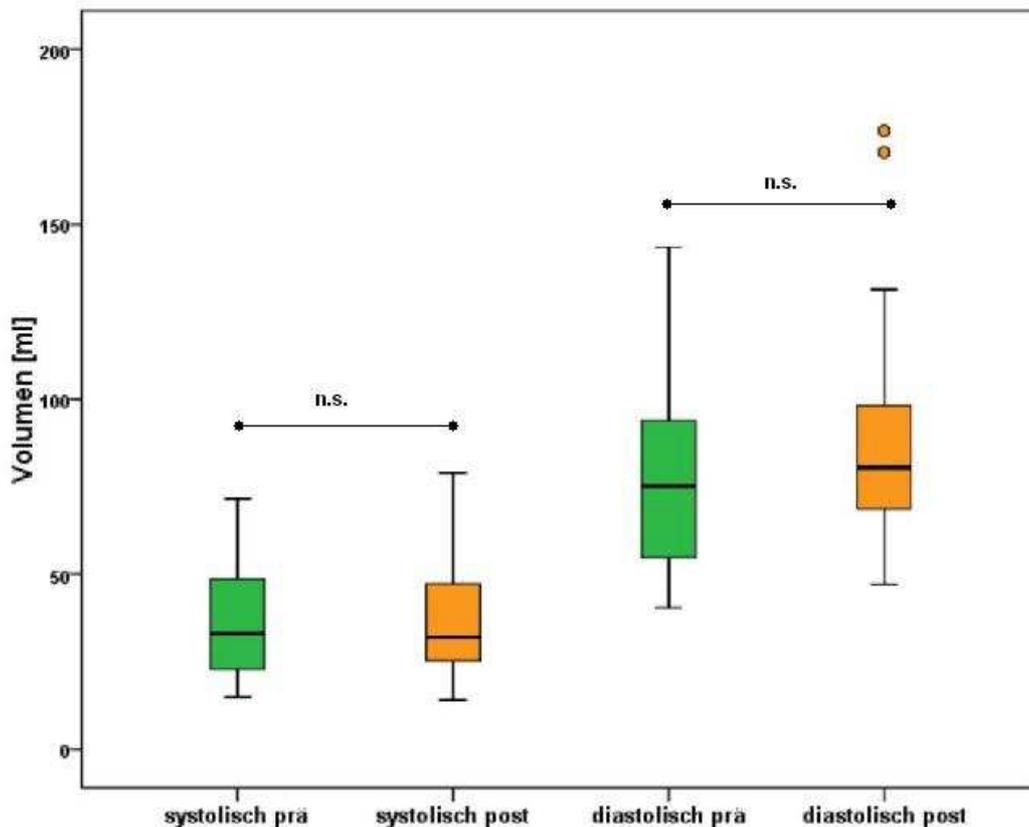


Abb. 42: E' vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz

### 3.3.5. Endsystolische und enddiastolische Volumina

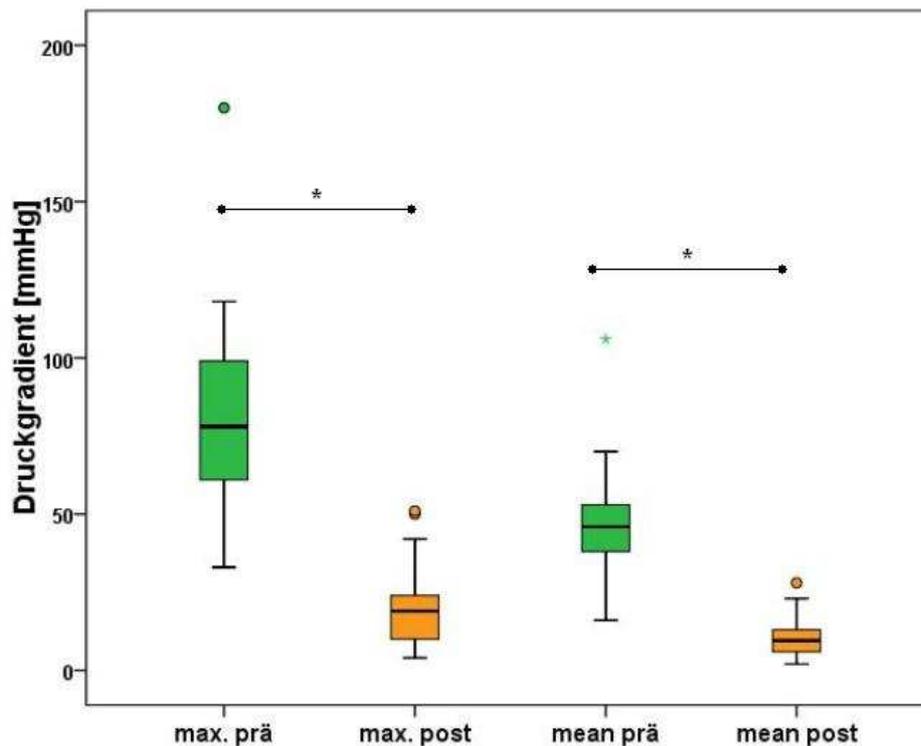
Die endsystolischen ( $p=0,812$ ) und enddiastolischen ( $p=0,063$ ) linksventrikulären Volumina zeigten eine Woche nach transfemoralem Aortenklappenersatz keine signifikanten Veränderungen (Abb. 43).



**Abb. 43:** Endsystolische und enddiastolische linksventrikuläre Volumina vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz

### 3.3.6. Druckgradienten

Erwartungsgemäß waren der maximale und mittlere Druckgradient über der Aortenklappe eine Woche nach Intervention signifikant regredient.  $P_{\max}$  lag vor der Intervention im Mittel bei  $80,66 \pm 29,82$  mmHg und sank eine Woche nach der Intervention auf  $19,21 \pm 11,89$  mmHg ( $p=0,000$ ). Der Mittelwert des mittleren Druckgradienten betrug vor der Intervention  $46,83 \pm 17,23$  mmHg und eine Woche nach Aortenklappenersatz  $10,43 \pm 6,05$  mmHg ( $p=0,000$ ) (Abb. 44).



**Abb. 44:** Maximaler und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz

### 3.3.7. Biomarker

Die präinterventionelle Bestimmung des NT proBNP zeigte insgesamt sehr inhomogene Werte. Das Maximum lag bei 21898 pg/ml, das Minimum bei 101 pg/ml. Der Mittelwert betrug  $3905,40 \pm 1650,00$  pg/ml. 96,6% der Patienten wiesen vor dem Aortenklappenersatz deutlich erhöhte NT proBNP-Werte auf. Nach der Intervention konnte keine signifikante Abnahme nachgewiesen werden ( $p=0,943$ ) (Abb. 45). Der Mittelwert lag bei  $4286,70 \pm 1917,00$  pg/ml (Minimum 172 pg/ml, Maximum 20521 pg/ml). Bei 17 Patienten (56,6%) kam es eine Woche nach dem Aortenklappenersatz zu einem Anstieg des NT proBNP (Abb. 46). Zwei Patienten wiesen dabei eine sehr starke Zunahme des NT proBNP auf: ein Patient hatte zum Zeitpunkt der postinterventionellen Untersuchung eine Tachyarrhythmia absoluta (NT proBNP prä 1220 pg/ml, post 9423 pg/ml) und zeigte zudem auch eine Abnahme des GLPSS (siehe Abb.38), bei dem anderen Patienten bestand ein akutes Nierenversagen (NT proBNP prä 3202 pg/ml, post 17787 pg/ml).

