

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

DISSERTATION

**Echokardiografische Funktionsanalyse des linken Vorhofes mittels
2D-Speckle Tracking**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Stüer

aus Oelde

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Abstract	4
1 Einleitung	8
1.1 Deformationsbildgebung: Neue echokardiografische Methode zur Bestimmung der linksatrialen Funktion	8
1.2 Vorhofflimmern und Pulmonalvenenisolation	8
1.3 Aortenklappenstenose und Transkatheter-Aortenklappenimplantation	8
1.4 Zielsetzung der Studien	9
2 Methodik	9
2.1 Allgemeine echokardiografische Methoden	9
2.2 Deformationsanalyse des linke Atriums mittels 2D-Speckle Tracking	9
2.3 Statistische Auswertung	10
2.4 Ergänzungen zur Studie „Left atrial mechanics predict the success of pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation“.	10
2.5 Ergänzungen zur Studie „Short-Term Effects of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Left Atrial Mechanics and Left Ventricular Diastolic Function“	11
2.6 Ergänzungen zur Studie „Recovery of left ventricular and left atrial mechanics in different entities of aortic stenosis 12 months after TAVI“	11
3 Ergebnisse	12
3.1 Ergebnisse der Studie zum Thema Vorhofflimmern und Pulmonalvenenisolation	12
3.2 Ergebnisse der TAVI-Studie nach einer Woche	13
3.3 Ergebnisse der TAVI-Studie nach 12 Monaten	13
4 Diskussion	14
4.1 Diskussion der Studie zum 2D-Speckle Tracking bei Vorhofflimmern und Pulmonalvenenisolation	14
4.2 Diskussion der linksatrialen Funktionsanalyse mittels 2D-Speckle Tracking bei Patienten nach einer TAVI	16
4.3 Limitationen der Studien	18
5 Literaturverzeichnis	19
6 Eidesstattliche Versicherung	23

7	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	24
8	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	25
9	Lebenslauf	56
10	Publikationsliste	57
11	Danksagung	58

Abstract

Hintergrund Die echokardiografische Analyse der linksatrialen Funktion bei verschiedenen kardiologischen Erkrankungen ist eine diagnostische Herausforderung. 2D-Speckle Tracking ermöglicht eine zuverlässige Deformationsanalyse der kardialen linksventrikulären Funktion. Diese Methode wurde in den vorliegenden Arbeiten für die linkstriale Funktionsanalyse bezüglich der Auswirkungen einer Pulmonalvenenisolation und einer Transkatheter- Aortenklappenimplantation genutzt.

Methoden In der ersten Studie wurden bei 31 Patienten mit symptomatischem paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern die linksatriale Reservoir- (R_{LA}) und Conduitsfunktion ($R_{LA} - E_{LA}$) sowie die atriale Kontraktion ($E_{LA} - A_{LA}$) vor und 6 Monate nach einer Pulmonalvenenisolation mittels 2D-Speckle Tracking untersucht. Als Responder galten Patienten, die nach 6 Monaten in einem stabilen Sinusrhythmus waren. Zur Kontrolle wurden 20 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen.

In einer weiteren Studie wurde bei 32 Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose die akute Erholung der linksatrialen Funktion eine Woche nach der Transkatheter-Aortenklappenimplantation analysiert.

Darüber hinaus wurden die Auswirkungen einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation auf die Funktion des linken Vorhofes bei 54 Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose nach 12 Monaten gemessen.

Ergebnisse Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung hatten alle Patienten mit Vorhofflimmern eine signifikant reduzierte linksatriale Reservoir- und Kontraktionsfunktion im Vergleich zu den 20 Kontrollen. 6 Monate nach der Pulmonalvenenisolation waren 17 Patienten (54.8 %) Responder. Die Reservoirfunktion war bei den Respondern bei der Basisuntersuchung signifikant höher als bei den Non-Respondern (32.7 ± 11.1 % vs. 22.9 ± 10.9 %, $p = 0.019$). Nur bei den Respondern verbesserten sich die Reservoirfunktion und die aktive Kontraktion und erreichten Normwerte.

Bei der Vorhofanalyse eine Woche nach der Transkatheter-Aortenklappenimplantation zeigten sich signifikant gesteigerte Werte für Reservoir- (24.0 ± 11.2 % vs. 32.3 ± 14.0 %, $p < 0.001$) und Conduitsfunktion (13.9 ± 5.5 % vs. 20.8 ± 8.1 %, $p < 0.001$). Es konnte keine Verbesserung der aktiven Kontraktion festgestellt werden.

Auch 12 Monate nach der Transkatheter-Aortenklappenimplantation zeigte sich eine anhaltende Verbesserung der passiven linksatrialen Funktion.

Schlussfolgerung 2D-Speckle Tracking ermöglicht eine stabile linksatriale Funktionsanalyse. Die Reservoirfunktion scheint ein geeigneter Parameter zu sein, um den Erfolg einer Pulmonalvenenisolation vorherzusagen. Nur Responder zeigten eine verbesserte Reservoirfunktion und die aktive Kontraktion steigerte sich innerhalb der 6 Monate auf Normalwerte, was auf ein geringeres Remodelling des linken Atriums aufgrund des Vorhofflimmerns schließen lässt. Bei Non-Respondern konnten hingegen keine günstigen Auswirkungen einer Pulmonalvenenisolation festgestellt werden.

Nach einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation verbessern sich kurzfristig nur die Reservoir- und die Conduitfunktion. Diese Ergebnisse lassen sich durch eine akute Nachlastsenkung des linken Ventrikels postinterventionell erklären.

Diese Veränderungen sind auch bei dem untersuchten Hochrisiko-Kollektiv über 12 Monate stabil.