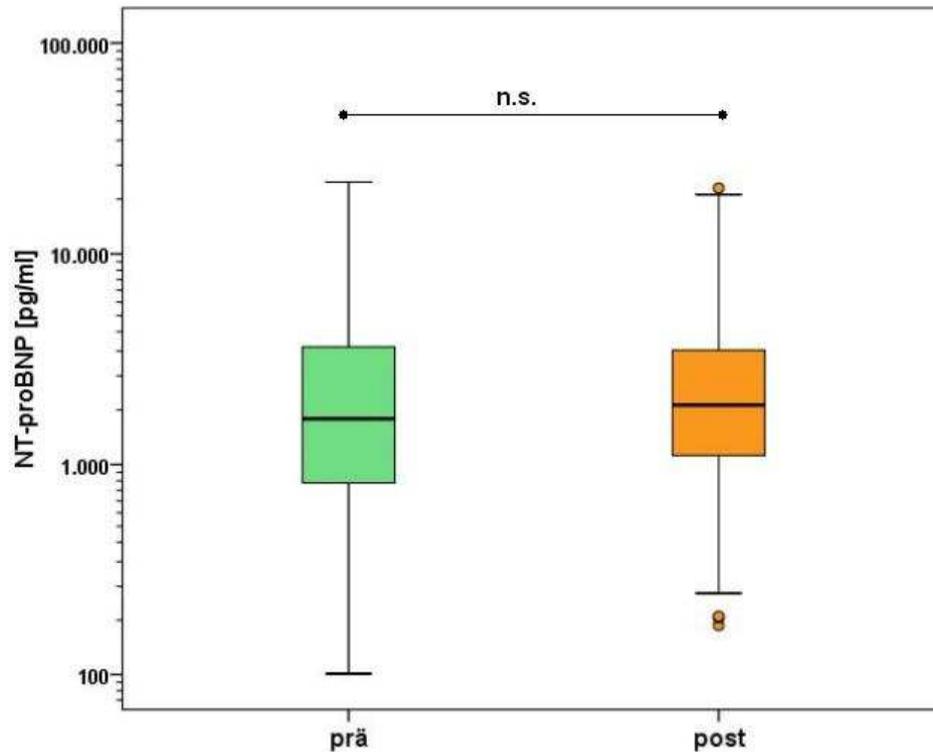


Abb. 45: NT proBNP vor und nach TAVI

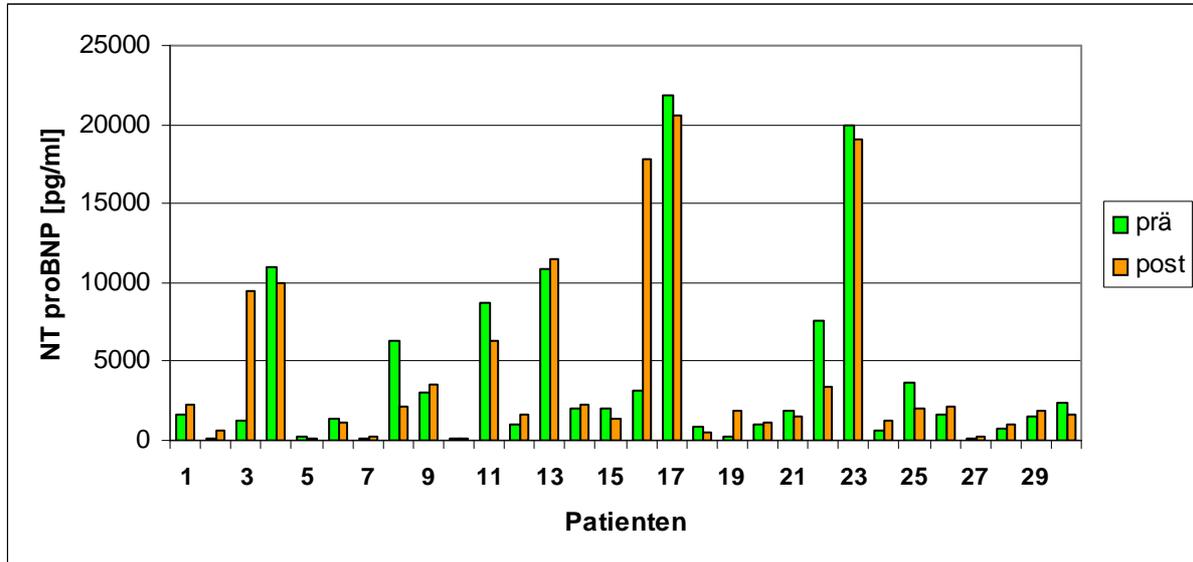


Abb. 46: Darstellung der NT proBNP-Werte vor und nach TAVI für alle Patienten (n=30)

### 3.4. Komplikationen

Wie in Kapitel 1.4.4. dargestellt, sind die häufigsten zu erwartenden Komplikationen nach TAVI atrioventrikuläre Überleitungsstörungen mit Notwendigkeit der Implantation eines permanenten Schrittmachersystems, cerebrovasculäre und vasculäre

Komplikationen sowie eine postprozedurale AI. Hinzu kommen Komplikationen im Rahmen bestehender Komorbiditäten.

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv gab es keine intraprozeduralen Todesfälle, die Klappenimplantation war in 100% der Fälle erfolgreich. Die Mortalitätsrate im postinterventionellen Untersuchungszeitraum von im Mittel 7 Tagen nach Implantation der Klappenprothese (Maximum 14 Tage, Minimum 5 Tage) lag bei 0%.

Zwei Patienten wurden innerhalb des Untersuchungszeitraumes aufgrund atrioventrikulärer Überleitungsstörungen mit einem permanenten Herzschrittmacher versorgt, fünf Patienten hatten bereits vor der Intervention ein implantiertes Schrittmachersystem.

Bei einem Patienten kam es während der Intervention zu einer Blutung im Bereich der Arteria iliaca communis, welche durch Implantation eines Gefäßstents erfolgreich interveniert werden konnte. Cerebrovasculäre Komplikationen traten nicht auf.

86,6 % der Patienten hatten postinterventionell keine oder allenfalls eine geringgradige AI. Bei 10% der Patienten konnte eine Woche nach Klappenimplantation echokardiographisch eine mittelgradige Insuffizienz der Aortenklappenprothese nachgewiesen werden. Ein Patient wies postinterventionell eine hochgradige AI auf. Eine Zusammenfassung ist in Tab. 18 dargestellt.

<b>Tab. 18: Komplikationen nach transfemoralem Aortenklappenersatz</b>	
<b>Komplikation</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>
Permanentes Schrittmachersystem	2 (6,6)
Vasculäre Komplikationen	1 (3,3)
Cerebrovasculäre Komplikationen	0 (0)
Akutes Nierenversagen	1 (3,3)
Aortenklappeninsuffizienz	
Keine bis geringgradig	26 (86,6)
Mittelgradig	3 (10,0)
hochgradig	1 (3,3)

### 3.5. Inter- und Intraobserver-Variabilität

Die Interobserver-Variabilität (Kapitel 3.6.) beträgt für die Messung des longitudinalen 2D-Strains 5%, für die Bestimmung des radialen 2D-Strains 10,3%.

Die Intraobserver-Variabilität für die Messung des longitudinalen 2D-Strains beträgt 8,4%, für den radialen Strain 16,2%.

---

## **4. Diskussion**

Im Rahmen dieser Studie sollte untersucht werden, inwieweit eine Reduktion der linksventrikulären Nachlast, eine Woche nach transfemoralem Aortenklappenersatz bei Patienten mit hochgradiger AS, einen Einfluss auf die regionale myokardiale Funktion hat. Hierzu wurden die echokardiographischen Parameter 2D-Strain und 2D-Strain-Rate ermittelt. Darüber hinaus wurde der Einfluss der veränderten Hämodynamik in Bezug auf die LVEF, diastolische Funktionsparameter, enddiastolisches und endsystolisches Volumen sowie die NT-pro-BNP-Level überprüft.

Bei dem untersuchten Kollektiv handelt es sich um 30 Patienten mit hochgradiger, symptomatischer AS, die aufgrund ihres Alters ( $80 \pm 7$  Jahre) und bestehender Komorbiditäten ein hohes perioperatives Risiko bzgl. eines konventionellen Aortenklappenersatzes aufwiesen (EURO-Score  $18,2 \pm 11,9$  %), so dass die Indikation für einen transfemorale Aortenklappenersatz gestellt wurde.

### **4.1. 2D-Strain und Strain-Rate**

Die Messung von Strain und Strain-Rate als Methode zur Einschätzung der myokardialen Kontraktilität und schließlich der linksventrikulären systolischen Funktion wurde in den vergangenen Jahren in verschiedenen Arbeiten beschrieben (84, 85, 88, 89).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine auf zweidimensionaler Echokardiographie basierende Technik der Bildanalyse zur Bestimmung von Strain und Strain-Rate verwendet, bei der die Bewegungen von Bildpunkten (Speckles) innerhalb einer Bildsequenz verfolgt werden (85). Dabei entsprechen die geometrische Verschiebung eines Bildpunktes der lokalen Gewebsbewegung und die relative räumliche Bewegung eines Punktes während eines Herzzyklus der myokardialen Verformung, dem Strain. Mit Hilfe dieser 2D-Speckle-Tracking-Methode ist eine zuverlässige Analyse der regionalen linksventrikulären Funktion möglich (89). Im Gegensatz zur Bestimmung des Strains und der Strain-Rate mittels Gewebedoppler, bei der myokardialer Strain und Strain Rate aufgrund von Geschwindigkeitsgradienten zwischen zwei Punkten im Raum berechnet werden, bezieht sich die 2D-Methode auf Bewegungsdistanzen zwischen zwei räumlichen Punkten und die jeweilige Zeit, in der diese Distanzen zurückgelegt werden.

Der Vorteil der 2D-Speckle-Tracking-Methode gegenüber der Gewebedoppler-Messung ist ihre Winkelunabhängigkeit (70). Zudem stellt sie sich als robustere Methode dar und zeigt auch bei reduzierter Schallbarkeit weniger Artefakte.