Abstract

Background The echocardiographic functional examination of the left atrium in different cardiac diseases is challenging. 2D-Speckle Tracking enables deformation analysis of ventricular cardiac function. In our studies this method was used for functional assessment of the left atrium after pulmonary vein isolation (PVI) and transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

Methods In 31 patients with symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation (Afib) the left atrial (LA) reservoir (R_{LA}), conduit ($R_{LA} - E_{LA}$) and also the active LA contractile function ($E_{LA} - A_{LA}$) were measured by use of 2D-Speckle Tracking before and 6 months after PVI. Responders to the procedure were patients in a stable sinus rhythm after 6 months. 20 matched healthy controls were included.

In a second investigation the recovery of the LA mechanics was analysed in 32 patients with severe aortic stenosis one week after TAVI.

Furthermore, the effects of intervention on the LA function were analysed in 54 consecutive patients with severe aortic stenosis, 12 months after the implantation.

Results At baseline, all patients with Afib had a significant lower LA reservoir and contractile function compared to the controls. 6 months after pulmonary vein isolation 17 patients (54.8 %) were responders. The reservoir function was significantly higher in responders in comparison to non-responders (32.7 ± 11.1 % vs. 22.9 ± 10.9 %, $p = 0.019$). Only in responders, the reservoir and the contractile LA function improved and reached normal values.

One week after TAVI, the reservoir (24.0 ± 11.2 % vs. 32.3 ± 14.0 %, $p < 0.001$) and the conduit function (13.9 ± 5.5 % vs. 20.8 ± 8.1 %, $p < 0.001$) improved significantly. There was no improvement of the LA contraction.

12 months after intervention the prolonged recovery of the LA function could still be measured.

Conclusion 2D-Speckle Tracking allows functional analysis of the left atrium. The reservoir function seems to be a useful parameter to predict the success of PVI. Additionally, only in responders the LA reservoir and contractile function improved

during the 6 months, reaching normal values. In contrast, in the non-responders, structural remodelling of the left atrium as a consequence of Afib may be the reason for the lack of improvement.

Shortly after TAVI the reservoir and the conduit LA function improved significantly. This improvement is most likely due to an afterload reduction of the left ventricle after TAVI. In the long term, there is a sustained and significant improvement of LA reservoir and conduit function.

1 Einleitung

1.1 Deformationsbildgebung: Neue echokardiografische Methode zur Bestimmung der linksatrialen Funktion

Moderne Methoden der Echokardiografie wie die Deformationsbildgebung (Strain Imaging) erlauben die Analyse der linksventrikulären, aber auch der linksatrialen (LA) Funktion. Die LA Funktion kann in drei Phasen unterteilt werden. Während der ventrikulären Systole und der isovolumetrischen Relaxationszeit dient das linke Atrium als Reservoir. Es sammelt und speichert das einströmende Blut aus den vier Pulmonalvenen. Anschließend folgt die Conduit-Phase. In der frühen Diastole fließt das gespeicherte Blut passiv entlang eines Druckgradienten über die Mitralklappe in den linken Ventrikel (LV). In der späten Diastole kontrahiert das Myokard des linken Vorhofes aktiv und befördert damit das restliche Blut in die linke Kammer.¹

Diese drei Phasen können mittels 2D-Speckle Tracking-Analyse (STE) untersucht werden.

1.2 Vorhofflimmern und Pulmonalvenenisolation

Vorhofflimmern (VHF) ist mit einer Prävalenz von 1.5 - 2 % die häufigste kardiale Rhythmusstörung und mit einem fünffach erhöhten Risiko für einen Schlaganfall assoziiert.²

Das VHF ist assoziiert mit einer elektrischen Modellierung, einem strukturellen Umbau, Funktionseinschränkungen und einer Vergrößerung des linken Atriums.³ Dieses sogenannte Remodelling ist in gewissem Maße, vor allem bei Patienten mit erst seit kürzerer Zeit bestehendem VHF, reversibel.^{3,4} Die Pulmonalvenenisolation (PVI) ist einer medikamentösen Therapie in Bezug auf die langfristige Erhaltung eines Sinusrhythmus (SR) heute überlegen und bei Patienten mit paroxysmalem VHF, die unter optimaler medikamentöser Therapie nicht symptomfrei sind, indiziert. Die PVI kann bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil in Zentren mit geringer Komplikationsrate als first-line Therapie angewandt werden.^{2,5}

1.3 Aortenklappenstenose und Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Die Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste interventionspflichtige Klappenerkrankung in den industrialisierten Ländern.⁶ Durch die stenosebedingte chronisch erhöhte Nachlast kommt es zu einer konzentrischen Hypertrophie des LV, was zu einer linksventrikulären Compliance-Senkung, einer diastolischen Dysfunktion

und einem erhöhtem linksventrikulären end-diastolischen Druck führt.⁷ Bei Patienten mit schwerer AS kommt es durch die erhöhte Nachlast und die erhöhten Füllungsdrücke zu einer LA Vergrößerung und einem LA Remodelling mit Funktionseinschränkung. Diese Auswirkungen auf den Vorhof wiederum beeinflussen das klinische Outcome der Patienten.⁸ Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist eine geeignete Therapie für Patienten mit schwerer AS und erhöhtem operativen Risikoprofil.⁹ Eine TAVI führt ohne die Nebenwirkungen eines chirurgischen Klappenersatzes zu einer schnellen Reduktion der Nachlast.¹⁰

1.4 Zielsetzung der Studien

In den der Dissertation zugrunde liegenden drei Arbeiten wurde mit Hilfe von STE untersucht, wie sich die LA Funktion bei Patienten mit VHF oder schwerer AS verändert und in welchem Ausmaß eine Erholung der Vorhoffunktion bei den fortgeschrittenen Erkrankungsentitäten möglich ist.