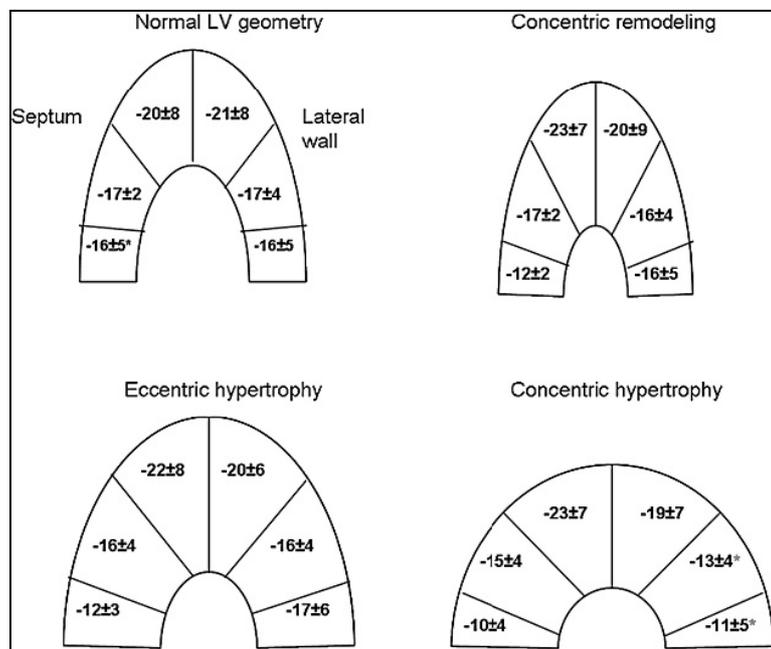
Als wichtigstes Ergebnis dieser Untersuchung lässt sich zusammenfassen, dass bereits eine Woche nach transfemoralem Aortenklappenersatz signifikante Änderungen der myokardialen Verformungsparameter nachweisbar sind, was auf eine positive Beeinflussung durch die myokardiale Hämodynamik hinweist. Eine Verminderung der linksventrikulären Nachlast führt zu einem Anstieg der myokardialen Verformungsparameter (92), vor allem im Bereich der basalen und medialen Segmente. Die präinterventionell bei allen Patienten pathologischen Strain-Werte zeigten eine Woche nach Intervention eine signifikante Verbesserung des LPSS im apikalen 2-, 3- und 4-Kammerblick. Der GLPSS und die Strain-Rate im apikalen 2- und 4-Kammerblick sowie die durchschnittliche Longitudinal-2D-Strain-Rate zeigten ebenfalls eine signifikante Zunahme.

Die Ergebnisse lassen sich in eine Reihe von Untersuchungen eingliedern, die in den vergangenen Jahren publiziert wurden. Carasso et al. (90) veröffentlichten 2009 eine Studie, bei der 45 Patienten mit hochgradiger AS vor und eine Woche nach konventionellem Aortenklappenersatz bzgl. Strain und Strain-Rate mittels 2D-Speckle-Tracking untersucht wurden. Es zeigte sich eine Zunahme des longitudinalen systolischen Strains und der Strain-Rate. Eine Verbesserung des septalen Strains eine Woche nach konventionellem Aortenklappenersatz konnten auch Lindqvist et al. nachweisen (68). Iwahashi et al. untersuchten Strain und Strain-Rate mittels Gewebedoppler-Messung bei 34 Patienten vor und nach konventionellem Aortenklappenersatz. Auch hier zeigte sich zwei Wochen nach der Operation eine Zunahme des longitudinalen Strains. Beobachtungen über einen Zeitraum von 12-17 Monaten (69, 91) unterstreichen diese Ergebnisse. Bauer et al. wiesen mit der gleichen Methode eine Zunahme des Strains 24 Stunden nach perkutaner Aortenklappenimplantation nach (60).

Postinterventionell zeigt sich vor allem im medialen und basalen Bereich des linken Ventrikels eine signifikante Verbesserung der Verformung. In diesen Segmenten ließen sich präinterventionell deutlich pathologische Strain-Werte nachweisen, wogegen die

Strain-Werte der apikalen Segmente vor dem Aortenklappenersatz mit  $-19,2 \pm 7,0 \%$  noch im Referenzbereich lagen (65).

Auch bei gesunden Probanden lässt sich normalerweise ein Anstieg von longitudinalem Strain und Strain-Rate von der Basis zum Apex des linken Ventrikels nachweisen (65, 85, 93, 94). Reckefuss et al. (93) beschreiben für den longitudinalen 2D-Strain im apikalen 3-Kammerblick Werte von  $-18,5 \pm 2,7\%$  basal,  $-19,9 \pm 2,6\%$  für die mittleren und  $-22,9 \pm 4,5\%$  für die apikalen Segmente. Cramariuc et al. (95) ermittelten 2D-Strain-Werte bei 70 Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und untersuchten den Einfluss der linksventrikulären Geometrie und Hypertrophie (Abb. 47).



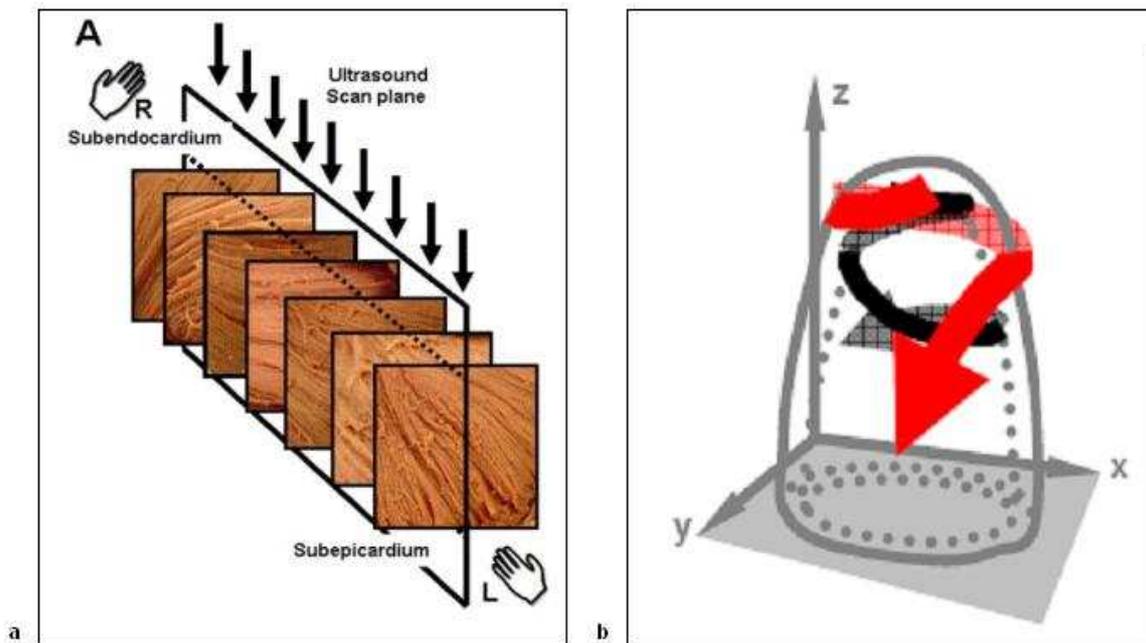
**Abb. 47:** Peak longitudinal strain bei unterschiedlicher linksventrikulärer Geometrie (95)

Im Gegensatz dazu besteht für die Gewebegeschwindigkeit ein basoapikaler Gradient mit Abnahme der Geschwindigkeit von basal nach apikal, da die Herzspitze relativ fixiert und die Herzbasis frei beweglich ist. Die Gewebegeschwindigkeit beschreibt die Bewegung eines Punktes im Myokard, wobei als Bezugspunkt der Schallkopf dient. Dabei wird nicht nur die Eigenbewegung des Herzens in die Messung einbezogen, sondern auch die Gesamtbewegung des Herzens im Thorax, so dass nicht zwischen aktiver Kontraktion und passiver Mitbewegung unterschieden werden kann (Tethering-Effekt). Hier bietet die Strain-Messung einen großen Vorteil, indem sie die Bewegung

zweier Punkte zueinander misst und somit im Sinne der stattfindenden Deformation ein Maß für die lokale Myokardfunktion darstellt.

Die longitudinale Verformung wird in dem untersuchten Patientenkollektiv in den basalen und medialen Segmenten am stärksten durch die Nachlastsenkung beeinflusst. Ein Grund hierfür könnte in der strukturellen Heterogenität des Myokards in Bezug auf den Verlauf einzelner Myokardfasern liegen. Die subendokardialen Myokardfasern im Bereich der basalen und mittleren Myokardsegmente zeigen einen helikalen Verlauf, woraus eine parallel zur longitudinalen Achse ausgerichtete Orientierung resultiert. Diese Fasern sind sehr anfällig gegenüber Myokardischämien (62). Die Minderperfusion dieser Fasern, aufgrund einer bestehenden hochgradigen Aortenstenose in Verbindung mit linksventrikulärer Hypertrophie und erhöhtem linksventrikulärem Druck, ist ursächlich für die Beeinflussung der longitudinalen Funktion anzusehen. So konnten auch Choi et al. nachweisen, dass bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung der peak systolic longitudinal strain in den basalen und mittleren Segmenten signifikant niedriger war als in den apikalen Segmenten. Dabei war dieser Effekt bei Patienten mit 3-Gefäßerkrankung ausgeprägter war als bei Patienten mit 1- oder 2-Gefäßerkrankung (62), so dass die Messung der Strain-Werte als Mittel zur Detektion von Hoch-Risiko-Patienten interpretiert wurde (61).

In den apikalen Segmenten überwiegen zirkulär angeordnete Fasern, so dass in diesem Bereich am ehesten von einer Beeinflussung der zirkumferentiellen Bewegung auszugehen ist (Abb. 48).