Weiterhin wurde bei Patienten mit VHF nach einem prognostischen Marker gesucht, der die Effektivität einer PVI prädiktiv bestimmen kann.

Diese Zusammenfassung der drei Arbeiten konzentriert sich auf die Auswirkungen der jeweiligen Interventionen auf das linke Atrium.

2 Methodik

2.1 Allgemeine echokardiografische Methoden

Die echokardiografischen Standarduntersuchungen wurden nach den Richtlinien der American Society of Echocardiography (ASE)¹¹ mit einem Vivid 7 Dimension oder Vivid E9 Ultraschallgerät (GE Vingmed Ultrasound AS, Horton, Norway, M4s oder M5S 1.5-4.0 MHz Schallköpfe) von Kardiologen mit Erfahrung auf dem Gebiet der Echokardiografie durchgeführt. Die Patienten wurden transthorakal in Linksseitenlage (Dekubitusposition) untersucht.

2.2 Deformationsanalyse des linken Atriums mittels 2D-Speckle Tracking

Es wurden standardisierte und optimierte 2D Ultraschallbilder des Vierkammerblickes mit Bildraten zwischen 60 und 80 Bildern/Sekunde (fps) aufgenommen und offline an einem Computer mittels EchoPac (GE Vingmed, Horton, Norway) ausgewertet. Mittels STE wurde der longitudinale Strain der septal basalen und der lateral basalen Segmente des linken Atriums gemessen. Der Schluss der Aortenklappe (AVC, „Aortic

valve closure), mittels continuous-wave-doppler (cw-Doppler) über der Aortenklappe gemessen, diente als Zeitmarker für das Ende der ventrikulären Systole. Es erfolgte eine manuelle Konturierung des linken Vorhofes im Vierkammerblick und eine automatische Analyse der longitudinalen LA Deformation (longitudinaler 2D Strain). Es lässt sich mittels STE ein positiver maximaler Strain (R_{LA}) in der ventrikulären Systole, ein Strain während der frühen Diastole (E_{LA}) und, wenn möglich, ein Strain in der späten Diastole (A_{LA}) messen. Diese Strain-Werte wurden für die Berechnung der LA Reservoir- (R_{LA}), der Conduit- ($R_{LA} - E_{LA}$) und der Kontraktionsfunktion ($E_{LA} - A_{LA}$) genutzt (siehe zur Darstellung von R_{LA} , E_{LA} und A_{LA} Abbildung 1 des Papers „Left atrial mechanics predict the success of pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation“).

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der drei Arbeiten erfolgte mit dem Programm SPSS 19.0 bzw. SPSS 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Alle Ergebnisse werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Alle Ergebnisse mit einem p-Wert < 0.05 wurden als signifikant eingestuft.

2.4 Ergänzungen zur Studie „Left atrial mechanics predict the success of pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation“.

Für diese prospektive Pilotstudie wurden 31 Patienten (62.3 ± 9.1 Jahre, 19 Männer) mit paroxysmalem oder persistierendem VHF untersucht, die in der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte zwischen Oktober 2011 und März 2013 eine PVI erhalten haben. Alle Patienten hatten trotz einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie weiterhin Beschwerden. Die Baseline-Untersuchungen erfolgten einen Tag vor der PVI. Die Auswertung dieser Untersuchungen wurde kurzzeitig nach der Intervention ohne Kenntnis über das Ergebnis der PVI durchgeführt. Die Follow-up Untersuchungen fanden 194.6 ± 43.0 Tage nach der PVI statt. Anschließend erfolgte eine Einteilung in Responder und Non-Responder. Patienten, die unter keinen Symptomen während des Beobachtungszeitraumes litten und durchgehend einen SR in einem 7-Tage Langzeit-EKG aufwiesen, klassifizierten wir als Responder. Als Kontrollgruppe wurden 20 herzgesunde Kontrollen (60.6 ± 6.6 Jahre, 10 Männer) echokardiografisch untersucht.

Die LA Volumina wurden nach den Empfehlungen der ASE¹² und bezogen auf die Body-Surface-Area (BSA) mit der Mosteller Formel bestimmt.¹³

Die Auswirkungen der PVI auf den Vorhof wurden mittels STE ermittelt.

2.5 Ergänzungen zur Studie „Short-Term Effects of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Left Atrial Mechanics and Left Ventricular Diastolic Function“

Es wurden 32 Patienten (76.6 ± 9.6 Jahre, 14 Männer) mit einer schweren AS in die Studie eingeschlossen, die zwischen November 2010 und Juli 2011 eine TAVI in der Charité Campus Mitte erhalten haben. Sie wurden vor und 8 ± 3.3 Tage nach einer TAVI mittels Echokardiografie, einschließlich STE, untersucht. Indikationen für eine TAVI sind symptomatische hochgradige Aortenklappenstenosen, verbunden mit einem hohen perioperativen Risiko. Das individuelle Risiko des Patienten wird mit dem EuroSCORE¹⁴ (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score) erfasst. Ein hohes Risiko liegt bei einem EuroSCORE von $> 20\%$ oder bei einem EuroSCORE $< 20\%$ bei zusätzlichen Risikofaktoren, die im EuroSCORE nicht abgebildet werden, vor. Zu diesen Risikofaktoren zählen eine schwere Lungeninsuffizienz, eine Leberzirrhose oder ein metastasiertes Krebsleiden. Patienten mit signifikanter koronarer Herzerkrankung wurden vor der TAVI zunächst vollständig durch eine perkutane Koronarintervention revaskularisiert.

Zur Analyse der kurzfristigen Veränderungen nach einer TAVI wurden die Patienten schnellstmöglich im stabilen Zustand (Entlassung von der Intensivstation, vollständige Mobilisierung, normaler Blutdruck, keine Arrhythmien) untersucht. Im Durchschnitt war dies nach 8 ± 3.3 Tagen möglich.

Es wurden die Auswirkungen der TAVI auf den Vorhof mittels STE ermittelt.

2.6 Ergänzungen zur Studie „Recovery of left ventricular and left atrial mechanics in different entities of aortic stenosis 12 months after TAVI“

Es wurden 54 Patienten (79.3 ± 8.5 Jahre, 21 Männer) mit schwerer AS in die Studie eingeschlossen. Es galten dieselben Indikationen für eine TAVI wie in der unter 2.5 beschriebenen Studie. Das individuelle Risikoprofil wurde ebenfalls anhand des EuroSCORE berechnet.

Die Baseline Untersuchung erfolgte vor und das Follow-up 12 Monate nach der TAVI. Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe bestand aus

Patienten mit einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ($\geq 50\%$) und normalen Flusseigenschaften über der Aortenklappe (Schlagvolumenindex (SVI) $\geq 35 \text{ ml/m}^2$). Zur zweiten Gruppe gehörten die Patienten mit einer erhaltenen LVEF, aber dennoch reduziertem Schlagvolumen (paradoxe low flow (PLF) AS) (LVEF $\geq 50\%$, SVI $< 35 \text{ ml/m}^2$). Eine reduzierte LVEF ($< 50\%$) definierte die dritte Gruppe. Die Vorhoffunktion 12 Monate nach einer TAVI wurde mittels STE untersucht.

3 Ergebnisse

Bei allen eingeschlossenen Patienten konnte eine Funktionsanalyse des linken Atriums mittels STE durchgeführt werden.

3.1 Ergebnisse der Studie zum Thema Vorhofflimmern und Pulmonalvenenisolation

6 Monate nach einer PVI waren 17 VHF Patienten (54.8 %) Responder. Mit einem Durchschnittsalter von 61.2 ± 10.0 Jahren bei den Respondern und 63.6 ± 8.1 Jahren bei den Non-Responder bestanden keine signifikanten Altersunterschiede. Vor der PVI litten 12 (38.7 %) an persistierendem und 19 (61.3 %) an paroxysmalem VHF. Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie traten bei 2 (11.8 %) bzw. 10 (58.8 %) Respondern als Begleiterkrankung auf. Bei den Non-Respondern waren es 3 (21.4 %) und 11 (78.9 %) Patienten. Des Weiteren litt ein Responder an einer koronaren Herzerkrankung und 4 Non-Responder nahmen vor der Intervention Antiarrhythmika.

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den LA Volumina der Responder und Non-Responder. Nach 6 Monaten zeigten die Responder ein signifikant kleineres systolisches LA Volumen als die Non-Responder ($p = 0.008$).

Die Reservoirfunktion (R_{LA}) und die aktive Kontraktion ($E_{LA-A_{LA}}$) des linken Vorhofes waren bei allen Patienten mit VHF im Vergleich zu den gesunden Probanden zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung signifikant erniedrigt. Weiterhin war die Reservoirfunktion vor einer PVI bei Respondern signifikant höher als bei Non-Respondern ($32.7 \pm 11.1\%$ vs. $22.9 \pm 10.9\%$, $p = 0.019$). Die Conduitfunktion ($R_{LA-E_{LA}}$) und die aktive Kontraktionsfunktion hingegen unterschieden sich vor der PVI nicht zwischen den beiden Gruppen.

Bei der Follow-up Untersuchung zeigte sich lediglich die signifikante Verbesserung der Reservoir- ($32.7 \pm 11.1\%$ vs. $41.4 \pm 8.1\%$, $p = 0.004$) und der Kontraktionsfunktion

($16.9 \pm 8.8 \%$ vs. $22.3 \pm 4.9 \%$, $p = 0.02$) bei den Respondern im Vergleich zur Basisuntersuchung. Die Responder erreichten mit diesen Ergebnissen nahezu die Werte der Kontrollen.

Bei den Non-Respondern war keine Erholung der Vorhoffunktion nach der PVI festzustellen. Es konnte allerdings auch trotz weiter bestehendem Vorhofflimmern keine Verschlechterung der Vorhoffunktion gemessen werden.

3.2 Ergebnisse der TAVI-Studie nach einer Woche

Die 32 Patienten der zweiten Studie hatten einen mittleren EuroSCORE von $19.2 \pm 15.8 \%$. Vor der TAVI waren 25 Patienten (78.1 %) in einem SR und 7 Patienten (21.9 %) hatten VHF. Nach der Intervention hatten 27 (84.4 %) Patienten einen SR und 5 (15.6 %) VHF. Die LA Volumina veränderten sich kurz nach der TAVI nicht signifikant. Die Werte der Reservoir- ($24.0 \pm 11.2 \%$ vs. $32.3 \pm 14.0 \%$, $p \leq 0.001$) und der Conduitfunktion ($13.8 \pm 5.5 \%$ vs. $20.8 \pm 8.1 \%$, $p \leq 0.001$) hingegen stiegen signifikant nach der TAVI an. Die aktive Kontraktion hingegen hat sich nicht verbessert.

Bei den Männern wurde lediglich ein signifikanter Unterschied der Reservoirfunktion ($23.2 \pm 10.7 \%$ vs. $29.9 \pm 16.3 \%$, $p = 0.035$) nach der TAVI festgestellt. Bei den Frauen veränderte sich zusätzlich zur Reservoirfunktion ($24.7 \pm 11.8 \%$ vs. $34.1 \pm 12.1 \%$, $p = 0.03$) auch die Conduitfunktion ($13.4 \pm 4.5 \%$ vs. $23.0 \pm 7.3 \%$, $p \leq 0.001$), was eine stärkere Verbesserung der linksventrikulären Relaxation und eine stärkere Reduktion des end-diastolischen linksventrikulären Drucks im Vergleich zu den Männern vermuten lässt.