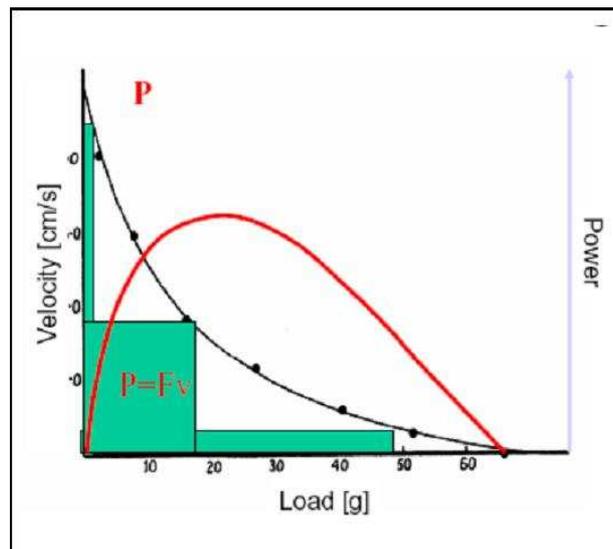


**Abb. 48:** Darstellung des Verlaufs der linksventrikulären Muskelfasern, a) von subendokardial nach subepikardial (96), b) von apikal nach basal (97).

Radialer und zirkumferentieller Strain zeigen postinterventionell keine signifikante Veränderung. Auch dieses Ergebnis kann in dem o.g. Kontext interpretiert werden. Deng et al. konnten zeigen, dass radialer und zirkumferentieller im Gegensatz zum longitudinalen Strain bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit auch bei Koronarstenosen > 75% keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten (61). Zudem bleibt die radiale Bewegung des linken Ventrikels auch bei Erhöhung der Nachlast länger unbeeinflusst (92).

Die Zunahme der Strain-Rate lässt sich im Zusammenhang mit der Hill'schen Kraft-Geschwindigkeits-Relation erklären, wie sie für quergestreifte Muskulatur beschrieben ist. Dabei ist das Produkt aus Kraft und Geschwindigkeit konstant. Die Kontraktionsgeschwindigkeit nimmt mit zunehmender Last (Kraft) hyperbolisch ab und umgekehrt (Abb. 49). Je höher die Last (Kraft) ist, desto geringer lässt sich ein Muskel verkürzen.

In Bezug auf die Aortenklappenstenose bedeutet eine postoperative Abnahme der Druckbelastung durch Senkung der Nachlast eine Verminderung des linksventrikulären wall-stress, aus der eine Zunahme der Verkürzungsgeschwindigkeit resultiert (101).



**Abb. 49:** Darstellung der Hill'schen Kraft-Geschwindigkeits-Relation (101)

#### 4.2. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte eine Woche nach Intervention keine signifikante Veränderung der LVEF nachgewiesen werden, zeigte jedoch tendenziell eine geringe Zunahme; vor dem Aortenklappenersatz betrug der Mittelwert der LVEF  $57 \pm 8\%$ , nach Intervention  $59 \pm 8\%$ .

Dieses Ergebnis steht in Analogie zu den Ergebnissen verschiedener anderer Studien, die die LVEF nach konventionellem und interventionellem Aortenklappenersatz bei hochgradiger AS untersucht haben. So konnten Lindqvist et al. bei einem Kollektiv von 41 Patienten mit hochgradiger AS eine Woche und selbst sechs Monate nach konventionellem Aortenklappenersatz keine signifikante Zunahme der LVEF nachweisen (68). Gleiches gilt für Carasso et al., die eine echokardiographische Kontrolle sieben Tage nach operativem Aortenklappenersatz durchführten (90) und Poulsen et al. mit einem Follow-up von drei und zwölf Monaten.

Nach interventionellem Aortenklappenersatz konnten dagegen Webb et al. (34) und Clavel et al. (98) bereits nach wenigen Tagen eine Zunahme der LVEF nachweisen. Dieser Effekt war jedoch vor allem bei Patienten mit moderat bis hochgradig eingeschränkter systolischer LV-Funktion darstellbar; so konnten Clavel et al. bei Patienten mit einer LVEF  $>50\%$  keine signifikante Verbesserung detektieren. Auch Bauer et al. konnten für ihr Patientenkollektiv eine Steigerung der LVEF 24 Stunden nach perkutanem Aortenklappenersatz nur für Patienten mit einer Baseline-LVEF  $<45\%$

nachweisen (60). Thielmann et al. dokumentierten erst 12 Monate nach perkutanem Aortenklappenersatz eine signifikante Verbesserung der LVEF, in den Kontrollen nach drei und sechs Monaten zeigten sich noch keine Veränderungen (99). Und auch Lichtenstein et al. belegten eine Konstanz der LVEF einen Monat nach interventionellem Aortenklappenersatz im Vergleich zur Baseline-Untersuchung (100).

Diese Ergebnisse belegen, dass die linksventrikuläre systolische Funktion von verschiedenen Faktoren abhängig ist. So spielt neben der myokardialen Kontraktilität, den hämodynamischen Verhältnissen und der Ventrikelarchitektur vor allem der Grad der interstitiellen Fibrose eine entscheidende Rolle. Und sie zeigen darüber hinaus, dass die LVEF als alleiniger Parameter zur Einschätzung der linksventrikulären systolischen Funktion unzureichend ist. Während die Parameter longitudinaler Strain und Strain-Rate aufgrund hämodynamischer Veränderungen bereits eine Verbesserung der linksventrikulären Verformung als Maß für die systolische Funktion anzeigen, ist aufgrund des linksventrikulären Remodelings mit Myokardfibrose und Hypertrophie eine Zunahme der LVEF allenfalls erst nach Monaten detektierbar. In diesem Zusammenhang ist auch der in den o.g. Studien nachgewiesene frühere Anstieg der LVEF bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und hochgradiger Aortenklappenstenose zu sehen. Diese Patienten weisen präoperativ regrediente linksventrikuläre Kompensationsmechanismen auf, so dass bei sinkender Nachlast ein Anstieg der LVEF resultiert.

#### **4.3. Linksventrikuläre Volumina**

Die endsystolischen und enddiastolischen linksventrikulären Volumina weisen in der postinterventionellen Kontrolle keine signifikante Veränderung im Vergleich zu der präinterventionellen Messung auf. Das endsystolische Volumen bleibt konstant. Das enddiastolische Volumen zeigt tendenziell einen Anstieg, woraus sich eine Zunahme des Schlagvolumens als Reaktion auf die verringerte Nachlast ergeben würde. Bei einem p-Wert von 0,063 ist dieser Anstieg jedoch nicht signifikant.

Die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina sind nicht nur von den hämodynamischen Verhältnissen (Vor- und Nachlast), sondern auch von der Wandbeschaffenheit und Steifheit des linken Ventrikels abhängig. So ist, wie bei der LVEF, aufgrund des linksventrikulären Remodelings mit Myokardfibrose und

Hypertrophie bei seit Jahrzehnten bestehender Nachlasterhöhung, eine signifikante Veränderung der Volumina allenfalls erst nach Monaten zu erwarten.

In vielen veröffentlichten Studien werden die Volumenparameter nicht aufgeführt, so dass ein Vergleich nur partiell möglich ist. Bauer et al. beschreiben in ihrer Untersuchung ebenfalls eine Konstanz der enddiastolischen und endsystolischen Volumina 24 Stunden nach perkutanem Aortenklappenersatz (60). Delgado et al. konnten bei Patienten mit hochgradiger AS nach operativem Klappenersatz ebenfalls keine signifikante Veränderung der Volumina in einem Follow-up von 17 Monaten nachweisen (91). Dagegen beschreiben Poulsen et al. eine signifikante Abnahme der Volumina drei und zwölf Monate nach konventionellem Aortenklappenersatz, bei konstanter LVEF (69).

#### **4.4. Diastolische linksventrikuläre Funktion**

Präinterventionell zeigte sich aufgrund der linksventrikulären Druckbelastung bei hochgradiger AS das typische Bild einer verzögerten Relaxation mit verlängerter IVRT und DT. Die vermehrte Steifheit des linken Ventrikels aufgrund von Hypertrophie und interstitieller Fibrose bei chronischer Nachlasterhöhung sowie das erhöhte linksventrikuläre endsystolische Volumen führten zudem zu niedrigen maximalen transmitralen (VE) und Gewebegeschwindigkeiten (E') in der frühen Füllungsphase.

Postinterventionell kam es in dem untersuchten Patientenkollektiv zu einer Verbesserung der diastolischen linksventrikulären Funktion. Dies widerspiegelt sich in der signifikanten Verkürzung der IVRT sowie in der Zunahme der transmitralen und der vorlastunabhängigen gewebedopplersonographischen frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeiten. Das Verhältnis von VE zu E' bleibt nahezu gleich, so dass der Quotient E/E' keine signifikante Veränderung aufweist.

Carasso et al. beschreiben eine Woche nach konventionellem Aortenklappenersatz eine signifikante Abnahme der DT (90), bei Poulsen et al. konnte dagegen, wie auch in der vorliegenden Studie, drei und zwölf Monate nach Klappenersatz keine Veränderung der DT nachgewiesen werden (69).

#### **4.5. Druckgradienten**

Erwartungsgemäß zeigte sich nach interventionellem Aortenklappenersatz eine signifikante Abnahme der echokardiographisch gemessenen transvalvulären Druckgradienten über der Aortenklappe. Die Ergebnisse lassen sich in die Daten der

bisher veröffentlichten Studien zum perkutanen Aortenklappenersatz einreihen.  $P_{\max}$  lag vor der Intervention im Mittel bei  $80,66 \pm 29,82$  mmHg und sank eine Woche nach Intervention auf  $19,21 \pm 11,89$  mmHg ( $p=0,000$ ). Der Mittelwert von  $P_{\text{mean}}$  betrug vor der Intervention  $46,83 \pm 17,23$  mmHg und eine Woche nach Aortenklappenersatz  $10,43 \pm 6,05$  mmHg ( $p=0,000$ ). Die Werte entsprechen somit den Ergebnissen der in Tab. 3 aufgeführten Studien.

#### 4.6. Biomarker

Im Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten kam es zu keinem signifikanten Abfall des NT-proBNP eine Woche nach Intervention. Aufgrund der akuten Nachlastsenkung nach interventionellem Aortenklappenersatz wurde ein Abfall der NT-proBNP-Werte erwartet, der diese hämodynamischen Veränderungen widerspiegelt. Dies konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, so dass als Resultat der vorliegenden Studie die absoluten NT-proBNP-Werte keinen relevanten Stellenwert bei der akuten Therapiekontrolle besitzen.

In verschiedenen Arbeiten wurde die Korrelation der NT-proBNP-Level mit dem Schweregrad der AS beschrieben. So untersuchten Gerber et al. die NT-proBNP-Level bei Patienten mit Aortenvitium, wobei bei höchsten Werte bei Patienten mit symptomatischer hochgradiger AS detektiert wurden (103, 69). Weber et al. verglichen die NT-proBNP-Werte von Patienten mit AS und AI, die entweder konservativ behandelt wurden oder einen operativen Aortenklappenersatz erhielten. Auch hier fanden sich die höchsten NT-proBNP-Werte bei den Patienten mit hochgradiger AS und eine signifikante Abnahme der Werte postoperativ (104). NT-proBNP als Parameter zur Einschätzung der Herzinsuffizienz ist etabliert und wurde von den Autoren auch als Parameter zur Einschätzung des Schweregrades eines Aortenvitiums eingeschätzt.

Sherif et al. zeigten bei einem Kollektiv von 56 Patienten mit hochgradiger Aortenstenose einen Abfall des NT-proBNP 30 Tage nach erfolgreichem perkutanem Aortenklappenersatz. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit operativem Klappenersatz war die Regression signifikant (102). Poulsen et al. dokumentierten eine signifikante Abnahme des NT-proBNP 30 Tage nach konventionellem Aortenklappenersatz bei Patienten mit hochgradiger AS (69).

Die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse lässt in diesem Kontext den Schluss zu, dass in erster Linie die unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte für den fehlenden Nachweis eines NT-proBNP-Abfalls verantwortlich sind.

Des Weiteren kann der fehlende Abfall des NT-proBNP auch im Zusammenhang mit den Ergebnissen der konstanten LVEF und des unveränderten Quotienten  $E/E'$ , als echokardiographischer Parameter zur Einschätzung des LVEDP, gesehen werden. Dies lässt den Schluss zu, dass bei den über 80-jährigen Patienten, mit seit Jahrzehnten bestehender seniler AS und den entsprechenden Kompensationsmechanismen sowie Myokardremodeling, die etablierten Parameter, die eine Anpassung an die akut veränderten hämodynamischen Bedingungen anzeigen, zu dem gewählten frühen Zeitpunkt von einer Woche nach Intervention, noch keine Veränderungen aufweisen.

#### **4.7. Komplikationen**

Bei allen 30 Patienten war die transfemorale Aortenklappenimplantation erfolgreich. Bei zwei Patienten war die Implantation eines permanenten Schrittmachersystems nötig. In einem Fall traten periprozedural vasculäre Komplikationen auf und bei einem Patienten kam es postinterventionell zu einem akuten Nierenversagen mit Notwendigkeit einer passageren Hämodialyse. Cerebrovasculäre Komplikationen traten nicht auf. Insgesamt liegt die Komplikationsrate deutlich unter den im SOURCE-Register und Expanded Evaluation Register aufgeführten Daten (Kapitel 1.4.4., Tab. 4). 86,6% der Patienten wiesen postinterventionell keine oder eine allenfalls geringgradige AI auf. Bei einem Patienten konnte echokardiographisch nach dem Klappenersatz eine hochgradige Insuffizienz nachgewiesen werden. Auch diese Ergebnisse entsprechen den Daten der bisher veröffentlichten Studien.

#### **4.8. Inter- und Intraobserver-Variabilität**

Die Inter- und Intraobserver-Variabilität für die Messung des radialen Strains liegen deutlich über denen für die Bestimmung des longitudinalen Strains. Dies ist neben dem Ergebnis, dass der radiale Strain im Gegensatz zum longitudinalen Strain keine Veränderung im Beobachtungszeitraum aufweist, ein weiteres Argument, den longitudinalen Strain als valideren Parameter zur Beschreibung der systolischen Ventrikelfunktion zu nutzen.

#### **4.9. Limitationen**

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit ist mit  $n=30$  klein und der Untersuchungszeitraum kurz, so dass die Aussagekraft eingeschränkt ist und Untersuchungen an größeren Kollektiven mit längerem Follow-up folgen sollten.

Die Ermittlung des 2D-Strains ist abhängig von der verwendeten Bildfrequenz und der echokardiographischen Darstellbarkeit des linken Ventrikels in den einzelnen Achsen. Wie in Kapitel 3.3.1 und 3.3.2. aufgeführt, wurden nur die Segmente mit guter Konturerkennung in die Auswertung einbezogen. In Fällen, bei denen nicht alle Segmente der ROI-Erkennung zugänglich waren, erfolgte eine nachträgliche Errechnung der Werte für den LPSS der einzelnen Achsen sowie für den GLPSS aus den vorhandenen Daten.

## **5. Zusammenfassung**

Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit die hämodynamischen Veränderungen nach perkutanem Aortenklappenersatz einen Einfluss auf die regionale myokardiale Funktion haben. Hierzu wurden die echokardiographischen Parameter 2D-Strain und Strain-Rate verwendet. Der 2D-Strain gilt als Maß der regionalen myokardialen Verformung, welcher anhand von 2D-echokardiographischen Bildsequenzen innerhalb eines Herzzyklus berechnet werden kann. Es wurden 30 Patienten mit hochgradiger, symptomatischer AS eingeschlossen. Eine echokardiographische und laborchemische Untersuchung erfolgte jeweils präinterventionell im Rahmen der Evaluation zum perkutanen Klappenersatz sowie im Mittel sieben Tage nach der Intervention. Neben den Parametern 2D-Strain und Strain-Rate wurden prä- und postinterventionell die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, diastolische Funktionsparameter, enddiastolisches und endsystolisches Volumen, Druckgradienten über der Aortenklappe sowie NT-proBNP bestimmt.

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv vor allem der longitudinale 2D-Strain ein zuverlässiges Mittel zur Erfassung der lokalen linksventrikulären systolischen Funktion darstellt. Er spiegelt die Verbesserung der myokardialen longitudinalen Verformung als Antwort auf die akute Nachlastsenkung und die Verbesserung der subendokardialen Perfusion nach interventionellem Aortenklappenersatz wider.

Es konnten ein signifikanter Anstieg des LPSS im apikalen 2-, 3- und 4-Kammerblick sowie des GLPSS nachgewiesen werden. Vor allem in den basalen und medialen linksventrikulären Segmenten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des longitudinalen 2D-Strains, die apikalen Segmente wiesen dagegen keine Veränderung auf. Ebenfalls unverändert blieben zirkumferentieller und radialer 2D-Strain. Die Strain-Rate besserte sich dagegen in allen untersuchten Achsen (longitudinal, radial und zirkumferentiell), was ebenfalls als Anpassung an die veränderten hämodynamischen Bedingungen anzusehen ist.

Wichtig bleibt hervorzuheben, dass zu dem gewählten postinterventionellen Untersuchungszeitpunkt, der bisher etablierte echokardiographische Parameter zur

Einschätzung der linksventrikulären systolischen Funktion, die Ejektionsfraktion, keine signifikante Verbesserung aufwies. Hierfür könnten vor allem der Grad der myokardialen Fibrose und die Ventrikelsteifheit bei seit Jahren bestehendem hochgradigem Vitium verantwortlich sein. Zudem konnte in verschiedenen Studien vorwiegend eine Verbesserung der LVEF bei Patienten mit moderat bis hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion gezeigt werden (34, 60, 98); in dem untersuchten Patientenkollektiv betrug die LVEF präinterventionell dagegen  $57 \pm 8\%$ .

Die linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina wiesen postinterventionell keine signifikanten Veränderungen auf, was ebenfalls in erster Linie durch das bestehende linksventrikuläre Remodeling mit Myokardfibrose und Hypertrophie zu erklären ist. Auch die NT-proBNP-Level blieben eine Woche nach Intervention unverändert, was im Kontext mit den unveränderten Volumina, der stabilen LVEF und dem unveränderten E/E'-Verhältnis zu sehen ist.