3.3 Ergebnisse der TAVI-Studie nach 12 Monaten

In der dritten Studie lagen 359 ± 38 Tage zwischen der Basisuntersuchung und dem Follow-up. Der EuroSCORE der Patienten betrug $16.0 \pm 11.9 \%$. Von den 54 Patienten mit schwerer AS hatten 24 Patienten (44.4 %) eine normale LVEF mit einem normalen Schlagvolumenindex, 16 Patienten (29.7 %) eine PLF AS und 14 Patienten (25.9 %) hatten eine reduzierte LVEF.

Nach der TAVI verbesserte sich der klinische Zustand der Patienten. Bei 85.2 % der Patienten verbesserte sich die Belastungsdyspnoe um eine NYHA-Stufe. Wie in der kurzfristigen Betrachtung der LA Funktion nach einer TAVI verbesserten sich auch langfristig in der Hochrisikogruppe nur die Reservoir- ($21.5 \pm 11.2 \%$ vs. $26.6 \pm 13.8 \%$, $p = 0.039$) und die Conduitfunktion ($10.3 \pm 5.8 \%$ vs. $14.8 \pm 8.2 \%$; $p = 0.002$)

signifikant. Allerdings kam es auch langfristig zu keiner signifikanten Verbesserung der LA Kontraktion. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen im Hinblick auf die Funktion des linken Vorhofes gefunden.

4 Diskussion

In den drei hier dargestellten Studien wurde die Methodik des STE für die Analyse der LA Funktion bei Patienten mit verschiedenen kardiologischen Grunderkrankungen genutzt.

4.1 Diskussion der Studie zum 2D-Speckle Tracking bei Vorhofflimmern und Pulmonalvenenisolation

VHF hat als häufigste kardiale Rhythmusstörung eine hohe sozioökonomische Bedeutung in einer alternden Gesellschaft. Um die Erfolgsrate einer PVI zu erhöhen und um eine bessere Patientenselektion zu ermöglichen, ist es wichtig, das strukturelle Remodelling des Vorhofes bei VHF genauer zu verstehen. Die Bestimmung der drei Komponenten der LA Funktion mittels transmitralem Doppler und einem Doppler des Pulmonalvenenflusses ist nur indirekt und damit in seiner Aussagefähigkeit limitiert.¹⁵ STE ist eine neuere Methode, die zur Bestimmung der linksventrikulären Deformation entwickelt wurde. Während eine MRT zur Darstellung der LA Fibrosierung sehr aufwendig und kostenintensiv ist und invasive Maßnahmen nicht für jeden Patienten geeignet sind, ist eine echokardiografische Untersuchung günstig und breit verfügbar. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass sich STE auch zur Darstellung der Funktion des linken Vorhofes eignet^{15,16} und gegenüber dem Tissue Doppler Imaging (TDI) einige Vorteile hat. So ist STE weniger winkelabhängig¹⁷ und ermöglicht eine direkte Strain-Messung.¹⁸

Ziel der Studie war zu evaluieren, ob mittels STE Prädiktoren gefunden werden können, die den Erfolg einer PVI im Vorhinein bestimmen können. Außerdem haben wir geschaut, ob sich die LA Funktion nach einer PVI wieder verbessern kann. Das Hauptergebnis der Studie war, dass die Reservoirfunktion (R_{LA}) als prognostischer Marker für den Erfolg einer PVI genutzt werden kann. Mit dieser Erkenntnis kann eine bessere Patientenselektion erfolgen und eine PVI effektiver eingesetzt werden. Des Weiteren haben alle Patienten mit VHF vor einer PVI eine reduzierte Reservoir- und Kontraktionsfunktion im Vergleich zu gesunden Probanden. Somit ist sowohl die

passive als auch die aktive Funktion des linken Vorhofes durch strukturelles Remodelling gestört. 6 Monate nach einer PVI können sich bei Respondern diese Funktionen wieder regenerieren, sodass sich keine signifikanten Unterschiede mehr im Vergleich zu den Kontrollen nachweisen lassen. Wie in der Literatur beschrieben, ist das LA Remodelling somit zumindest teilweise reversibel.^{3,4}

In Übereinstimmung zu bereits publizierten Studien konnte demonstriert werden, dass sich STE eignet, um Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko nach einer PVI zu identifizieren.^{3,19-21} In der Studie von Hammerstingl et al.²¹ wurde bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF der Strain aller Segmente des LA Myokards mittels STE vermessen. Wir sind jedoch davon überzeugt, dass keine verlässliche Funktionsanalyse des Vorhofes durchführbar ist, wenn alle Segmente des Vorhofes in die Untersuchung mit einbezogen werden. Zunächst wurde STE für die Analyse des wesentlich dickeren linksventrikulären Myokards entwickelt und optimiert. Das linke Atrium hat einige anatomische Besonderheiten. Dazu zählen die septal gelegene, sehr dünne Fossa ovalis, die Ostien der Pulmonalvenen, die apikal in den Vorhof münden, und das linke Herzohr. Zudem ist eine geringere Anzahl an Bildpunkten für die Analyse zugänglich und die Bildqualität bei der Vorhofanalyse ist aufgrund der größeren Entfernung zum Ultraschallkopf reduziert und nimmt nach apikal stetig ab. Im Allgemeinen funktioniert die Deformationsanalyse mittels STE am besten, wenn sie parallel zur Ausbreitungsrichtung der Ultraschallwellen erfolgt.²² Daher empfehlen wir, die Untersuchung auf die basalen Segmente zu beschränken, um eventuelle Störfaktoren zu reduzieren.