Die Relaxation des linken Ventrikels verbesserte sich. Es kam zu einem signifikanten Anstieg der VE und der E' sowie zu einer Verkürzung der IVRT. Die DT und der Quotient E/E' zeigten dagegen keine signifikante Veränderung.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass einzig der longitudinale 2D-Strain, als Maß für die myokardiale Verformung, und die Strain-Rate eine Woche nach interventionellem Aortenklappenersatz, signifikante Verbesserungen aufwiesen und somit die veränderte regionale systolische myokardiale Funktion am sensitivsten widerspiegeln. Zudem sind die Werte der 2D-Strain-Messung direkt und unkompliziert aus zweidimensionalen echokardiographischen Bildsequenzen zu ermitteln, was einen Vorteil gegenüber der winkelabhängigen Gewebedopplermessung bedeutet, bei der die Werte als Ableitung aus der ermittelten Geschwindigkeit bestimmt werden. Die Inter- und Intraobserver-Variabilität für die Bestimmung des longitudinalen Strains lag deutlich unter der zur Bestimmung des radialen Strains.

Als weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie muss hervorgehoben werden, dass die perkutane, insbesondere transfemorale, Implantation einer Aortenklappe bei multimorbiden, > 80-jährigen Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS eine Therapieoption ist. Die Implantation war bei allen im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten erfolgreich. Bei vier Patienten kam es peri- oder

postinterventionell zu Komplikationen, ein Patient wies postinterventionell eine hochgradige paravalvuläre AI auf. Der maximale und mittlere Druckgradient über der Aortenklappe konnte durch die Klappenimplantation signifikant gesenkt werden. In den kommenden Jahren wird sich zeigen, ob die Indikationsstellung zum perkutanen Aortenklappenersatz auch auf jüngere Patientengruppen ausgeweitet werden kann.

## **6. Anhang**

<b>6.1. Tabellenverzeichnis</b>	<b>Seite</b>	
Tab. 1	Einteilung der Aortenklappenstenose nach Schweregrad	3
Tab. 2	Echokardiografische oder invasiv ermittelte Parameter für das Vorliegen einer hochgradigen Aortenklappenstenose	7
Tab. 3	Ergebnisse nach perkutanem Aortenklappenersatz (40)	9
Tab. 4	Ergebnisse und Komplikationen nach perkutanem Aortenklappenersatz (44)	9
Tab. 5	Echokardiographische Parameter	31
Tab. 6	Schnittebenen und Segmente für 2D-Strain	41
Tab. 7	Berechnung von longitudinal peak systolic Strain (LPSS) und Gesamt longitudinal peak systolic Strain (GLPSS)	42
Tab. 8	Präinterventionelle Patientencharakteristika	46
Tab. 9	Verwendete Klappentypen	47
Tab. 10	Zusammenfassung der Messergebnisse vor und nach transfemoralem Klappenersatz	49
Tab. 11	Anzahl der ausgewerteten Segmente mittels Longitudinal 2D-Strain vor und nach transfemoralem Klappenersatz	50
Tab. 12	LPSS vor und nach transfemoralem Klappenersatz	50
Tab. 13	Longitudinal 2D-Strain Rate vor und nach transfemoralem Klappenersatz	50
Tab. 14	Longitudinal 2D-Strain der basalen, medialen und apikalen Segmente vor und nach transfemoralem Klappenersatz	52
Tab. 15	Anzahl der ausgewerteten Segmente mittels zirkumferentiell (ZS) und radial (RS) 2D-Strain	53
Tab. 16	Zirkumferentieller und radialer 2D-Strain vor und nach transfemoralem Klappenersatz	53
Tab. 17	Zirkumferentielle und radiale 2D-Strain-Rate vor und nach transfemoralem Klappenersatz	53
Tab. 18	Komplikationen nach transfemoralem Aortenklappenersatz	59

<b>6.2. Abbildungsverzeichnis</b>	Seite	
Abb. 1	Kontinuitätsgleichung zur Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche	2
Abb. 2	Darstellung der NT-proBNP Bildung und Freisetzung [80]	4
Abb. 3	SAPIEN™-Bioprothese © 2010 Edwards Lifesciences LLC	11
Abb. 4	Implantierte SAPIEN™-Bioprothese (41)	12
Abb. 5	Rapid pacing (33)	12
Abb. 6	CoreValve Prothese © 2010 Medtronic GmbH	14
Abb. 7	Expandierte CoreValve-Prothese am Führungskatheter, © 2010 Medtronic GmbH	14
Abb. 8	Dopplersignal von Blut und Gewebe (82)	17
Abb. 9	Tissue-Doppler Darstellung des linken Ventrikels im apikalen 2- (a) und 3-Kammerblick (b)	17
Abb. 10	Formel zur Berechnung des myokardialen Strain	19
Abb. 11	Formel zur Berechnung der myokardialen Strain-Rate	19
Abb. 12	Prinzip des 2D-Strain mit Darstellung von Speckles (85)	21
Abb. 13	Schematische Darstellung der Berechnung von Strain, Strain Rate und Geschwindigkeit aus Gewebedopplerdaten und 2D-Speckle Tracking	21
Abb. 14	Formel für die Berechnung des Global longitudinal 2D-Strain	22
Abb. 15	Räumliche Achsen innerhalb des Myokards (73)	23
Abb. 16	Normwerte der dopplerechokardiographisch ermittelten diastolischen Parameter (75)	25
Abb. 17	Bestimmung von VE und VA transmitral im apikalen 4-Kammerblick mittels pw-Doppler	26
Abb. 18	Doppler Kriterien zur Klassifikation der diastolischen Funktion (79)	27
Abb. 19	Beurteilung der diastolischen Funktion anhand dopplerechokardiographischer Parameter (75)	27
Abb. 20	Messung der V max, des maximalen und mittleren Druckgradienten mittels cw-Doppler über der Aortenklappe im Rahmen der Bestimmung der AVA mittels Kontinuitätsmethode	32
Abb. 21	Messung des Druckgradienten im LVOT mittels pw-Doppler im Rahmen der Bestimmung der AVA mittels Kontinuitätsmethode	33
Abb. 22	Darstellung einer verkalkten Aortenklappe in der TEE	33
Abb. 23	Messung des Aortenklappenringes (1), des Aortenbulbus (2), des sinutubulären Überganges (3) und des LVOT (4) in der TEE vor interventionellem Aortenklappenersatz	34
Abb. 24	Darstellung der Aortenklappenöffnungsfläche (a) und Planimetrie der Öffnungsfläche (b) in der TEE	34
Abb. 25	Schematische Darstellung der biplanen Scheibchensummationsmethode nach Simpson mit der Formel zur Berechnung der linksventrikulären Volumina (LVEDV und LVESV)	35

---

Abb. 26	Formel zur Berechnung der Ejektionsfraktion aus dem linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumen	35
Abb. 27	Darstellung des LVEDV im apikalen 4-Kammerblick zur Bestimmung der biplanen LVEF nach Simpson	36
Abb. 28	Darstellung des LVESV im apikalen 2-Kammerblick zur Bestimmung der biplanen LVEF nach Simpson	36
Abb. 29	Bestimmung von VE und VA transmitral im apikalen 4-Kammerblick mittels pw-Doppler	37
Abb. 30	Bestimmung von E', A', S' und IVRT mittels Tissue-pw-Doppler im apikalen 4-Kammerblick	37
Abb. 31	Markierung der Endokardgrenze und Definition der U-förmigen ROI im Bereich der basalen, medialen und apikalen Segmente der gegenüberliegenden Ventrikelseiten	38
Abb. 32	Erkennung der U-förmigen ROI im apikalen 4-Kammerblick (a) und apikalen 3-Kammerblick (b)	39
Abb. 33	Messung des longitudinalen 2D-Strains	39
Abb. 34	Messung der longitudinalen Strain-Rate im apikalen 3-Kammerblick	40
Abb. 35	Messung der radialen Strain-Rate in der kurzen Achse parasternal	43
Abb. 36	Implantierte CoreValve-Prothese	47
Abb. 37	Implantierte Edward Sapien-Prothese (a und b); in a) Darstellung der Aortographie zum Ausschluss Klappeninsuffizienz	48
Abb. 38	Gesamt longitudinal peak systolic 2D-Strain (GLPSS) des linken Ventrikels vor und nach transfemoralem Klappenersatz von 20 Patienten	51
Abb. 39	Longitudinal 2D-Strain der linksventrikulären basalen, medialen und apikalen Segmente vor und nach transfemoralem Klappenersatz	52
Abb. 40	LVEF vor und nach transfemoralem Klappenersatz	54
Abb. 41	IVRT vor und nach transfemoralem Klappenersatz	55
Abb. 42	E' vor und nach transfemoralem Klappenersatz	55
Abb. 43	Endsystolische und enddiastolische linksventrikuläre Volumina vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz	56
Abb. 44	Maximaler und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe vor und nach transfemoralem Klappenersatz	57
Abb. 45	NT proBNP vor und nach transfemoralem Klappenersatz	58
Abb. 46	Darstellung der NT proBNP-Werte vor und nach transfemoralem Klappenersatz für alle Patienten (n=30)	58
Abb. 47	Peak longitudinal strain bei unterschiedlicher linksventrikulärer Geometrie (95)	63
Abb. 48	Darstellung des Verlaufs der linksventrikulären Muskelfasern, a) von subendokardial nach subepikardial (96), b) von apikal nach basal (97)	65
Abb. 49	Darstellung der Hill'schen Kraft-Geschwindigkeits-Relation (101)	66

---

### 6.3. Literaturverzeichnis

- 1 Freeman RV, Otto CM, Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. Circulation. 2005 Jun 21;111(24):3316-26.
- 2 Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur. Heart J 2003; 24:1231-43
- 3 Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of Valvular Heart Disease: a population-based study. Lancet 2006; 368:1005-11
- 4 Chiam PT, Ruiz CE Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: Evolution of the technology. Am Heart J. 2009 Feb;157(2):229-42
- 5 Culliford AT, Galloway AC, Colvin SB, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis in persons aged 80 years and over. Am J Cardiol. 1991 Jun 1;67(15):1256-60.
- 6 Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2000 Mar 1;35(3):747-56.
- 7 Astor BC, Kaczmarek RG, Hefflin B, Daley WR Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database. Ann Thorac Surg. 2000 Dec;70(6):1939-45
- 8 Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. Ann Thorac Surg. 2006 Dec;82(6):2111-5
- 9 Vahanian A, Baumgartner H, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007 Jan;28(2):230-68. Epub 2007 Jan 26.
- 10 Bonow RO, Carabello BA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anaesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008 Sep 23;52(13):e1-142.
- 11 Roques F, Nashef SA, Michel P; EuroSCORE study group Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program. J Heart Valve Dis. 2001 Sep;10(5):572-7
- 12 W. Gero., Chr. Huber, Die Innere Medizin, Schattauer Verlagsgesellschaft, 2000, S. 284-288
- 13 Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. J Am Coll Cardiol. 2006 Jun 6;47(11):2141-51. Epub 2006 May 15. Review.
- 14 Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. Circulation. 2008 Sep 30;118(14 Suppl):S234-42
- 15 Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. J Am Coll Cardiol. 2009 Dec 8;54(24):2251-60

- 
- 16 Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2009 May 19;53(20):1865-73
- 17 Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP Management of asymptomatic severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2008 Oct 14;52(16):1279-92. Review
- 18 Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Feb;135(2):308-15. Epub 2007 Dec 26.
- 19 Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, Guéret P Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. Circulation. 2009 Jul 7;120(1):69-75. Epub 2009 Jun 22.
- 20 Sánchez PL, Santos JL, Kaski JC, Cruz I, et al. Relation of circulating C-reactive protein to progression of aortic valve stenosis. Am J Cardiol. 2006 Jan 1;97(1):90-3. Epub 2005 Nov 10
- 21 Imai K, Okura H, Kume T, et al. C-Reactive protein predicts severity, progression, and prognosis of asymptomatic aortic valve stenosis. Am Heart J. 2008 Oct;156(4):713-8. Epub 2008 Sep 9.
- 22 Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. Circulation. 2007 Jun 5;115(22):2848-55. Epub 2007 May 21.
- 23 Spargias K, Alexopoulos E, Thomopoulou S, et al. Effect of balloon valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis on levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Am J Cardiol. 2009 Sep 15;104(6):846-9.
- 24 Lund O, Bland M, Risk-corrected impact of mechanical versus bioprosthetic valves on long-term mortality after aortic valve replacement J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Jul;132(1):20-6.
- 25 Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. Eur Heart J. 1992 May;13(5):704-8
- 26 Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. Lancet. 2000 Oct 21;356(9239):1403-5
- 27 Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002 Dec 10;106(24):3006-8
- 28 U. Schäfer, C. Frerker, D. Schewel, et al. Perkutane Aortenklappenimplantation, Der Kardiologe Volume 4, Number 2, 135-148
- 29 Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 18;43(4):698-703
- 30 Grube E, Laborde JC, Gerckens U, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. Circulation. 2006 Oct 10;114(15):1616-24. Epub 2006 Oct 2

- 31 Grube E, Laborde JC, Zickmann B, et al. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. Catheter Cardiovasc Interv. 2005 Dec;66(4):465-9.
- 32 Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. Catheter Cardiovasc Interv. 2005 Mar;64(3):322-6.
- 33 Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. Circulation. 2006 Feb 14;113(6):842-50. Epub 2006 Feb 6.
- 34 Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. Circulation. 2007 Aug 14;116(7):755-63. Epub 2007 Jul 23
- 35 Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. J Am Coll Cardiol. 2007 Jul 3;50(1):69-76. Epub 2007 Jun 6
- 36 Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. J Am Coll Cardiol. 2006 Mar 21;47(6):1214-23. Epub 2006 Feb 9
- 37 Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Carere RG, Thompson CR, Pasupati S, Webb JG. Transapical aortic valve implantation in humans. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 1194–6.
- 38 Walther T, Simon P, Dewey T, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. Circulation 2007; 116 (Suppl): I240–I245.
- 39 Sack S, Kahlert P, Weber M, et al. Percutaneous Aortic Valve Implantation: A New Therapeutic Option for Selected High- Risk Patients with Aortic Stenosis. Clin Res Cardiol 2008, Supplement
- 40 Kahlert P, Khandanpour S, Sack S, Erbel R, Perkutaner Aortenklappenersatz - Eine neue Alternative zur Operation? Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology 2008; 15(5-6), 124-131
- 41 Spargias K, Manginas A, Pavlides G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first Greek experience, Hellenic J Cardiol. 2008 Nov-Dec;49(6):397-407.
- 42 Piazza N, Grube E, Gerckens U, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. EuroIntervention. 2008;4(2):242–9.
- 43 Thomas M, Schmyk G, Walther T, et al. 30 day result of the SOURCE registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards Sapien valve. Presented at the EuroPCR 2009.
- 44 Thomas Pilgrim, Peter Wenaweser, Aortenklappenersatz bei älteren Patienten mit schwerer Aortenstenose Cardiovascular Medicine 2010;13(6):197–203
- 45 Ralf Zahn, Rudolf Schiele, Uwe Zeymer, et al. Perkutaner Aortenklappenersatz: Eine neue Therapieoption für inoperable oder operative Hochrisiko-Patienten mit symptomatischer Aortenstenose, Ärzteblatt Rheinland-Pfalz, Ausgabe 8 / August 2009

- 
- 46 Rosenhek R, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Normal values for Doppler echocardiographic assessment of heart valve prostheses. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16: 1116–27.
- 47 Attias D, Himbert D, Ducrocq G, et al. Immediate and mid-term results of transfemoral aortic valve implantation using either the Edwards Sapien transcatheter heart valve or the Medtronic CoreValve System in high-risk patients with aortic stenosis, Arch Cardiovasc Dis. 2010 Apr;103(4):236-45. Epub 2010 May 20.
- 48 Webb JG, Altwegg L, Boone RH, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. Circulation. 2009 Jun 16;119(23):3009-16. Epub 2009 Jun 1
- 49 Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, et al. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. Ann Thorac Surg. 2008 Jul;86(1):46-54; discussion 54-5.
- 50 Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M, et al. Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis. Am Heart J. 2009 May;157(5):860-6.
- 51 Ferreira ND, Caeiro D, Adão L, et al. Incidence and Predictors of Permanent Pacemaker Requirement after Transcatheter Aortic Valve Implantation with a Self-Expanding Bioprosthesis, Pacing Clin Electrophysiol. 2010 Aug 17.
- 52 Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. Eur Heart J. 2010 Sep 23.
- 53 Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. Eur Heart J. 2010 Sep 15
- 54 Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, et al. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2009 Jul 21;54(4):303-11
- 55 Sutton, M., T. Plappert, A. Spiegel, et al. "Early postoperative changes in left ventricular chamber size, architecture, and function in aortic stenosis and aortic regurgitation and their relation to intraoperative changes in afterload:a prospective two-dimensional echocardiographic study." Circulation 1987 76(1): 77-89.
- 56 Orsinelli, D. A., G. P. Aurigemma, S. Battista, S. Krendel and W. H. Gaasch. "Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness." J Am Coll Cardiol 1993 22(6): 1679-83.
- 57 Flachskampf, F. A. and W. G. Daniel. "Aortic valve stenosis." Internist (Berl) 2004 45(11): 1281- 90
- 58 Mollema SA, Delgado V, Bertini M, et al. Viability assessment with global left ventricular longitudinal strain predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Imaging. 2010 Jan;3(1):15-23. Epub 2009 Oct 9
- 59 Lafitte S, Perlant M, Reant P, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis Eur J Echocardiogr. 2009 May;10(3):414-9. Epub 2008 Nov 7.
- 60 Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic

aortic stenosis. *Circulation*. 2004 Sep 14;110(11):1473-6. Epub 2004 Jun 28. Erratum in: *Circulation*. 2005 Jan 25;111(3):378.

61 Deng YB, Liu R, Wu YH, Xiong L, Liu YN. Evaluation of short-axis and long-axis myocardial function with two-dimensional strain echocardiography in patients with different degrees of coronary artery stenosis. *Ultrasound Med Biol*. 2010 Feb;36(2):227-33. Epub 2010 Jan 4

62 Choi JO, Cho SW, Song YB, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jul;10(5):695-701. Epub 2009 Apr 28

63 Iwahashi N, Nakatani S, Kanzaki H, Hasegawa T, Abe H, Kitakaze M, Acute improvement in myocardial function assessed by myocardial strain and strain rate after aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006 Oct;19(10):1238-44.

64 Moonen M, Lancellotti P, Zacharakis D, Pierard L The value of 2D strain imaging during stress testing. *Echocardiography*. 2009 Mar;26(3):307-14.