Betrachtet man die langfristigen Ergebnisse, so hat sich eine Normalisierung der Reservoirfunktion und der aktiven Kontraktion bei Respondern gezeigt. Im Gegensatz dazu haben Donal et al.³ eine verbesserte, aber nach wie vor reduzierte Reservoirfunktion bei jüngeren Patienten (56.4 ± 10 Jahre) nach einer PVI festgestellt. Dieser Unterschied lässt sich am ehesten damit erklären, dass hier das TDI zur Messung der LA Funktion verwendet wurde und lediglich die apikalen Bereiche in der Nähe des LA Daches gemessen wurden.

Bei den Non-Responder haben wir mittels Echokardiografie keine schädlichen Folgen der PVI nachgewiesen. Unsere Ergebnisse decken sich hier mit der Studie von Verma et al.²³, die ebenfalls keine Verschlechterung der LA Funktion nach einer PVI feststellen konnten.

4.2 Diskussion der linksatrialen Funktionsanalyse mittels 2D-Speckle Tracking bei Patienten nach einer TAVI

Auch bei der zweiten und dritten Studie nutzen wir die Vorteile des STE, um die Vorhoffunktion mittels Echokardiografie zu analysieren. Hier wurde ebenfalls der Fokus auf den basal septalen und basal lateralen Bereich des Vorhofmyokards gelegt. Die LA Vorhoffunktion ist bei Patienten mit schwerer AS reduziert.²⁴ In den Studien wurde untersucht, in wie weit sich diese verschlechterte LA Funktion nach einem Aortenklappenersatz wieder verbessern kann.

Kurzfristig nach einer TAVI vergrößerte sich die effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe und der transvalvuläre Druckgradient erniedrigte sich. Dieses führte zu einer akuten linksventrikulären Nachlastsenkung, nahezu ohne schädigenden Einfluss am Myokard.

Mittels STE zeigte sich eine verbesserte Reservoir- und Conduitfunktion. Diese Ergebnisse decken sich mit der Erkenntnis, dass Reservoir- und Conduitfunktion von der Relaxation des LV und dem linksventrikulären Füllungsdruck abhängig sind.²⁴

Dennoch zeigte sich keine Verbesserung des zusätzlich gemessenen E/E' . Dies ist das Verhältnis der Geschwindigkeit des frühen passiven Mitraleinstroms (E) zu der frühdiastolischen Geschwindigkeit des Mitralanulus (E'). Dieses Verhältnis ist ein etablierter Wert für die Abschätzung des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruckes. Cameli et al.²⁵ haben allerdings gezeigt, dass invasive Messungen der linksventrikulären Füllungsdrücke schlecht mit den gemessenen E/E' -Werten, aber gut mit dem gemessenen longitudinalen Strain mittels STE korrelieren. Wir vermuten daher, dass sich der LA Strain besser eignet, um den linksventrikulären Füllungsdruck und seine Auswirkungen zu vermessen als die E/E' -Ratio.

Da die LA Kontraktion primär von der späten diastolischen linksventrikulären Funktion abhängig ist²⁴ und von dem Ausmaß des LA Remodellings negativ beeinflusst wird, bleibt die aktive Kontraktion kurzfristig nach einer TAVI unverändert.

Lisi et al.²⁶ haben in einer prospektiven Studie nachgewiesen, dass sich die LA Volumina nach einem chirurgischen Aortenklappenersatz bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil reduzieren. Die Patienten waren mit einem Alter von 71.5 ± 9.7 Jahren jünger als unsere Patienten. Im Gegensatz dazu hat sich in unserer Studie lediglich der systolische Volumenindex reduziert. Die anderen LA Volumina blieben unverändert. Außerdem untersuchten sie ihre Patienten 40 Tage nach einer TAVI, also

signifikant später als wir unsere Patienten. Zusätzlich hatten unsere Patienten ein höheres Risikoprofil. Daher vermuten wir ein verstärktes LA Remodelling in unserem Patientenkollektiv und somit eine reduzierte Fähigkeit zur Regeneration der linken Vorhoffunktion.

Wir schlossen daraus, dass ältere Patienten mit höherem Risikoprofil eine längere Regenerationszeit benötigen als junge Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil und erwarteten verbesserte Werte bei der aktiven Kontraktion und reduzierte Volumina in der Langzeituntersuchung nach 12 Monaten in der dritten Studie.

Interessanterweise zeigte sich, dass Frauen eine stärkere Verbesserung der LA Funktion aufwiesen als Männer, obwohl es keine signifikanten Unterschiede im Alter, in der linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem EuroSCORE, der Herzfrequenz und den Baseline Charakteristika zwischen den Geschlechtern gab. Hier sind unsere Ergebnisse, dass Frauen eine bessere Erholung der systolischen Funktion²⁷ und ein verbessertes Überleben nach einer TAVI zeigen²⁸, mit vorherigen Studienergebnissen kompatibel. Es scheint eine geschlechtsspezifische linksventrikuläre Reaktion auf eine chronisch erhöhte Nachlast zu geben. Frauen reagieren mit einer verstärkten linkventrikulären konzentrischen Hypertrophie und einer geringeren Dilatation als Männer.²⁹ Die genauen Mechanismen sind jedoch noch nicht verstanden.

Betrachtet man nun die langfristigen Auswirkungen einer TAVI auf die Funktion des linken Atriums bei Patienten mit schwerer AS, so decken sich die Ergebnisse mit den Ergebnissen der zweiten Studie. Die Patienten zeigten nach 12 Monaten nach wie vor eine signifikant verbesserte Reservoir- und Conduitfunktion, was auf eine verbesserte Relaxation des LV und einen erniedrigten Füllungsdruck zurückzuführen ist. Im Gegensatz zu den Untersuchungen an jüngeren Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose von Lisi et al.²⁶, verbesserte sich auch langfristig die aktive Kontraktion des linken Atriums bei älteren Patienten mit schwerer AS und hohem Risikoprofil nicht. Auch die Volumina des linken Atriums waren nach 12 Monaten nicht regredient. Es lässt sich somit vermuten, dass ältere Patienten mit schwerer AS ein fortgeschrittenes Remodelling des linken Vorhofes aufweisen als jüngere Patienten mit niedrigem Risikoprofil, die bessere Reserven zur Regeneration der Vorhofstruktur und -funktion haben. Die verbesserte Reservoir- und Conduitfunktion ist somit nicht primär auf eine strukturelle Verbesserung des Vorhofes, sondern eher auf eine Verbesserung der linksventrikulären Relaxation und einen erniedrigten Füllungsdruck zurückzuführen.

4.3 Limitationen der Studien

Es ist zu bedenken, dass es sich bei den drei Studien um Single-Center Studien handelt und die Patientenzahl jeweils recht klein war. Außerdem ist STE für die Analyse des LV entwickelt und bisher noch nicht abschließend für die Analyse des linken Atriums validiert worden.¹

In der ersten Studie wurden lediglich PVI ohne lineare Ablation im Vorhof durchgeführt. Es gilt somit in weiteren Studien rauszufinden, wie sich der protektive Wert R_{LA} bei erweiterten Ablationstechniken verhält.

Da es sich um eine Pilotstudie handelt, sollten weitere Studien folgen, um prospektiv Cut-Off Werte für den R_{LA} zu bestimmen.

Für unsere Studien nutzen wir bisher primär die Funktionsanalyse mittels STE. Ein MRT könnte ergänzend das strukturelle Remodelling des linken Atriums darstellen und bietet sich daher für eine Erweiterung der Studie an. So könnte eine Korrelation zwischen der LA Fibrosierung und den Funktionseinschränkungen des linken Atriums genauer dargestellt werden.

In den beiden TAVI-Studien war VHF als Begleiterkrankung kein Ausschlusskriterium. Auch wenn die jeweilige Anzahl der Patienten gering war, so beeinflussen die fehlenden Werte für die aktive Kontraktion die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft.

In der dritten Studie wurden 11 Patienten ausgeschlossen, weil sie während des Untersuchungszeitraumes verstarben. Die niedrigeren logistischen EuroSCORE-Werte im Vergleich zu anderen TAVI-Studien^{9,30} können durch diese Selektion verzerrt sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Pierard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart* 2011;97:1982-9.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European heart journal* 2012;33:2719-47.
3. Donal E, Ollivier R, Veillard D, et al. Left atrial function assessed by trans-thoracic echocardiography in patients treated by ablation for a lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:845-52.
4. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;23:1535-40.
5. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2010;303:333-40.
6. 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. *European heart journal* 2003;24:1231-43.
7. Aronow WS. Valvular aortic stenosis in the elderly. *Cardiology in review* 2007;15:217-25.
8. O'Connor K, Magne J, Rosca M, Pierard LA, Lancellotti P. Left atrial function and remodelling in aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:299-305.
9. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine* 2010;363:1597-607.
10. Goncalves A, Marcos-Alberca P, Almeria C, et al. Acute left ventricle diastolic function improvement after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:790-7.
11. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the

American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography 2009;22:975-1014; quiz 82-4.

12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography 2005;18:1440-63.

13. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine* 1987;317:1098.

14. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery* : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2002;22:101-5.

15. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography 2010;23:172-80.

16. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovascular ultrasound* 2009;7:6.

17. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:167-205.

18. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
19. Hwang HJ, Choi EY, Rhee SJ, et al. Left atrial strain as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: a two-dimensional myocardial imaging study. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26:127-32.
20. Schneider C, Malisius R, Krause K, et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *European heart journal* 2008;29:1397-409.
21. Hammerstingl C, Schwekendiek M, Momcilovic D, et al. Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2012;23:247-55.
22. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2011;24:277-313.
23. Verma A, Kilicaslan F, Adams JR, et al. Extensive ablation during pulmonary vein antrum isolation has no adverse impact on left atrial function: an echocardiography and cine computed tomography analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2006;17:741-6.
24. O'Connor K, Magne J, Rosca M, Pierard LA, Lancellotti P. Impact of aortic valve stenosis on left atrial phasic function. *The American journal of cardiology* 2010;106:1157-62.
25. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovascular ultrasound* 2010;8:14.
26. Lisi M, Henein MY, Cameli M, et al. Severity of aortic stenosis predicts early post-operative normalization of left atrial size and function detected by myocardial strain. *International journal of cardiology* 2013;167:1450-5.
27. Stangl V, Baldenhofer G, Knebel F, et al. Impact of gender on three-month outcome and left ventricular remodeling after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology* 2012;110:884-90.

28. Hayashida K, Morice MC, Chevalier B, et al. Sex-related differences in clinical presentation and outcome of transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59:566-71.
29. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Current opinion in cardiology* 2011;26:562-8.
30. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 2011;364:2187-98.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Stür, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Echokardiografische Funktionsanalyse des linken Vorhofes mittels 2D-Speckle Tracking“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: 20.02.2014

Unterschrift der Doktorandin

7 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Katharina Stüer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Spethmann S, Stüer K, Diaz I, Althoff T, Hewing B, Baumann G, Dreger H, Knebel F; Left atrial mechanics predict the success of pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2014:1-10. PubMed PMID: 24535682
Impact Factor: 1,500

Beitrag im Einzelnen: Konzeption, Organisation und Koordination der Studie, Patientenrekrutierung, 2D-Speckle Tracking Analyse, Auswertung der Rohdaten und Statistik, Ausarbeitung des Manuskripts

Publikation 2: Spethmann S, Dreger H, Baldenhofer G, Stüer K, Saghabalyan D, Müller E, Hättasch R, Stangl V, Laule M, Baumann G, Stangl K, Knebel F; Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on left atrial mechanics and left ventricular diastolic function. Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography 2013; 26: 64-71 e2. PubMed PMID: 23140843
Impact Factor: 4,277

Beitrag im Einzelnen: 2D-SpeckleTracking Analyse und Auswertung, Mitentwicklung des Manuskripts

Publikation 3: Spethmann S, Baldenhofer G, Dreger H, Stüer K, Sanad W, Saghabalyan D, Müller E, Stangl V, Baumann G, Stangl K, Laule M, Knebel F; Recovery of left ventricular and left atrial mechanics in various entities of aortic stenosis 12 months after TAVI. European heart journal cardiovascular Imaging; 2013. PubMed PMID: 24028836
Impact Factor: 2,394

Beitrag im Einzelnen: 2D-Speckle-Tracking Analyse und Auswertung, Mitentwicklung des Manuskripts

Unterschrift Doktorandin _____

8 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1: Spethmann S, Stüer K, Diaz I, Althoff T, Hewing B, Baumann G, Dreger H, Knebel F; Left atrial mechanics predict the success of pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2014:1-10. PubMed PMID: 24535682; <http://dx.doi.org/10.1007/s10840-014-9876-0>.

Seite 26 - 35

Publikation 2: Spethmann S, Dreger H, Baldenhofer G, Stür K, Saghabalyan D, Müller E, Hättasch R, Stangl V, Laule M, Baumann G, Stangl K, Knebel F; Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on left atrial mechanics and left ventricular diastolic function. Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography 2013; 26: 64-71 e2. PubMed PMID: 23140843; <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2012.10.002>.

Seite 36 - 45

Publikation 3: Spethmann S, Baldenhofer G, Dreger H, Stüer K, Sanad W, Saghabalyan D, Müller E, Stangl V, Baumann G, Stangl K, Laule M, Knebel F; Recovery of left ventricular and left atrial mechanics in various entities of aortic stenosis 12 months after TAVI. European heart journal cardiovascular Imaging; 2013. PubMed PMID: 24028836; <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jet166>.

Seite 46 – 55

9 Lebenslauf

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

10 Publikationsliste

- **Publikation 1:** Spethmann S, Stüer K, Diaz I, Althoff T, Hewing B, Baumann G, Dreger H, Knebel F; Left atrial mechanics predict the success of pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2014:1-10. PubMed PMID: 24535682

Impact Factor: 1,500

- **Publikation 2:** Spethmann S, Dreger H, Baldenhofer G, Stüer K, Saghabalyan D, Müller E, Hättasch R, Stangl V, Laule M, Baumann G, Stangl K, Knebel F; Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on left atrial mechanics and left ventricular diastolic function. Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography 2013; 26: 64-71 e2. PubMed PMID: 23140843

Impact Factor: 4,277

- **Publikation 3:** Spethmann S, Baldenhofer G, Dreger H, Stüer K, Sanad W, Saghabalyan D, Müller E, Stangl V, Baumann G, Stangl K, Laule M, Knebel F; Recovery of left ventricular and left atrial mechanics in various entities of aortic stenosis 12 months after TAVI. European heart journal cardiovascular Imaging; 2013. PubMed PMID: 24028836

Impact Factor: 2,394

11 Danksagung

Zunächst möchte ich allen meinen Patientinnen und Patienten für ihre Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie danken.

Meinen besonderen Dank möchte ich gerne meinem Betreuer, Herrn PD. Dr. med. Fabian Knebel, aussprechen. Du hast mich immer wieder aufgebaut, mich motiviert und dir immer Zeit für mich genommen. Einen besseren Betreuer kann es nicht geben. Danke.

Ganz besonders möchte ich auch Herrn Dr. med. Sebastian Spethmann danken, der mir vor allem bei technischen Problemen behilflich war und mir immer mit Anregungen und Hilfe zur Seite stand.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Gert Baumann, der als Klinikdirektor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité Campus Mitte die Umsetzung der Studien ermöglichte.

Ich danke allen Ärzten, die an der Durchführung der Studie maßgeblich beteiligt waren. Hier möchte ich gerne Herrn Dr. med. Ivan Diaz, ohne seine Ablationen wäre eine Studie nicht möglich gewesen, und Herrn Dr. med. Henryk Dreger besonders danken. In dem Zusammenhang möchte ich sehr gerne Frau Christine Scholz und Frau Annett Kröger meinen Dank für ihre tatkräftige Unterstützung und ausgezeichnete Assistenz bei den echokardiografischen Untersuchungen und Patientenorganisation aussprechen.

Danken möchte ich auch meinen ehemaligen Lehrerinnen Frau Christine Haese und Frau Reinhild Teepe, ohne die ich heute vielleicht nicht im medizinischen Bereich promovieren könnte.

Ich danke meinen engsten Kommilitoninnen Katharina Völk, Katharina Mielke und Teresa Benert, mit denen ich eine wunderbare Zeit an der Universität verbringen durfte und die mich in jeder Frustrationsphase neu motiviert haben. Außerdem danke ich Anna Kaupmann, die mir als beste Freundin immer den Rücken stärkt und mir auch aus der Ferne die Daumen drückt.

Mein größter Dank gilt meinem Freund David Reismann, der mich in stressigen Zeiten sehr entlastet und motiviert hat, und meiner Familie. Danke, dass ihr mich immer

unterstützt und mir zur Seite gestanden habt. Ihr seid das Beste, was mir passieren konnte.