65 Leung DY, Ng AC. Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ*. 2010 Mar;19(3):161-74. Epub 2010 Feb 9

66 Di Bello V, Talini E, Dell'Omo G, et al. Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: a two-dimensional strain echocardiography study. *Am J Hypertens*. 2010 Apr;23(4):405-12. Epub 2009 Dec 31

67 Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ, Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 11;54(7):618-24

68 Lindqvist P, Bajraktari G, Molle R, et al. Valve replacement for aortic stenosis normalizes subendocardial function in patients with normal ejection fraction. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Aug;11(7):608-13. Epub 2010 Mar 10

69 Poulsen SH, Søgaard P, Nielsen-Kudsk JE, Egeblad H. Recovery of left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jul;20(7):877-84.

70 Stig Urheim, Thor Edvardsen, Hans Torp, Bjørn Angelsen and Otto A. Smiseth Myocardial Strain by Doppler Echocardiography : Validation of a New Method to Quantify Regional Myocardial Function, *Circulation*. 2000;102;1158-1164

71 Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijmens B, Sutherland GR. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle, *Circulation*. 2005 Oct 4;112(14):2157-62.

72 Støylen, Asbjørn, Strain rate imaging. Cardiac deformation imaging by ultrasound / echocardiography Tissue Doppler and Speckle tracking, Dept. of Circulation and Medical Imaging (ISB), Faculty of Medicine DMF, NTNU, <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/>

73 D'hooge J, Bijmens B, Thoen J, Van de Werf F, Sutherland GR, Suetens P Echocardiographic strain and strain-rate imaging: a new tool to study regional myocardial function *IEEE Trans Med Imaging*. 2002 Sep;21(9):1022-30.

74 Wittlich N, Erbel R, Mohr-Kahaly S, Meyer J: Quantitative versus qualitative Beurteilung der linksventrikulären Funktion – Praktikabilität und Limitationen. In Gehring J, von Bibra H (Hrsg.): *Echokardiographische Diagnostik bei koronarer Herzkrankheit*. 2 Aufl., Steinkopff, Darmstadt; 1998: 5-15

- 75 Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography, Eur J Echocardiogr. 2009 Mar;10(2):165-93
- 76 Lahiri A, Rodrigues EA, Carboni GP, Raftery EB. Effects of long-term treatment with calcium antagonists on left ventricular diastolic function in stable angina and heart failure. Circulation. 1990 Feb;81(2 Suppl):III130-8
- 77 Bryg RJ, Williams GA, Labovitz AJ. Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. Am J Cardiol. 1987 Apr 15;59(9):971-4
- 78 Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS, Lighty GW Jr, Mallavarapu C, Segal BL. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension., Am Heart J. 1994 Apr;127(4 Pt 1):906-13
- 79 Leanne Groban and Sylvia Y. Dolinski, Transesophageal Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function, Chest 2005;128;3652-3663
- 80 Dickstein K, et al, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008 Oct;29(19):2388-442.
- 81 Guyton, A.C., and J.E. Hall. 1995. Textbook of medical physiology, p. 110-12, 9th ed. W.B. Saunders, Philadelphia
- 82 Sutherland, G., L. Hatle, F. Rademakers, P. Claus, J. D'Hooge, and B. Bijnens. 2004a. Doppler Myocardial Imaging, pp. 202, In G. R. Sutherland, (ed.), Vol. 1, 1 ed. Leuven University Press, Leuven.
- 83 D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. Eur J Echocardiogr. 2000 Sep;1(3):154-70. Review. Erratum in: Eur J Echocardiogr 2000 Dec;1(4):295-9.
- 84 Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. J Am Soc Echocardiogr. 2004 Jul;17(7):788-802. Review
- 85 Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. J Am Soc Echocardiogr. 2004 Oct;17(10):1021-9.
- 86 Adam D, Beilin-Nissan S, Friedman Z, Behar V. The combined effect of spatial compounding and nonlinear filtering on the speckle reduction in ultrasound images. Ultrasonics. 2006 Feb;44(2):166-81. Epub 2005 Nov 18
- 87 Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. J Am Soc Echocardiogr. 2001 Feb;14(2):85-96. Review
- 88 Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. J Am Soc Echocardiogr. 2004 Jun;17(6):630-3. PubMed PMID: 15163933.
- 89 Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography-from technical considerations to clinical applications. J Am Soc Echocardiogr. 2007 Mar;20(3):234-43. Review. PubMed PMID: 17336748.

- 90 Carasso S, Cohen O, Mutlak D, et al. Differential effects of afterload on left ventricular long- and short-axis function: insights from a clinical model of patients with aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. Am Heart J. 2009 Oct;158(4):540-5. Epub 2009 Aug 22
- 91 Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. Eur Heart J. 2009 Dec;30(24):3037-47. Epub. PubMed PMID: 19726436.
- 92 Donal E, Bergerot C, Thibault H, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. Eur J Echocardiogr. 2009 Dec;10(8):914-21. Epub 2009 Aug 7.
- 93 Reckefuss N, Butz T, Horstkotte D, Faber L. Evaluation of longitudinal and radial left ventricular function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in a large cohort of normal probands. Int J Cardiovasc Imaging. 2010 Oct 13.
- 94 Bussadori C, Moreo A, Di Donato M, et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. Cardiovasc Ultrasound. 2009 Feb 13;7:8.
- 95 Dana Cramariuc, Eva Gerds, Einar Skulstad Davidsen, Leidulf Segadal, Knut Matre, Myocardial deformation in aortic valve stenosis: relation to left ventricular geometry, Heart 2010;96:106e112.
- 96 George R. Sutherland, Liv Hatle, Piet Claus Jan D'hooge and Bart Bijnens. Doppler Myocardial Imaging, A Textbook, Published by BSWK bvba, Scientific Consulting and Publishing-Hasselt, Belgium, 2006
- 97 Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, Hubbert L, Kulkulski T, Hatle L, et al. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. J Am Soc Echocardiogr 2000;13:588-98.
- 98 Clavel MA, Webb JG, Pibarot Pet al. Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis, J Am Coll Cardiol. 2009 May 19;53(20):1883-91.
- 99 Thielmann M, Wendt D, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with very high risk for conventional aortic valve replacement. Ann Thorac Surg. 2009 Nov;88(5):1468-74
- 100 Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. Circulation. 2006 Aug 8;114(6):591-6. Epub 2006 Jul 31
- 101 Prof. R. Blickhan, überarbeitet von V. Wank und A. Seyfarth, Einführung in die Biomechanik, [www.uni-jena.de/~beb](http://www.uni-jena.de/~beb)
- 102 Sherif MA, Abdel-Wahab M, Awad O, et al. Early hemodynamic and neurohormonal response after transcatheter aortic valve implantation, Am Heart J. 2010 Nov;160(5):862-9.
- 103 Ivor L. Gerber, Ralph A.H. Stewart, Malcolm E. Legget, et al. Increased Plasma Natriuretic Peptide Levels Reflect Symptom Onset in Aortic Stenosis. Circulation 2003;107:1884-1890
- 104 Michael Weber, Roman Arnold, Matthias Rau, et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease, European Heart Journal (2005) 26, 1023–1030

#### 6.4. Publikationen

1. **Journal of Molecular Medicine 2003 May;81(5):305-9.**  
Interaction of CA repeat polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase and hyperhomocysteinemia in acute coronary syndromes: evidence of gender-specific differences.  
Laule M, Meisel C, Prauka I, Cascorbi I, Malzahn U, Felix SB, Baumann G, Roots I, Stangl K, Stangl V.
2. **Circulation. 2002 Jan 29;105(4):483-9**  
Ubiquitin-proteasome pathway as a new target for the prevention of restenosis.  
Meiners S, Laule M, Rother W, Guenther C, Prauka I, Muschick P, Baumann G, Kloetzel PM, Stangl K.
3. **Cardiovascular Ultrasound 2012, 10-15**  
Acute regional improvement of myocardial function after interventional trans-femoral aortic valve replacement in aortic valve stenosis: A speckle tracking echocardiography study  
S Schattke, G Baldenhofer, I Prauka, M Laule, V Stangl, K Stangl, G Baumann, F Knebel

## **6.5. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **6.6. Danksagung**

Ich danke allen, die das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben:

Herrn PD Dr. F. Knebel für die Überlassung des Themas, die kompetente Betreuung und Unterstützung während der gesamten Arbeitszeit.

Herrn Dr. S. Schattke für die Unterstützung bei der Auswertung der Echodaten.

Herrn G. Baldenhofer, Frau K. Zhang und Frau. C. Scholz für ihre Unterstützung und die Patientenbetreuung während der Studie.

Herrn Prof. Dr. G. Baumann, Herrn. Prof. Dr. K. Stangl und Frau Prof. Dr. V. Stangl für ihre Unterstützung und das jahrelang entgegengebrachte Vertrauen.

Meiner Familie und meinen Freunden für den Ansporn durch beharrliches Nachfragen.

## 6.7. Eidesstattliche Erklärung

### Erklärung

„Ich, Ines Prauka, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Akute regionale Verbesserung der linksventrikulären Myokardfunktion nach transfemoralem Aortenklappenersatz bei hochgradiger Aortenklappenstenose: eine 2D-Strain Echokardiographie-Studie selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift