

Aus dem CharitéCentrum 11 für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Gert Baumann

Habilitationsschrift

**Echokardiographie als nicht-invasive kardiologische
Bildgebung nach perkutanem Aortenklappenersatz**

zur Erlangung der venia legendi für das
Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Sebastian Spethmann
geboren am 02.10.1976 in Celle

Eingereicht: Juni 2014

Dekanin: Univ.-Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Stephan Felix / Greifswald

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Axel H.-P. Linke / Leipzig

Für Anton Ludwig, Klara Maria und Paula Krystyna

Inhalt

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG	6
1.1. Die hochgradige Aortenklappenstenose	6
1.2. Echokardiographie zur Beurteilung der Funktion von nativen Aortenklappen und Klappenprothesen	9
1.3. Der Aortenklappenersatz	11
1.4. Linkskardiale Mechanik	14
1.5. Zielsetzung	19
2. ERGEBNISSE	20
2.1. Dopplerhämodynamik und effektive Klappenöffnungsfläche von perkutan implantierten Edwards SAPIEN™ und CoreValve® Aortenklappenprothesen	20
2.2. Kurzfristige Effekte einer TAVI auf die linksatriale Mechanik und linksventrikuläre diastolische Funktion	28
2.3. Akute regionale Verbesserung der myokardialen Funktion nach transfemorale Aortenklappenersatz	39
2.4. Langzeitergebnisse der hämodynamischen Performance und der Öffnungsflächen von Medtronic CoreValve® und Edwards SAPIEN™ Aortenklappenprothesen	48
2.5. Langfristige Erholung der linksventrikulären und linksatrialen Mechanik bei verschiedenen Entitäten der Aortenklappenstenose	58
3. DISKUSSION	70
3.1. Die kurz- und langfristige Dopplerhämodynamik perkutaner Aortenklappenprothesen	71
3.2. Linkskardiale Klappeninsuffizienzen nach TAVI	75
3.3. Effekte der perkutanen Aortenklappenimplantation auf die diastolische LV-Funktion und die atriale Mechanik	80
3.4. Effekte der perkutanen Aortenklappenimplantation auf die systolische LV-Funktion	82
3.5. Fazit und Ausblick	85

4.	ZUSAMMENFASSUNG	87
5.	LITERATURVERZEICHNIS	89
6.	DANKSAGUNG	101
7.	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	102

Abkürzungsverzeichnis

EOA	effektive Klappenöffnungsfläche (engl. „effective orifice area“)
KÖF	Körperoberfläche
LA	linksatrial
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
PLF	paradoxical low-flow, low-gradient-Aortenklappenstenose
SAVR	chirurgischer Aortenklappenersatz
STE	Speckle-Tracking-Echokardiographie
SVI	Schlagvolumenindex
TAVI	perkutane Aortenklappenimplantation
TEE	transösophageale Echokardiographie
TDI	Gewebedoppler
V_{\max}	maximale transaortale Geschwindigkeit

1. Einleitung

Aufgrund durchgreifender Entwicklungen der letzten 40 Jahre in der Prävalenz, Diagnostik und Behandlung kardialer Erkrankungen, erfahren Herzklappenerkrankungen aktuell ein stark steigendes Interesse in der kardiovaskulären Medizin. Der Wechsel von rheumatischen Klappenerkrankungen hin zu kalzifizierenden Degenerationen als führende Ursache für Klappenvitien hat in den Industrieländern [1] zu bedeutenden Änderungen der Patientencharakteristika und Häufigkeitsverteilung von Vitien geführt [2]. Da die Prävalenz degenerativer Vitien mit dem Lebensalter steigt, ist der demographische Wandel in den entwickelten Ländern [3] unweigerlich durch eine Zunahme interventionspflichtiger Klappenerkrankungen gekennzeichnet. Die gestiegene durchschnittliche Lebenserwartung führt darüber hinaus aber bei vielen dieser kardiovaskulären Patienten zu weiteren, häufig auch fortgeschrittenen Erkrankungen anderer Organsysteme, z.B. der Lunge oder der Niere. Dies hat zur Folge, dass bis zu 30% der symptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und eindeutiger Behandlungsindikation aufgrund eines hohen perioperativen Risikos keine konventionelle kardiochirurgische Therapie erhalten [4-7]. Neuere Entwicklungen der interventionellen, kathetergestützten Therapien häufiger Klappenvitien, wie der Aortenstenose durch eine perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI) und der Mitralinsuffizienz durch einen MitraClip, erlauben es aber heute, vielen dieser Hoch-Risikopatienten eine definitive Behandlung anzubieten.

1.1. Die hochgradige Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist das häufigste interventionsbedürftige Klappenvitium bei Erwachsenen in Industrieländern, mit großem Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Die Prävalenz beträgt 2-7% bei 65-Jährigen [8] bzw. bis zu 9% bei über 80-Jährigen [9]. In der Regel ist das Vitium Folge eines der Atherosklerose ähnelnden degenerativen remodelings mit Inflammation, Degeneration und Kalzifikation der nativen Klappe, welches makroskopisch zu Klappenverdickung und -steifheit sowie in der Regel zu aortal gelegenen Verkalkungen führt. Rheumatische Aortenstenosen mit primärer Verschmelzung der Kommissuren kommen in den Industrieländern mit einem Anteil von nur 11% im Euro Heart Survey heute nur noch selten im klinischen Alltag vor [3].

Frühe degenerative Veränderungen der Klappe, ohne relevant eingeschränkte Öffnungsbewegung und damit auch ohne hämodynamische Auswirkungen, werden als Aortenklappensklerose beschrieben, welche bei 26% aller über 65-Jährigen und sogar bei

48% aller bei Patienten über 85 Jahren zu finden ist [10]. Entscheidend für die Bedeutung der Aortenklappenstenose ist die Tatsache, dass die Degeneration der Aortenklappe ein progredienter Prozess ist und sich daher bei bis zu 16% aller Patienten mit Aortenklappensklerose innerhalb von 7 Jahren eine hämodynamisch bedeutsame Stenose entwickelt [11].

Trotz der Ähnlichkeiten in der Pathophysiologie zwischen einer Aortenklappenstenose und der Atherosklerose, konnte bislang aber kein Nachweis erbracht werden, dass medikamentöse Interventionen den Progress der Erkrankung aufhalten oder auch nur verlangsamen können [12-14]. Das intraindividuelle Fortschreiten der Stenose kann dabei nur schwer vorhergesagt werden [15, 16].

1.1.1 Pathophysiologische Veränderungen und Klinik bei einer Aortenklappenstenose

Die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) durch die Aortenklappenstenose führt zu einem systolischen Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Die hieraus resultierende chronisch fortschreitende Nachlasterrhöhung bewirkt verschiedene Kompensationsmechanismen des linken Ventrikels. Ein etabliertes Paradigma in der Kardiologie ist das Konzept, dass sich zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie entwickelt [17]. Da dem Gesetz von Laplace zufolge die Wandspannung (T_h) umso geringer ist, je kleiner der Radius (r_i) oder je stärker die Wanddicke (h) ist, führt die konzentrische Hypertrophie zu einer Reduktion der systolischen Wandspannung des linken Ventrikels (LV) (Abbildung 1).

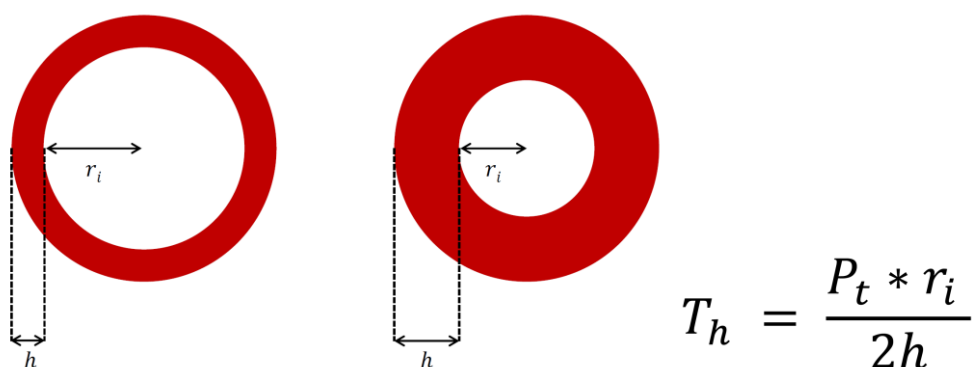


Abbildung 1: Abhängigkeit der Wandspannung (T_h) vom transmuralen Druck (P_t), Radius (r_i) und der Wandstärke (h) anhand des Laplace-Gesetzes.

Zusätzlich kommt es auch zu nachteiligen Effekten durch die Hypertrophie. Insbesondere entwickeln sich schon früh eine diastolische Dysfunktion und eine Anfälligkeit für myokardiale Ischämien durch erhöhten Sauerstoffbedarf bei gleichzeitig bestehender reduzierter koronarer Flussreserve. Ferner scheint eine überschießende Erhöhung der LV-Masse selbst einen negativen Einfluss auf die systolische Funktion und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu haben [18, 19]. Ein weiterer prognoserelevanter Faktor ist die Entwicklung einer interstitiellen Fibrose [20, 21], da Patienten mit dieser Komplikation auch nach einem Klappenersatz nur eine eingeschränkte Erholung der LV-Funktion aufweisen [20].

1.1.2 Klinische Präsentation

Die meisten Patienten sind trotz vorhandener Aortenklappenstenose lange Zeit asymptomatisch [4, 22-24]. Typische Symptome wie pektanginöse Beschwerden, Synkopen oder Herzinsuffizienz treten vielfach erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium auf [25]. Dahingegen ist eine progrediente Belastungsdyspnoe als Folge eines erhöhten pulmonal-kapillären Drucks bei erhöhtem linksventrikulärem enddiastolischem Druck häufig schon früh vorhanden und muss teilweise sehr genau anamnestiziert werden, da der schleichende Progress häufig nicht a priori als krankhaft und belastend wahrgenommen wird.

Eine Angina pectoris, auch ohne stenosierende koronare Herzerkrankung, entsteht wie oben bereits erwähnt durch ein Ungleichgewicht zwischen erhöhtem Sauerstoffbedarf bei vergrößerter Muskelmasse und verringertem Sauerstoffangebot als Folge einer erhöhten Wandspannung mit konsekutiv vermindertem diastolischem Koronarfluss. Eine Synkope unter Belastung kann hingegen entweder durch einen Abfall des arteriellen Blutdrucks bei peripherer belastungsadäquater Vasodilatation aber fixiertem Herzminutenvolumen oder primär rhythmogen bedingt sein.

Viele Studien haben gezeigt, dass das Auftreten von Symptomen mit einer deutlichen Steigerung der Mortalität assoziiert ist. Die kardiovaskuläre Mortalität liegt bei symptomatischen Patienten innerhalb von 3-5 Jahren über 50% [4, 26, 27]. Folgerichtig besteht zum Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen eine Klasse I-Indikation zum Aortenklappenersatz [8].

1.2 Echokardiographie zur Beurteilung der Funktion von nativen Aortenklappen und Klappenprothesen

Die Echokardiographie ist von herausgehobener Bedeutung sowohl für die Diagnose einer Aortenklappenstenose als auch für die Evaluation möglicher Beeinträchtigungen am Herzen und der präoperativen Risikostratifizierung der Patienten. Eine invasive Messung der Hämodynamik mittels Herzkatheter ist nur dann noch indiziert, wenn die Echokardiographie keine eindeutigen Ergebnisse erbringt oder die verschiedenen Befunde nicht konsistent erscheinen [8, 28]. Die Messung der transvalvulären Gradienten, wichtige Bausteine für die Graduierung einer Aortenklappenstenose (Tabelle 1), erfolgt mittels Dopplerechokardiographie.

	Aortensklerose	Mild	Moderat	Schwer
Aortale Jetgeschwindigkeit (m/s)	< 2,5	2,6-2,9	3,0-3,9	> 4,0
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	-	< 30	30-50	> 50
Effektive Öffnungsfläche (EOA, cm²)	-	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0
Indizierte EOA (cm²/m²)		> 0,85	0,6-0,85	< 0,6
Velocity Ratio		> 0,5	0,25-0,5	< 0,25

Tabelle 1: Graduierung der nativen Aortenklappenstenose (mod. nach [29])

Da die Druckgradienten flussabhängig sind, entscheidet gerade bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) die Kalkulation der Klappenöffnungsfläche (EOA) mittels Kontinuitätsgleichung über den Schweregrad. In die Kontinuitätsgleichung geht, neben den Flussmessungen sowohl im LVOT (mittels pulsed wave-Doppler) als auch über der Aortenklappe (mittels continuous wave-Doppler), der Diameter des LVOT ein, der für die Flächenberechnung notwendig ist (Abbildung 2).

$$EOA = \frac{\pi \left(\frac{LVOT}{2} \right)^2 * V_{LVOT}}{V_{AV}}$$

Abbildung 2: Die Kontinuitätsgleichung. EOA, effektive Öffnungsfläche; LVOT, Diameter des linksventrikulären Ausflustraktes; V_{LVOT} , Geschwindigkeit im LVOT; V_{AV} , maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe

Messungenauigkeiten können prinzipiell bei der Erhebung jeder dieser drei Parameter entstehen, wobei allerdings die Messung des LVOT am fehleranfälligsten ist. Diese Bestimmung stellt transthorakal höchste Anforderungen an eine standardisierte Untersuchung, denn auch geringe Messunterschiede des Diameters bewirken über ein Quadrieren in der Kontinuitätsgleichung überproportionale Änderungen der EOA. Eine weiterer mögliche Fehlerquelle basiert auf der Diskrepanz zwischen einem idealisierten, kreisrunden LVOT und der tatsächlichen Form des LVOT, der gerade bei Patienten mit langbestehender Aortenklappenstenose eher elliptisch konfiguriert ist [29]. Ein Ansatz, den LVOT als Fehlerquelle zu eliminieren, ist die dimensionslose Velocity Ratio, welche die Größe der Klappenöffnung als Verhältnis zur Kreisfläche des LVOT beschreibt. Es werden die maximalen Geschwindigkeiten im LVOT und über der Aortenklappe in Beziehung gesetzt (Abbildung 3). Ohne Stenose ist die Ratio nahe 1. Bei einer Velocity Ratio $< 0,25$ liegen nur noch weniger als 25% der normalen Öffnungsfläche vor, was einer hochgradigen Stenose entspricht [30]. Es können statt der maximalen Geschwindigkeiten auch die jeweiligen Geschwindigkeitszeitintegrale verwendet werden.

$$\textit{Velocity Ratio} = \frac{V_{LVOT}}{V_{AV}}$$

Abbildung 3: Die Velocity Ratio. V_{LVOT} , Geschwindigkeit im LVOT; V_{AV} , maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe.

Die Beurteilung von Klappenprothesen unterscheidet sich im Prinzip nicht von der Untersuchung nativer Klappen, allerdings sind bei der Beurteilung der Parameter besondere Aspekte zu berücksichtigen.

Neben den Besonderheiten jedes Prothesentyps mit eigenen Normwerten weist eine regelrecht funktionierende und angepasste Prothese im Vergleich zu einer gesunden nativen Klappe immer eine relative Stenose auf. Für viele Prothesentypen sind Normwerte publiziert worden [31, 32]. Da die hämodynamischen Parameter flussabhängig sind, sollten diese Werte insbesondere bei Patienten mit reduzierter systolischer Funktion stets vor dem Hintergrund der vorliegenden Hämodynamik bewertet werden. Ebenso erscheint es plausibel, für eine Beurteilung der Prothesenfunktion eher die auf die Körperoberfläche indizierte Öffnungsfläche zu verwenden, da nur so das Zusammenspiel von Prothese und Patienten adäquat beurteilt werden kann. Bei einer indizierten Öffnungsfläche von $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ liegt ein schweres Patienten-Prothesen-Mismatch vor [33], welches bei ca. 10% der Patienten nach konventionell-chirurgischem Klappenersatz (SAVR) zu beobachten ist und großen Einfluss auf die Langzeitergebnisse hat [34]. Ungeachtet dessen werden

Hämodynamik und indizierte Öffnungsflächen nur in wenigen Publikationen über die Normwerte chirurgisch implantierter Aortenklappenprothesen berücksichtigt.

Sowohl in der Graduierung von nativen Klappenstenosen als auch in der Evaluation von Klappenprothesen sollte daher aufgrund der beschriebenen Limitationen jedes einzelnen Parameters stets ein integrativer Ansatz gewählt werden, der neben den beschriebenen Messungen auch die Ventrikelfunktion, die aktuell vorliegende Hämodynamik und die Klinik des Patienten einbeziehen sollte.

1.3 Der Aortenklappenersatz

Der Aortenklappenersatz ist eine definitive Therapie der schweren Aortenklappenstenose [8]. Die kürzlich veröffentlichte Leitlinie der europäischen kardiologischen Fachgesellschaft gibt den behandelnden Ärzten eindeutige Vorgaben für das Management bei hochgradiger Stenose (Abbildung 4).

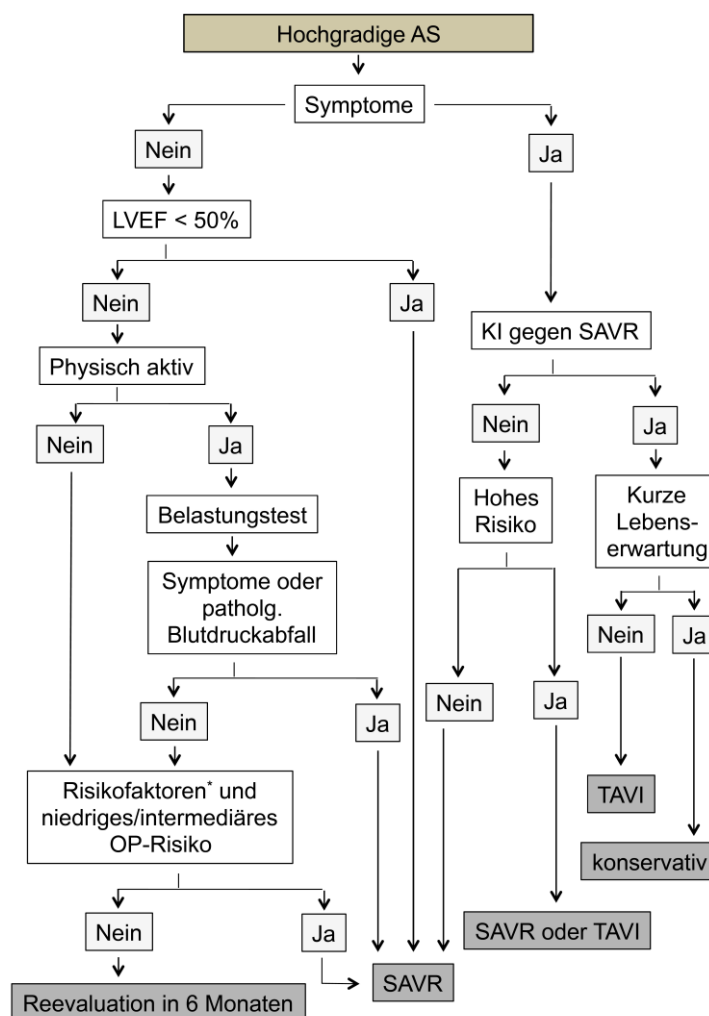


Abbildung 4: Das Management von Patienten mit schwerer Aortenstenose. AS, Aortenstenose; SAVR, chirurgischer Aortenklappenersatz; TAVI, perkutane Aortenklappenimplantation; V_{max} ,

maximale transaortale Geschwindigkeit. * Eine Operation sollte erwogen werden (IIa C), falls mindestens einer der folgenden Risikofaktoren vorhanden ist: $V_{\max} > 5,5$ m/s, schwere Verkalkungen oder Zunahme der $V_{\max} > 0,3$ m/s/Jahr. Eine Operation kann erwogen werden (IIb C), falls mindestens einer der folgenden Risikofaktoren vorhanden ist: deutlich erhöhte Werte der natriuretischen Peptide, Zunahme des mittleren Gradienten unter Belastung > 20 mmHg; exzessive LV Hypertrophie (mod. nach [8]).

Der erste erfolgreiche chirurgische Aortenklappenersatz am Menschen wurde vor über 50 Jahren durchgeführt [35]. Seitdem erfolgten wichtige Entwicklungen sowohl im Bereich der Operationstechnik und der perioperativen Betreuung als auch bei der Konstruktion der Klappenprothesen selbst, welche zu einer Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität, sogar bei sehr alten Patienten, führten [36, 37]. Daraus folgend stellt der SAVR derzeit den Goldstandard in der Behandlung der Aortenklappenstenose dar [8]. Aktuelle Publikationen berichten von einer perioperativen Mortalität von 1-3% bei isoliertem SAVR in jüngeren Patienten [8]. Bei multiplen Komorbiditäten oder früheren Sternotomien kann die Mortalität aber auch über 10% liegen [38-40]. Dieser Aspekt führt dazu, dass ein relevanter Patientenanteil trotz bestehender Indikation keinem chirurgischen Klappenersatz zugeführt wird [6, 41].

Bei einigen Patienten findet sich die Konstellation einer hochgradig eingeschränkten Öffnungsfläche in der Kontinuitätsgleichung bei erhaltener LVEF, aber gleichzeitig nur moderat erhöhten transvalvulären Gradienten in der Dopplerechokardiographie. Neben den bereits zuvor beschriebenen Limitationen der Kontinuitätsgleichung findet sich zudem bei einer bestimmten Patientenkohorte als Grund für die reduzierten Gradienten trotz erhaltener LVEF ein reduziertes Schlagvolumen. Diese Entität der Aortenklappenstenose wird als paradoxical low-flow, low-gradient (PLF) Aortenklappenstenose bezeichnet und wurde erst kürzlich von Hachicha et al. beschrieben [42]. Die paradoxical low-flow, low-gradient-Aortenklappenstenose ist definiert als eine hochgradige Stenose mit einer Öffnungsfläche < 1 cm², ohne schwer erhöhten Druckgradient bei einem reduzierten Schlagvolumenindex (SVI) < 35 ml/m², trotz einer LVEF $\geq 50\%$. Die Ätiologie ist noch nicht abschließend geklärt und die vorliegenden Daten zur Prognose nach SAVR sind uneinheitlich [43, 44]. Diese Entität betrifft v.a. Patienten mit geringer LV-Größe, schwer hypertrophierten Ventrikeln und arterieller Hypertonie [8].

1.3.1 Die perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI)

Die sich rasch entwickelnde perkutane Aortenklappenimplantation stellt heute eine breit verfügbare therapeutische Option für Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und hohem perioperativem Risiko dar. Seitdem TAVI 2002 durch Alain Cribier in Frankreich erstmals erfolgreich bei einem Menschen angewandt wurde [45], nahm die Zahl dieser Intervention auf der gesamten Welt rasant zu [46]. Allein in Deutschland kam es seit 2009 zu einem mehr als dreifachen Anstieg der Eingriffe von 2.565 auf 9.341 im Jahr 2012 [47]. Die Bedeutung im klinischen Alltag spiegelt sich auch in der erstmaligen Erwähnung des TAVI in den aktuellen europäischen Leitlinien über Klappenerkrankungen von 2012 wider [8]. Voraussetzung für die Entscheidung, ob ein kathetergestütztes Verfahren statt SAVR durchgeführt werden sollte, ist ein Konsens im „heart team“, das entsprechend der Leitlinie mindestens aus einem Kardiologen, einem Kardiochirurgen und einem Anästhesisten bestehen sollte [8].

Seit 2007 werden in Europa hauptsächlich zwei Systeme routinemäßig implantiert. Zum einen die CoreValve[®] von Medtronic (Abbildung 5A) und zum anderen die Edwards SAPIEN[™] von Edwards Lifesciences (Abbildung 5B). Erstere besteht aus einer Klappenprothese mit drei Taschen aus Schweineperikard auf einem selbstexpandierenden, kelchförmigen Nitinolgerüst. Die Zulassung ist auf einen transfemorale Zugang beschränkt. Die frühe Generation der Edwards SAPIEN[™] Klappe aus Rinderperikard war auf einem Ballon-expandierbaren rostfreien Stahlrahmen befestigt. Die zweite Generation, Edwards SAPIEN[™] XT, nutzt hingegen einen Cobaltchromstent, der ein geringeres Profil beim Einführen nach der Faltung bei gleichzeitig unveränderter Öffnungsfläche der Klappe erlaubt. Beide Generationen der Edwards SAPIEN[™] werden sowohl transfemorale als auch transapikal implantiert. Zurzeit gibt es verschiedene Größen von beiden Klappenprothesen: das CoreValve[®] System in 23 mm, 26 mm, 29 mm und 31 mm sowie die Edwards SAPIEN[™] in 20 mm, 23 mm, 26 mm und 29 mm.

Zusätzlich stehen auch weitere Klappenprothesen kurz vor der Markteinführung oder sogar kürzlich zugelassen worden, die insbesondere die immanenten Herausforderungen in der Klappenpositionierung und der postinterventionellen paravalvulären Aorteninsuffizienz [48] speziell angehen und überwinden wollen [49-51].

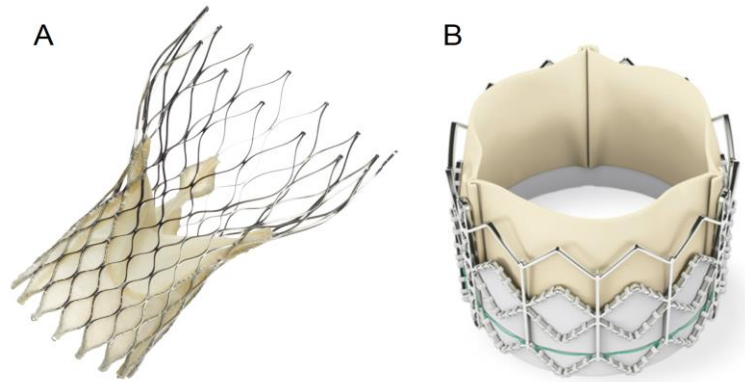


Abbildung 5: Die häufigsten transkathetergestützt implantierten Aortenklappenprothesen. A: Die selbstexpandierende CoreValve® aus Schweineperikard auf einem Nitinolgerüst (mit freundlicher Genehmigung von Metronic). B: Die Ballon-expandierende Edwards SAPIEN™ XT aus Rinderperikard auf einem Cobaltchromstent (mit freundlicher Genehmigung von Edwards Lifesciences).

1.4 Linkskardiale Mechanik

Aufgrund unterschiedlicher Faserverläufe setzen sich die LV- und linksatriale (LA) Funktion aus mehreren Bewegungsabläufen zusammen. Nur durch moderne echokardiographische Methoden wie die Strainanalyse können diese Abläufe einzeln sowohl regional als auch global analysiert werden.

Der Strain ist definiert als der Anteil einer Längenänderung zur Ausgangslänge und wird in Prozent angegeben (Abbildung 6).

$$\varepsilon = 100 * \frac{l_1 - l_0}{l_0}$$

Abbildung 6: Strain (ε) ist die prozentuale Änderung einer Ausgangslänge (l_0) in Relation zur Endlänge (l_1).

Ein positiver Strain bedeutet folglich eine Längenzunahme, ein negativer Strain entsprechend eine Längenabnahme. Die Messung des Strains erfolgt entweder im Gewebedoppler (TDI) oder mittels der relativ neuen 2D Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE). Die sogenannten Speckles im Ultraschall-B-Bild entstehen aus

der Interferenz zwischen den Ultraschallwellen und Gewebestrukturen, die kleiner als die Wellenlänge sind (Abbildung 7). Kompakte Einheiten dieser Speckles können durch einen Softwarealgorithmus identifiziert und stabil über den Herzzyklus verfolgt werden, wodurch lokal Deformitäten gemessen werden können. Für diesen semiautomatischen Vorgang muss der Anwender zu Beginn die Myokardgrenze definieren und gegebenenfalls die region of interest an die Stärke des Myokards anpassen.

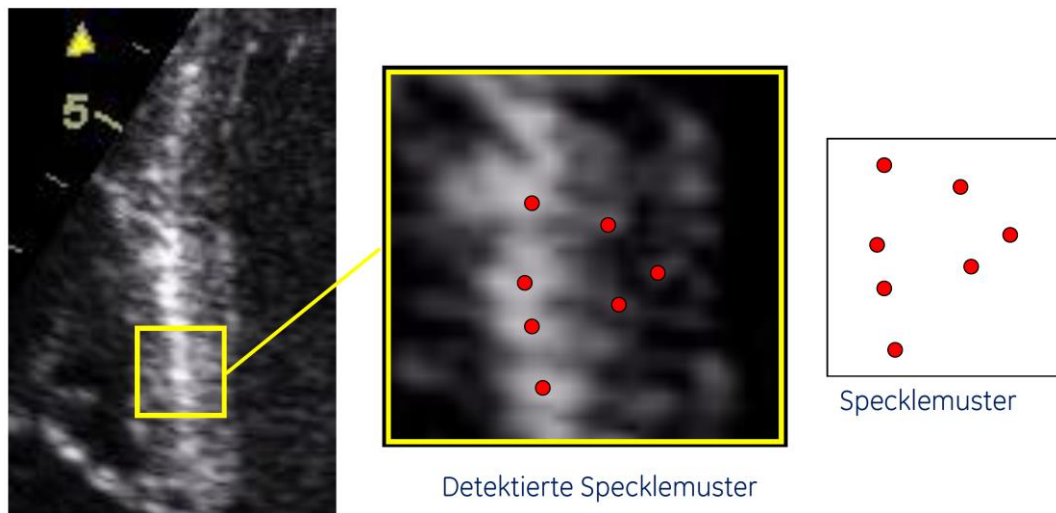


Abbildung 7: Schematische Darstellung eines Specklemusters aus dem interventrikulären Septum. Dieses Muster kann über den Herzzyklus nachverfolgt werden, um eine Analyse der Deformierung zu ermöglichen (mit freundlicher Genehmigung von GE Healthcare).

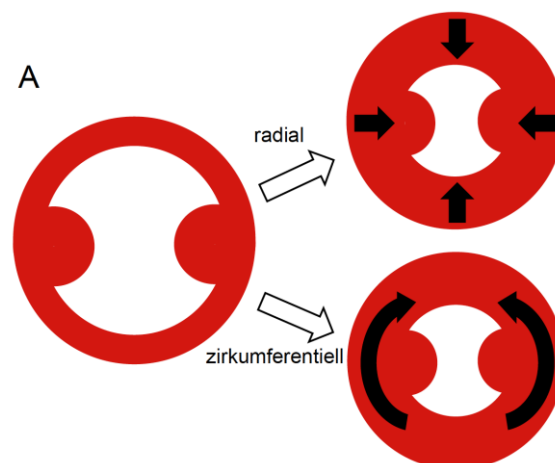
Da ein Gewebedoppler die einer Dopplermethode immanenten Limitationen wie etwa eine relevante Winkelabhängigkeit aufweist, besitzt die STE demgegenüber deutliche Vorteile. Erstmals besteht hiermit die Möglichkeit einer relativ richtungsunabhängigen Strainanalyse innerhalb eines Ultraschallbildes, auch aus bereits erfolgten Untersuchungen, da hierfür nur Standard-B-Bild-Anlotungen erforderlich sind. Durch den semiautomatischen Algorithmus ist auch die Inter- und Intraobservervariabilität dieser Modalität gering [52, 53].

1.4.1 Linksventrikuläre systolische Funktion

In der klinischen Routine erfolgt die Beschreibung der systolischen LV-Funktion vornehmlich durch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Dies ist jedoch ein Parameter, mit welchem weder die komplexe dreidimensionale myokardiale Bewegung während des Herzzyklus charakterisiert werden kann noch weist er die notwendige Sensitivität auf, um gerade frühe Beeinträchtigungen der verschiedenen Bewegungsabläufe abzubilden. Entgegen der Empfehlungen [54] erfolgt überdies die Erhebung vielfach nicht biplan nach Simpson, sondern durch „eye-balling“, die visuelle Abschätzung der globalen Funktion. Die dadurch entstehende relevante Intra- und Interobservervariabilität [55] begrenzt besonders die Aussagekraft bei intraindividuellen Vergleichen. Moderne echokardiographische Methoden wie die STE überwinden hingegen viele dieser Limitationen.

Entscheidend für die myokardiale linksventrikuläre Deformierung ist die unterschiedliche spiralförmige Anordnung der myokardialen Fasern. Subendokardial gelegene Fasern sind rechts herum orientiert, während sich der Verlauf nach subepikardial umdreht. Über die Systole kommt es zu einem Zusammenspiel dieser verschiedenen Faserverläufe, so dass unterschiedliche Bewegungsrichtungen resultieren: longitudinal, zirkumferentiell, radial und Rotation (Abbildung 8).

Die LVEF wird vorwiegend über radiale und zirkumferentielle Deformierung der mitt-myokardialen und epikardialen Fasern bestimmt. Im Gegensatz dazu basiert die longitudinale Verkürzung in erster Linie auf den subendokardialen Fasern, welche besonders empfindlich und früh auf myokardiale Schädigungen reagieren, ohne dass es schon zu einer Verminderung der Pumpfunktion oder der LVEF kommen muss [56].



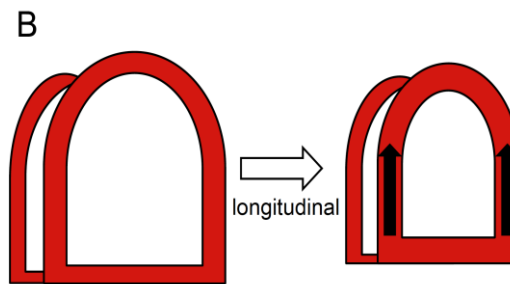


Abbildung 8: Schematische Darstellung der linksventrikulären Deformierungen während der Systole: A: radial, zirkumferentiell im Kurzachsenschnitt; B: longitudinal von apikal. Aufgrund der spiralförmig verlaufenden myokardialen Fasern entsteht zusätzlich noch eine Rotation des Apex im Uhrzeigersinn bzw. entgegen des Uhrzeigersinns basisnah (nicht dargestellt).

Diese Faktoren machen die Analyse des longitudinalen Strains mittels STE als Verlaufsparemeter der LV-Funktion nach TAVI sehr interessant. Kürzlich wurde von Adda et al. gezeigt, dass gerade Patienten mit PLF-Aortenklappenstenose eine reduzierte longitudinale Funktion aufweisen [57]. Allerdings ist der Verlauf nach kathetergestützter Klappenimplantation noch nicht geklärt.

1.4.2 Linksatriale Funktion und linksventrikuläre diastolische Funktion

Durch die bereits beschriebenen Kompensationsmechanismen des linken Ventrikels bei Aortenklappenstenose kommt es früh im Krankheitsverlauf zu einem Anstieg der linksventrikulären enddiastolischen Drücke und einer diastolischen Dysfunktion [58]. Die Diagnose einer diastolischen Dysfunktion erfolgt nach der American Society of Echocardiography primär über die Messung der frühdiastolischen LV-Relaxation im pw-TDI (E'). Für die Graduierung sind weitere Parameter wie das transmitrale Flussprofil mit der Dezelerationszeit der frühen Füllung und der Pulmonalveneneinstrom notwendig [59].

Auswirkungen der Aortenklappenstenose auf die Funktion des linken Atriums, insbesondere bei Hochrisikopatienten, sind jedoch weniger gut untersucht. Konventionelle echokardiographische Methoden wie der pw-TDI oder die Dopplerechokardiographie ermöglichen z.B. die Bestimmung der spätdiastolischen LV-Geschwindigkeit als indirekten Parameter der Vorhofkontraktion oder der atrialen Fraktion als Anteil der Vorhofkontraktion an der Ventrikelfüllung im transmitralen Flussprofil.

Mit STE ist es nun aber möglich, neben der oben beschriebenen Analyse des LV auch die LA-Mechanik detailliert darzustellen und zu untersuchen. Die LA- Funktion kann in drei

Phasen unterteilt werden: Zunächst agiert der linke Vorhof während der ventrikulären Systole und isovolumetrischen Relaxationszeit im Sinne eines Reservoirs für den Bluteinstrom aus den Pulmonalvenen. Nachfolgend, während der frühen und mittleren ventrikulären Diastole, fließt Blut nach Öffnung der Mitralklappe passiv wie bei einem Conduit durch den LA in den Ventrikel. Abschließend, in der späten Diastole, komplettiert die Vorhofkontraktion die Ventrikelfüllung (Abbildung 9).

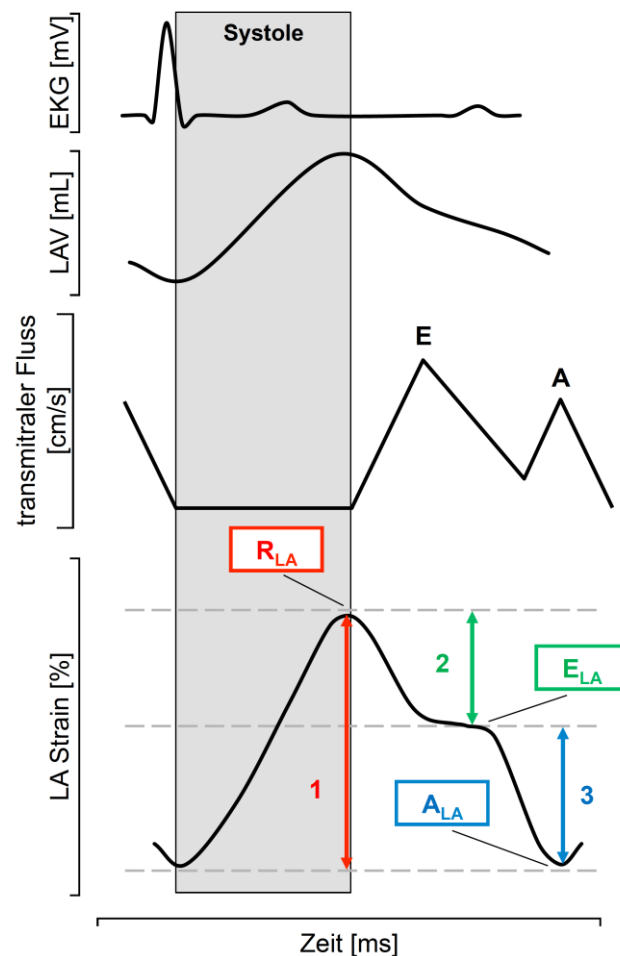


Abbildung 9: Der linksatriale (LA) Strain über die Zeit in Bezug zum Elektrokardiogramm (EKG), dem Vorhofvolumen (LAV) und dem transmittoralen Flussprofil während eines Herzzyklus. Die frühe LA-Füllung führt zu einer Dehnung des LA-Myokards. Die maximale Dehnung (R_{LA}) in der Ventrikelsystole entspricht der LA-Reservoirfunktion (1). In der frühen Ventrikeldiastole nimmt der longitudinale Strain ab und erreicht ein Plateau (E_{LA}), gefolgt von einer weiteren Abnahme des Strains durch die Vorhofkontraktion (A_{LA}). Die Conduit- (2) und kontraktile Funktion (3) des LA sind durch die Differenzen zwischen R_{LA} und E_{LA} bzw. zwischen E_{LA} und A_{LA} repräsentiert.

1.5 Zielsetzung

TAVI ist aktuell nur bei Hochrisikopatienten indiziert. Die Ergebnisse in diesem Patientenkollektiv waren bis zu 2 Jahren nach Klappenimplantation vergleichbar mit SAVR [60]. Diese Ergebnisse haben dazu geführt, dass die Zahl der interventionellen Klappeneingriffe insbesondere in Europa und Deutschland stark zugenommen hat, sodass die Notwendigkeit für individuelle Verlaufskontrollen dieser neuen Klasse von biologischen Klappenprothesen evident ist. Die Echokardiographie ist die bevorzugte Methode in konsekutiven Untersuchungen, weswegen ein Bedarf an definierten dopplerhämodynamischen Norm- und Grenzwerten für die zu erwartende Öffnungsfläche besteht. Eine Ausweitung der Indikation auf andere Patientenpopulationen bedarf darüberhinaus auch eines Nachweises einer stabilen Langzeitfunktion dieser neuen biologischen Klappenprothesen.

Ein weiterer herauszuhebender Aspekt, insbesondere der transfemorale Klappenimplantation, ist die nahezu sofortige Nachlastreduktion ohne die unvermeidbaren Einflussfaktoren eines kardiochirurgischen Vorgehens (Eingriff mit großem iatrogenem Trauma und entsprechender Inflammation sowie Notwendigkeit von Kardioplegie und Herz-Lungen-Maschine). Dies ermöglicht ein bislang einmaliges pathophysiologisches *in vivo*-Modell für die Analyse akuter und langfristiger myokardialer Wiederherstellungsreaktionen bei Hochrisikopatienten nach langjährig bestehender Anpassungsreaktion.

Die Ziele der vorliegenden Habilitationsarbeit sind daher, echokardiographische Normwerte der Edwards SAPIEN™ und Medtronic CoreValve® zu definieren und die langfristige hämodynamische Klappenfunktion zu überprüfen, sowie die Effekte von TAVI auf die linksventrikuläre und linksatriale Funktion und Mechanik mittels 2D Speckle-Tracking- Echokardiographie zu analysieren.

2. Ergebnisse

2.1. Dopplerhämodynamik und effektive Klappenöffnungsfläche von perkutan implantierten Edwards SAPIEN™ und CoreValve® Aortenklappenprothesen

Sebastian Spethmann, Henryk Dreger, Sebastian Schattke, Gerd Baldenhofer, Davit Saghatelyan, Verena Stangl, Michael Laule, Gert Baumann, Karl Stangl, Fabian Knebel. Doppler haemodynamics and effective orifice areas of Edwards SAPIEN and CoreValve transcatheter aortic valves. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2012 Aug;13(8):690-6.

Obwohl die Anzahl transkathetergestützter Aortenklappenimplantationen in den letzten fünf Jahren rapide angestiegen ist, lagen keine echokardiographischen dopplerhämodynamischen Normwerte für diese zwei neuen Arten von biologischen Klappenprothesen vor, welche aber für eine Nachsorge dringend erforderlich sind. Um diese zu definieren, haben wir 146 Patienten nach TAVI (98 Patienten mit CoreValve® Prothesen und 48 Patienten mit Edwards SAPIEN™ Prothesen) untersucht, die in unserem Zentrum behandelt wurden. Alle Klappentypen zeigten im Mittel sehr gute Flusseigenschaften mit einer mittleren maximalen transaortalen Geschwindigkeit (V_{\max}) von $2,0 \pm 0,4$ m/s, einem durchschnittlichen mittleren Druckgradienten von $9,3 \pm 4,5$ mmHg sowie einer mittleren Öffnungsfläche von $1,82 \pm 0,43$ cm². Bei unseren Patienten lag dabei im Mittel eine erhaltene Hämodynamik mit einem Schlagvolumenindex von 40 ml/m² vor. Mit Ausnahme der 23 mm Edwards SAPIEN™ Prothese, die höhere V_{\max} und eine geringere Öffnungsfläche als die größeren CoreValve® Prothesen aufwies, unterschieden sich die untersuchten Prothesen nicht voneinander. Speziell die prognoserelevanten körperoberflächenindizierten Klappenöffnungsflächen waren nicht signifikant unterschiedlich. Verglichen mit publizierten Daten von chirurgisch implantierten Klappenprothesen zeigen sich bei diesen Prothesen vergleichbare Öffnungsflächen bei niedrigeren Spitzengeschwindigkeiten und niedrigeren Druckgradienten.

Sebastian Spethmann, Henryk Dreger, Sebastian Schattke, Gerd Baldenhofer, Davit Saghatelyan, Verena Stangl, Michael Laule, Gert Baumann, Karl Stangl, Fabian Knebel. Doppler haemodynamics and effective orifice areas of Edwards SAPIEN and CoreValve transcatheter aortic valves. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2012 Aug;13(8):690-6.

<http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jes021>

2.2. Kurzfristige Effekte einer TAVI auf die linksatriale Mechanik und linksventrikuläre diastolische Funktion

Sebastian Spethmann, Henryk Dreger, Gerd Baldenhofer, Katharina Stür, Davit Saghatelyan, Eda Müller, Robert Hättasch, Verena Stangl, Michael Laule, Gert Baumann, Karl Stangl, Fabian Knebel. Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on left atrial mechanics and left ventricular diastolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013 Jan;26(1):64-71 e2.

Eine chronische Nachlasterrhöhung führt durch die ventrikulären Anpassungsreaktionen früh zu einem Anstieg der linksventrikulären enddiastolischen Drücke, zur Ausbildung einer diastolischen Dysfunktion [56] und auch zu einer reduzierten LA-Funktion. In welchem Ausmaß sich letztere kurz nach TAVI bei Hochrisikopatienten erholen kann, ist unklar. Unsere Studie hat daher die kurzfristigen Auswirkungen von TAVI auf die Funktion des linken Atriums mittels 2D Speckle-Tracking-Echokardiographie untersucht.

Zusammen mit der Verbesserung der frühen ventrikulären diastolischen Relaxation (E' von $5,5 \pm 1,8$ cm/sec vs. $7,3 \pm 2,3$ cm/sec, $P = 0,01$) kommt es nach TAVI auch zu einer schnellen partiellen Besserung der LA-Funktion ausgedrückt als Zunahme des longitudinalen Strains. 8,2 \pm 3,3 Tage später verbessern sich die atriale Reservoir- ($24,0 \pm 11,2\%$ vs. $32,2 \pm 14,0\%$, $P < 0,001$) und die Conduit-Funktion ($13,9 \pm 5,5\%$ vs. $20,8 \pm 8,1\%$, $P < 0,001$). Die Vorhofkontraktion, das Vorhofvolumen und das E/E' Verhältnis, als etablierter Marker zur Abschätzung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks, bleiben dagegen nahezu unverändert. Unsere Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit publizierten Daten, die eine enge Beziehung der Reservoir- bzw. Conduitfunktion mit den LV-Füllungsdrücken und LV-Relaxation nachgewiesen haben. Die ausbleibende Besserung der Vorhofkontraktion und Volumina kann durch ein fortgeschrittenes atriales remodeling unserer Patientenpopulation begründet sein, sodass eine Erholung der Vorhofkontraktion und Reduktion der LA-Volumina möglicherweise erst später zu erwarten ist.

Sebastian Spethmann, Henryk Dreger, Gerd Baldenhofer, Katharina Stüer, Davit Saghatelyan, Eda Müller, Robert Hättasch, Verena Stangl, Michael Laule, Gert Baumann, Karl Stangl, Fabian Knebel. Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on left atrial mechanics and left ventricular diastolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013 Jan;26(1):64-71 e2.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2012.10.002>

2.3. Akute regionale Verbesserung der myokardialen Funktion nach transfemoralem Aortenklappenersatz

Sebastian Schattke, Gerd Baldenhofer, Ines Prauka, Kun Zhang, Michael Laule, Verena Stangl, Wasim Sanad, **Sebastian Spethmann**, Adrian C Borges, Gert Baumann, Karl Stangl, Fabian Knebel. Acute regional improvement of myocardial function after interventional transfemoral aortic valve replacement in aortic stenosis: A speckle tracking echocardiography study. *Cardiovascular Ultrasound*. 2012 Mar 26;10:15.

Die kompensatorische LV-Hypertrophie und die sich häufig entwickelnde myokardiale Fibrose können wie oben beschrieben bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose trotz erhaltener LVEF zu einer Reduktion des longitudinalen Strains führen [21]. Eine Erholung der linksventrikulären Funktion wurde bereits bei Patienten nach SAVR nachgewiesen [61]. Wir hingegen haben bei 30 unserer konsekutiven Patienten, die ein entsprechend höheres perioperatives Risikoprofil, ein höheres Lebensalter und mehr Komorbiditäten aufwiesen als die kardiochirurgisch konventionell behandelten Patienten, untersucht, wie sich ihre kardiale Mechanik eine Woche nach TAVI verändert. In der Tat zeigte sich vor TAVI eine reduzierte longitudinale Funktion trotz erhaltener LVEF, die sich eine Woche nach der Klappenimplantation signifikant verbesserte. Dabei kam es nicht zu einer Änderung der LVEF oder des radialen bzw. zirkumferentiellen Strains. Der Effekt auf die longitudinale Funktion war v.a. in den basalen und medialen Segmenten nachzuweisen, während die apikalen Segmente keinen Unterschied zu den Ausgangswerten aufwiesen.

Zusammen mit der unter 2.2 vorgestellten Arbeit konnten wir also zeigen, dass eine Nachlastsenkung durch TAVI auch bei Hochrisikopatienten in kurzer Zeit Verbesserungen der linkskardialen Mechanik bewirkt.

Acute regional improvement of myocardial function after interventional transfemoral aortic valve replacement in aortic stenosis: A speckle tracking echocardiography study

Sebastian Schattke^{1,2}, Gerd Baldenhofer¹, Ines Prauka³, Kun Zhang¹, Michael Laule¹, Verena Stangl¹, Wasim Sanad¹, Sebastian Spethmann¹, Adrian C Borges², Gert Baumann¹, Karl Stangl¹ and Fabian Knebel^{1*}

Abstract

Background: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a promising therapy for patients with severe aortic stenosis (AS) and high perioperative risk. New echocardiographic methods, including 2D Strain analysis, allow the more accurate measurement of left ventricular (LV) systolic function. The goal of this study was to describe the course of LV reverse remodelling immediately after TAVI in a broad spectrum of patients with symptomatic severe aortic valve stenosis.

Methods: Thirty consecutive patients with symptomatic aortic valve stenosis and preserved LVEF underwent transfemoral aortic valve implantation. We performed echocardiography at baseline and one week after TAVI. Echocardiography included standard 2D and Doppler analysis of global systolic and diastolic function as well as 2D Strain measurements of longitudinal, radial and circumferential LV motion and Tissue Doppler echocardiography.

Results: The baseline biplane LVEF was $57 \pm 8.2\%$, the mean pressure gradient was 46.8 ± 17.2 mmHg and the mean valve area was 0.73 ± 0.27 cm². The average global longitudinal 2D strain of the left ventricle improved significantly from $-15.1 (\pm 3.0)$ to $-17.5 (\pm 2.4)$ % ($p < .001$). This was reflected mainly in improvement in the basal and medial segments while strain in the apex did not change significantly [$-11.6 (\pm 5.2)$ % to $-15.1 (\pm 5.5)$ % ($p < .001$), $-13.9 (\pm 5.1)$ % to $-16.8 (\pm 5.6)$ % ($p < .001$) and $-19.2 (\pm 7.0)$ % to $-20.0 (\pm 7.2)$ % ($p = .481$) respectively]. While circumferential strain [$-18.1 (\pm 5.1)$ % vs. $-18.9 (\pm 4.2)$ %, $p = .607$], radial strain [$36.5 (\pm 13.7)$ % vs. $39.7 (\pm 17.2)$ %, $p = .458$] and the LVEF remained unchanged after one week [$57.0 (\pm 8.2)$ % vs. $59.1 (\pm 8.1)$ %, $p = .116$].

Conclusion: There is an acute improvement of myocardial longitudinal systolic function of the basal and medial segments measured by 2D Strain analysis immediately after TAVI. The radial, circumferential strain and LVEF does not change significantly in all patients acutely after TAVI. These data suggest that sensitive new echo methods can reliably detect early regional changes of myocardial function after TAVI before benefits in LVEF are detectable.

Introduction

The prevalence of calcific aortic stenosis is increasing in ageing societies. Thus the number of patients with associated co-morbidities and high operative risk is increasing [1,2]. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) with either self-expandable or balloon-

expandable valved stents is a promising therapy for aortic stenosis (AS) in these high risk patients [3,4]. Several recently published surveys and studies have shown the feasibility and safety of the new invasive method in short and mid-term follow up period [5-9].

Long standing AS leads to elevated left ventricular (LV) pressure and as a consequence develop LV hypertrophy and increased myocardial fibrosis. The LV ejection fraction (EF) remains often preserved until late stages of disease but it represents only a part of the

* Correspondence: fabian.knebel@charite.de

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m.S. Kardiologie und Angiologie, Charité Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany
Full list of author information is available at the end of the article

entire myocardial contraction. It has been reported that despite of normal EF the LV myocardial long axis excursion measured by M-mode echocardiography is reduced in patients with severe AS [10]. Newer echocardiographic methods like tissue Doppler imaging and 2D speckle tracking analysis allow assessment of myocardial deformation as new sensitive marker for regional and global LV systolic function [11-16].

Recently published studies have demonstrated an improvement in LV systolic function assessed by tissue Doppler and speckle tracking strain imaging in patients with severe AS and preserved EF after conventional surgical aortic valve replacement in a mid-term and long term follow up [17-21].

One study has compared the acute left ventricular reverse remodelling after percutaneous and surgical aortic valve replacement but only with conventional echo parameters [22].

The aim of the present study was to detect acute regional changes of LV myocardial deformation parameters assessed by 2D speckle tracking strain analysis as a reflection of LV reverse remodelling immediately after TAVI in very old and co-morbid patients with symptomatic severe aortic valve stenosis who were not able to undergo surgical valve replacement.

Methods

Study population

Thirty consecutive patients with symptomatic aortic valve stenosis and preserved EF were included in this prospective study. The operative risk of all patients was calculated according to the logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score [23,24]. During screening period all patients underwent physical examination, electrocardiography, transthoracic and transesophageal Doppler echocardiography, coronary angiography and pelvic angiography. Patients with significant coronary artery disease were fully revascularized by percutaneous coronary intervention prior to TAVI. The inclusion criteria for TAVI were either compassionate use in some cases or the criteria described previously (5). Written informed consent was obtained from each patient.

Echocardiography

Standard transthoracic echocardiography including Doppler analysis was performed according to the guidelines of the American Society of Echocardiography [23] on Vivid 7 Dimension (GE Vingmed, Horton, Norway, M4S 1.5-4.0 MHz transducer). Patients were imaged in the left lateral decubitus position. LV volumes were measured and EF was calculated according to the modified Simpson's rule using the apical 4- and 2-chamber views.

Mean and maximum aortic valve pressure gradient were estimated by the modified Bernoulli equation and the flow velocity time integral over the ejection period on continuous wave Doppler recordings. The aortic valve area was determined by the continuity equation following the recommendations of the American Society of Echocardiography.

2D speckle-tracking strain analysis

For assessment of radial, circumferential and longitudinal speckle tracking strain and strain rate standard 2D ultrasound images at parasternal mid-ventricular short axis view (at the level of papillary muscle) and from the apical long axis, two chamber- and four-chamber views with a frame rate between 40 and 80 frames per second (fps) were recorded and stored digitally for offline analysis (EchoPac PC, GE Vingmed, Horton Norway) as previously described [11-13].

After manually tracing of endocardial borders the software automatically traced the region of interest including the entire myocardial wall. In this process the left ventricle was divided into six segments. To optimize the tracking the region of interest width was adjusted, if needed. For each segment the quality of speckle tracking was analyzed automatically. Segments with poor tracking were excluded for further measurements.

Peak systolic longitudinal strain and strain rate of the apical two-, four-chamber and long axis view were calculated averaging the peak systolic strain- and strain rate values of the six segments of the corresponding views. Finally, the global longitudinal peak systolic strain and strain rate of the left ventricle were generated averaging peak systolic values of the three apical views. Peak systolic radial and circumferential strain and strain rate were calculated averaging the values of the six LV segments from parasternal mid-ventricular short axis view. Since the papillary muscles yield good anatomic landmarks in order to improve reproducibility for follow-up examinations.

Inter- and intra-observer variability analysis

Three echocardiographers, blinded to clinical data, independently measured strain and strain rate of 10 randomized patients (five cases prior TAVI and five patients post TAVI) for interobserver variability analysis. One experienced observer calculated strain and strain rate twice on two consecutive days for analysis of intra-observer variability.

Statistics

All results are expressed as mean value \pm standard deviation (SD). The Mann-Whitney nonparametric test was used to compare echocardiographic data from baseline and follow up values. Differences were considered

statistically significant if the P value was less than 0.05. Interclass Correlation Coefficient by Kolmogorov-Smirnov was used to calculate the intra-and inter-observer variability. Statistics were calculated by software (SPSS, Version 18.0, SPSS Inc, Chicago, Ill).

Results

Thirty patients with symptomatic aortic stenosis were included in this monocentric study. The baseline characteristics are presented in Table 1. 15 patients received Core Valve 29 mm, in 12 patients Core Valve 26 mm were implanted, two patients received Sapien 26 mm and one patient Sapien 23 mm. All patients were hemodynamically stable. No patient died within one week after TAVI.

Four patients had atrial fibrillation at baseline. After TAVI, five patients were examined in atrial fibrillation with normal heart rate. Five patients had permanent pacemakers implanted prior to TAVI. Two patients needed a de novo permanent pacemaker implantation after TAVI due to AV conduction abnormalities.

Standard echocardiographic measures

The changes of left ventricular volumes, dimensions and function as well as Doppler values are given in Table 2. Irrespective of significant pressure load reduction LV volumes and LVEF remained unchanged. There were no significant differences in heart rate between baseline and follow up. According to LV diastolic function the

Table 1 Baseline characteristics

Age (years)	80.9 (67 - 92)
Sex (female)	19 (63%)
EuroSCORE (%)	18.3 ± 11.9
Body mass index (kg/m ²)	26.2 ± 5.5
Diabetes mellitus	9 (30 %)
Atrial fibrillation	4 (13%)
Permanent pacemaker	5 (17%)
Arterial hypertension	28 (93%)
Coronary artery disease	18 (60%)
COPD	9 (30%)
NYHA III or IV	15 (50%)
NYHA II	15 (50%)
History of syncope	4 (13%)
Combined mild AI	18 (60%)
Combined moderate AI	4 (13%)
Mild MI	13 (43%)
Moderate MI	11 (37%)

Data are expressed as mean ± SD or as number (percentage or range). EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; AI, aortic valve insufficiency; MI, mitral valve insufficiency

Table 2 Standard echocardiographic parameters at baseline and one week after TAVI

	baseline	7 days post TAVI	p-value
Heart rate (beats/min)	74 ± 12	78 ± 14	.578
LVEF (%)	57 ± 8	59 ± 8	.116
LV end-diastolic volume (ml)	81 ± 29	88 ± 31	.063
LV end-systolic volume (ml)	36 ± 17	36 ± 18	.880
Maximum pressure gradient (mm Hg)	81 ± 30	19 ± 11	< .001
Mean pressure gradient (mm Hg)	47 ± 17	10 ± 6	< .001
Aortic valve area (cm ²)	0.73 ± 0.27	1.86 ± 0.51	< .001
Aortic valve area index (cm ² /m ²)	0.41 ± 0.16	0.94 ± 0.44	< .001
Peak mitral E (m/s)	0.99 ± 0.35	1.26 ± 0.32	< .001
E deceleration time (ms)	236 ± 71	225 ± 80	.194
TDI-myocardial E' (cm/s)	6.8 ± 2.5	8.1 ± 2.1	.014
E/E'	15.6 ± 5.8	16.1 ± 5.1	.387

Data are expressed as mean ± SD. LVEF, left ventricular ejection fraction; LV, left ventricular; E, early transmitral velocity; E', early myocardial tissue velocity

transmitral early diastolic flow velocities (E) increased significantly as well as the myocardial early diastolic velocities (E') at the basal segments (lateral and septal) on the apical four-chamber view one week after TAVI while the E/E' ratio did not change significantly.

Left ventricular longitudinal strain and strain rate

For longitudinal speckle tracking strain and strain rate analysis out of a total of 1080 segments 1022 (94.6%) were accepted as yielding optimal tracking. The data of strain and strain rate analysis at baseline and follow up are shown in Tables 3 and 4. The global 2D longitudinal peak systolic strain in the apical long axis view, in apical four chamber, and in the two chamber view as well as average global peak systolic strain improved significantly from baseline to one week post TAVI (p = .009, p = .003, p = .004 and p < .001, respectively). This was reflected mainly in strain improvement in the basal and medial segments while strain in the apex did not change significantly (Table 4).

Left ventricular radial and circumferential strain and strain rate

In the parasternal mid-ventricular short axis view 326 segments (90.5%) out of a total of 360 segments have shown a sufficient image quality for radial and circumferential strain analysis. The data of strain and strain rate analysis at baseline and follow up are shown in Table 3. Radial and circumferential strain remained unchanged one week after TAVI while radial and circumferential strain rate improved significantly.

Table 3 Speckle tracking strain and strain rate data at baseline and one week after TAVI

	baseline	7 days post TAVI	p-value
Radial strain (%)	36.5 ± 13.7	39.7 ± 17.2	.458
Radial strain rate (s ⁻¹)	1.63 ± 0.44	1.97 ± 0.66	.004
Circumferential strain (%)	-18.1 ± 5.1	-18.9 ± 4.2	.607
Circumferential strain rate (s ⁻¹)	-1.40 ± 0.32	-1.59 ± 0.47	.031
Global longitudinal PSS (%)	-15.1 ± 3.0	-17.5 ± 2.4	< .001
Global longitudinal strain rate (s ⁻¹)	-1.01 ± 0.16	-1.14 ± 0.28	.005
Longitudinal PSS - APLAX (%)	-14.7 ± 3.6	-16.9 ± 3.7	.009
Longitudinal SR - APLAX (s ⁻¹)	-1.01 ± 0.23	-1.12 ± 0.34	.071
Longitudinal PSS - 4CH (%)	-15.4 ± 3.4	-17.2 ± 3.1	.003
Longitudinal SR - 4CH (s ⁻¹)	-1.00 ± 0.19	-1.15 ± 0.31	.007
Longitudinal PSS - 2CH (%)	-14.8 ± 3.5	-17.4 ± 3.8	.004
Longitudinal SR - 2CH (s ⁻¹)	-1.01 ± 0.23	-1.15 ± 0.28	.022

Data are expressed as mean ± SD. PSS, Peak systolic strain; APLAX, apical long axis view; 4CH, apical four chamber view; 2CH, apical two chamber view.

Intra- and Inter-observer variability

The inter- and intra-observer variability for longitudinal 2D Strain is 5.0 and 7.4% respectively. The inter- and intra-observer variability for radial 2D Strain is 10.3 and 12.8% respectively.

Discussion

This study evaluated the changes of myocardial deformation using speckle-tracking strain imaging immediately after TAVI. We could demonstrate that patients with severe AS and preserved ejection fraction have impaired global longitudinal as well as circumferential and radial peak systolic strain and strain rate compared to previously published data of healthy individuals [17,25,26]. However, our patients are older than these controls therefore a comparison is limited since strain and strain rate are age dependent.

Our data also support the concept of “baso-apical gradient” of longitudinal contractility. At baseline, the

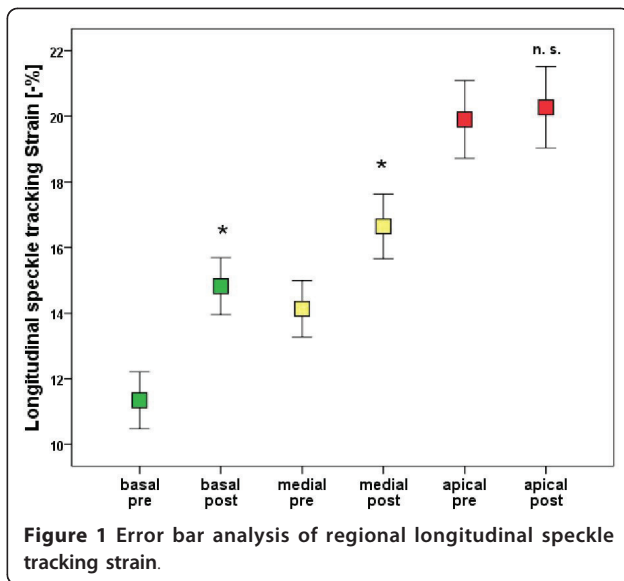
patients with AS had reduced strain in basal and medial but normal strain values in the apical segments. This was already shown in the septal and lateral wall in patients with AS in a recently published study [27]. We could also show these differences in regional longitudinal deformation in the apical long axis and two-chamber view. In patients with severe AS increased pressure load and therefore LV hypertrophy, interstitial fibrosis, and impaired subendocardial perfusion are present. These components are important factors that influenced LV regional and global longitudinal deformation.

Furthermore, in previous studies in markedly younger patients who underwent surgical aortic valve replacement an acute regional reverse remodelling after one week was documented [20,21]. In the present study with significantly older patients who were not able to undergo conventional surgical therapy an acute improvement in LV systolic function one week after TAVI was also detectable. This underlines the benefit of

Table 4 Regional longitudinal speckle tracking strain data at baseline and one week after TAVI

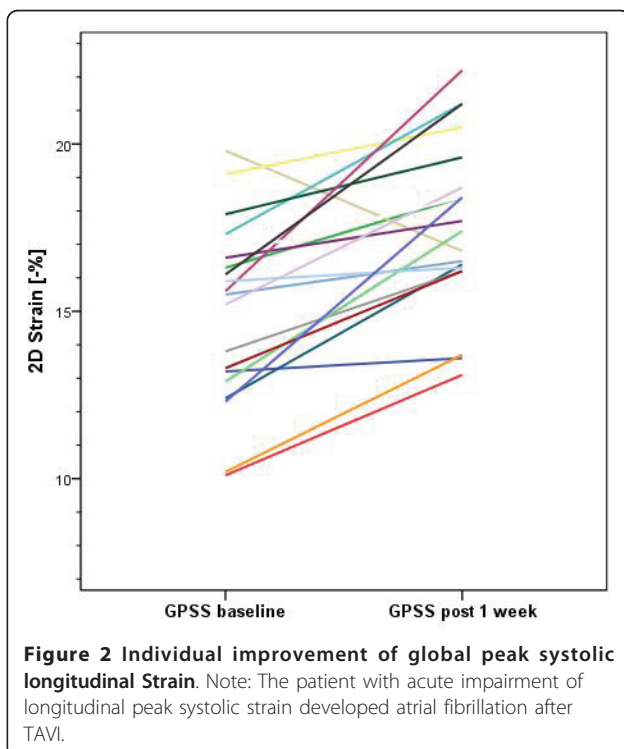
	baseline	7 days post TAVI	p-value
PSS basal segments (%)	-11.6 ± 5.2	-15.1 ± 5.5	<.001
PSS medial segments (%)	-13.9 ± 5.2	-16.8 ± 5.6	<.001
PSS apical segments (%)	-19.2 ± 7.0	-20.0 ± 7.2	.481
PSS basal segments - APLAX (%)	-11.7 ± 5.9	-15.2 ± 5.3	<.001
PSS medial segments - APLAX (%)	-14.2 ± 5.6	-17.0 ± 6.1	.001
PSS apical segments - APLAX (%)	-17.6 ± 6.7	-18.5 ± 8.4	.937
PSS basal segments - 4CH (%)	-10.9 ± 4.2	-13.7 ± 5.0	<.001
PSS medial segments - 4CH (%)	-13.8 ± 4.4	-16.3 ± 4.7	<.001
PSS apical segments - 4CH (%)	-21.3 ± 6.9	-21.4 ± 6.2	.709
PSS basal segments - 2CH (%)	-12.3 ± 5.4	-16.3 ± 6.0	<.001
PSS medial segments - 2CH (%)	-13.6 ± 5.4	-17.0 ± 6.0	.003
PSS apical segments - 2CH (%)	-18.6 ± 7.1	-20.1 ± 6.7	.213

Data are expressed as mean ± SD. PSS, Peak systolic strain; APLAX, apical long axis view; 4CH, apical four chamber view; 2CH, apical two chamber view.



this new interventional therapy in this old co-morbid population.

We found a significant improvement of global longitudinal 2D strain, mainly of the basal and medial segments, while the strain values in the apical segments remained unchanged. The long axis function is partly dependent on the subendocardial fibres which orientation is predominantly longitudinal. These fibres are most susceptible to a reduction in coronary blood flow



that occurs for example in hypertrophic hearts and left ventricular pressure overload [28,29]. Myocardial deformation imaging, in principal, is load dependent. The immediate excessive decrease in left ventricular afterload post TAVI itself but also a subsequent improvement of coronary blood flow in the subendocardial layer could explain the increase of longitudinal strain in the acute setting [29,30].

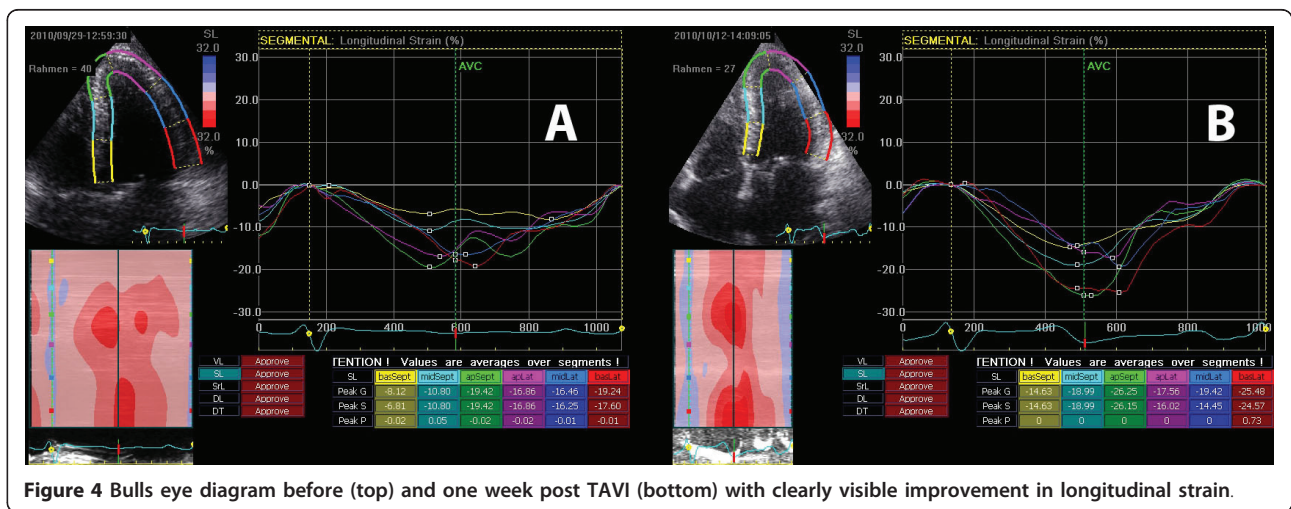
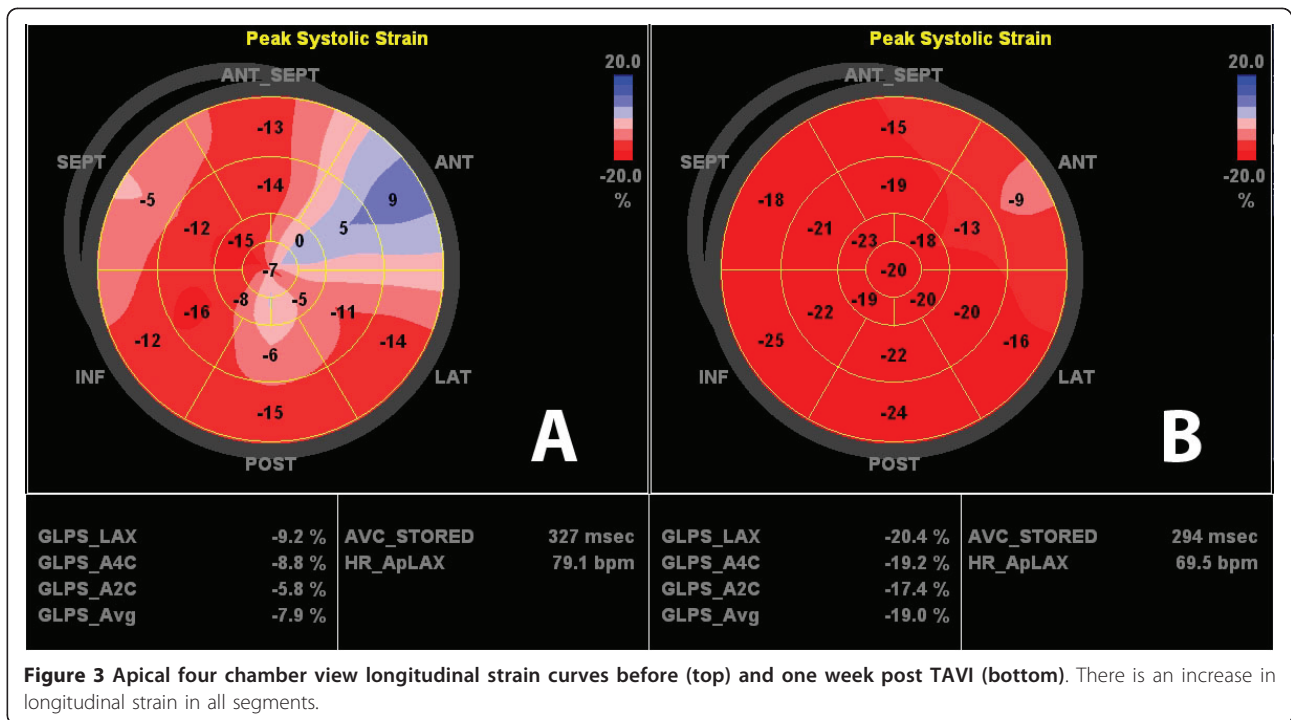
We did not find an improvement in radial and circumferential 2D strain in the short-term follow up of one week after TAVI. This observation underlines the more pronounced susceptibility of subendocardial longitudinal oriented fibres to acute changes in LV pressure load. Previous studies have shown an improvement also in circumferential and radial strain after surgical aortic valve replacement in the long term follow up [17]. The reverse remodelling after TAVI is possibly a stepwise process with acute longitudinal and at a later stage radial and circumferential improvement. However, Becker et al. documented significant changes in radial and circumferential strain and strain rate already 7 days after surgical AVR. But this observation was made in a highly selected patient group with isolated AS. The subgroup of patients with combined aortic valve disease did not show an improvement of circumferential and radial strain one week after AVR but after 6 month follow up. More than 50% of our patients had an aortic stenosis with combined mild to moderate insufficiency.

There are some general aspects when comparing our results to previously published data: The patient population in the presented study was older than the populations in all previous published studies. In our study, no patient was excluded due to significant co-morbidities that potentially influence LV deformation (arterial hypertension, mitral regurgitation and significant coronary heart disease). Despite relevant cardiac co-morbidities in this cohort of patients we could find a significant improvement of left ventricular longitudinal systolic function immediately after TAVI.

In summary, in addition to previously published studies with highly selective patient populations, we could show an acute improvement of LV function after TAVI in older and less selected patients, which represents more the “real life” clinical setting.

Limitations

The present study includes only a small number of patients with no control group of matched patients with conventional surgical aortic valve replacement. However, patients with such a high co-morbidity will not undergo surgical valve replacement due to the high perioperative risk. We compared our baseline data with previous published data of normal individuals. Our patients were older than patients and controls in all previous



published studies. Since left ventricular strain and strain rate are age dependent a comparison shows limitations. The long term follow up results are missing yet.

Conclusions

There is an acute improvement of myocardial longitudinal systolic function of the basal and medial segments measured by 2D Strain analysis immediately after TAVI in old and multi-morbid patients with aortic valve stenosis. These data suggest that sensitive new echo methods can reliably detect early regional changes of

myocardial function after TAVI before benefits in LVEF are detectable. In summary, in addition to previously published studies with selected patient populations, we could show an acute improvement of LV function after TAVI in less selected patients, which represents more the “real life” clinical setting.

Abbreviations

AS: Aortic valve stenosis; AVR: (surgical) aortic valve replacement; GPSS: Global peak systolic strain; TAVI: Transcatheter aortic valve implantation.

Acknowledgements

We would like to thank Mrs Christine Scholz, Ulrike Günther and Urte Lemma for excellent technical assistance.

Author details

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m.S. Kardiologie und Angiologie, Charité Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.

²Klinik für Innere Medizin I, Kardiologie und Diabetologie, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin, Walterhöferstraße 11, 14165 Berlin, Germany. ³Klinik am See, Abteilung für Kardiologie, Seebad 84, 15562 Rüdersdorf, Germany.

Authors' contributions

SS, GB and FK have designed and coordinated the study. SS and FK have analysed the data and written the manuscript. SS, GB, SS, KZ, AB, IP and WS have performed the echocardiography examinations for the study. GB, ML, VS and KS have performed the planning of the study, the patient selection and the TAVI interventions. All authors have read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 14 December 2011 Accepted: 26 March 2012

Published: 26 March 2012

References

- Carabello BA, Paulus WJ: **Aortic stenosis.** *Lancet* 2009, **373**:956-966.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M: **Burden of valvular heart diseases: a population-based study.** *Lancet* 2006, **368**:1005-1011.
- Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Bootsvelde A, Buellesfeld L, Iversen S: **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, **66**:465-469.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Dumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB: **Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description.** *Circulation* 2002, **106**:3006-3008.
- Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, 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, **114**:1616-1624.
- Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, Sauren B, Zickmann B, Nair D, Beucher H, Felderhoff T, Iversen S, Gerckens U: **Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system.** *Circ Cardiovasc Interv* 2008, **1**:167-175.
- Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schächinger V, De Bruyne B, Eltchaninoff H, Thielmann M, Himbert D, Romano M, Serruys P, Wimmer-Greinecker G, PARTNER EU Investigator Group: **One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study.** *Eur Heart J* 2011, **32**:148-157.
- Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, Lung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL, Pavie A, Gueret P, FRANCE Registry Investigators: **Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry.** *Eur Heart J* 2011, **32**:191-197.
- Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senges J: **German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry.** *Eur Heart J* 2011, **32**:198-204.
- Takeda S, Rimington H, Smeeton N, Chambers J: **Long axis excursion in aortic stenosis.** *Heart* 2001, **86**:52-56.
- Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijmens B: **Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function.** *J Am Soc Echocardiogr* 2004, **17**:788-802.
- Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA: **Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function.** *Circulation* 2000, **102**:1158-1164.
- Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA: **Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging.** *Circulation* 2002, **106**:50-56.
- 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, **20**:234-243.
- Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z: **Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function.** *J Am Soc Echocardiogr* 2004, **17**:1021-1029.
- 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, **17**:630-633.
- Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kleij F, Marsan NA, Klautz RJ, Versteegh MI, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ: **Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement.** *Eur Heart J* 2009, **30**:3037-3047.
- 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, **20**:877-884.
- Becker M, Kramann R, Dohmen G, Lückhoff A, Autschbach R, Kelm M, Hoffmann R: **Impact of left ventricular loading conditions on myocardial deformation parameters: analysis of early and late changes of myocardial deformation parameters after aortic valve replacement.** *J Am Soc Echocardiogr* 2007, **20**:681-689.
- Lindqvist P, Bajraktari G, Molle R, Palmerini E, Holmgren A, Mondillo S, Henein MY: **Valve replacement for aortic stenosis normalizes subendocardial function in patients with normal ejection fraction.** *Eur J Echocardiogr* 2010, **11**(7):608-613.
- Rost C, Korder S, Wasmeier G, Wu M, Klinghammer L, Flachskampf FA, Daniel WG, Voigt JU: **Sequential changes in myocardial function after valve replacement for aortic stenosis by speckle tracking echocardiography.** *Eur J Echocardiogr* 2010, **11**(7):584-589.
- Giannini C, Petronio AS, Nardi C, De Carlo M, Guarracino F, Delle Donne MG, Talini E, Minzioni G, Bortolotti U, Cucco C, Marzilli M, Di Bello V: **Left ventricular reverse remodeling in percutaneous and surgical aortic bioprostheses: an echocardiographic study.** *J Am Soc Echocardiogr* 2011, **24**:28-36.
- Leontyev S, Walther T, Borger MA, Lehmann S, Funkat AK, Rastan A, et al: **Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE.** *Ann Thorac Surg* 2009, **87**:1440-1445.
- Berman M, Stamler A, Sahar G, Georgiou GP, Sharoni E, Brauner R, et al: **Validation of the 2000 Bernstein-Parsonnet score versus EuroSCORE as a prognostic tool in cardiac surgery.** *Ann Thorac Surg* 2006, **81**:537-540.
- Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD: **Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range.** *JACC Cardiovasc Imaging* 2009, **2**:80-84.
- Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, Stoylen A: **Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway.** *Eur J Echocardiogr* 2010, **11**:176-183.
- Cramariuc D, Gerds E, Davidsen ES, Segadal L, Matre K: **Myocardial deformation in aortic valve stenosis: relation to left ventricular geometry.** *Heart* 2010, **96**:106-112.
- Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ, Tajik JA, Seward JB, Khandheria BK, Belohlavek M: **Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging.** *J Am Soc Echocardiogr* 2007, **20**:539-551.
- Sutherland GR, Hatle L, Rademakers FE, Claus P, D'hooge J, Bijmens BH: **Doppler Myocardial Imaging.** Leuven University Press, 3 2007:4:40-41.

30. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, Camici PG: **Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries.** *Circulation* 2002, **105**:470-476.

doi:10.1186/1476-7120-10-15

Cite this article as: Schattke *et al.*: Acute regional improvement of myocardial function after interventional transfemoral aortic valve replacement in aortic stenosis: A speckle tracking echocardiography study. *Cardiovascular Ultrasound* 2012 **10**:15.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



2.4. Langzeitergebnisse der hämodynamischen Performance und der Öffnungsflächen von Medtronic CoreValve® und Edwards SAPIEN™ Aortenklappenprothesen

Sebastian Spethmann, Henryk Dreger, Gerd Baldenhofer, Eyleen Pflug, Wassem Sanad, Verena Stangl, Gert Baumann, Herko Grubitzsch, Michael Sander, Karl Stangl, Michael Laule, Fabian Knebel. Long-Term Doppler Hemodynamics and Effective Orifice Areas of Edwards SAPIEN and Medtronic CoreValve Prostheses after TAVI. *Echocardiography*. 2014 Mar;31(3):302-10

Im Rahmen unserer Arbeit zu dem in 2.1. vorgestellten Projekt haben wir die sehr guten hämodynamischen Parameter und Öffnungsflächen der neuen biologischen Prothesentypen kurz nach der Implantation nachgewiesen. Aufgrund der überzeugenden 2-Jahres-Outcomedaten bei Hochrisikopatienten [60] und dem steigenden Patienteninteresse für diese interventionelle Technik liegt das Bestreben nahe, die Indikation auf mittlere Risikopopulationen auszuweiten. Bevor dies möglich sein wird, muss aber zunächst eine Beständigkeit der Prothesenfunktion nachgewiesen werden. Daten zur intraindividuellen hämodynamischen Langzeitfunktion sind bislang nicht publiziert worden. Wir haben hierfür die Echokardiographien von 75 Patienten direkt nach TAVI mit ihren intraindividuellen Daten nach mindestens einem Jahr (medianer Zeitraum nach Klappenimplantation 378 ± 157 Tage, IQR 362-567) verglichen. Dabei fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Klappenfunktion bzgl. der V_{\max} und der Druckgradienten während des gesamten Follow-up. Interessanterweise beobachteten wir sogar eine Zunahme der kalkulierten mittleren EOA in der Folgeuntersuchung ($1.88 \pm 0.52 \text{ cm}^2$ vs. $2.0 \pm 0.51 \text{ cm}^2$, $P = 0.024$), wenn man von einem stabilen LVOT-Diameter, der vor dem Eingriff mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) bestimmt wurde, ausgeht. Ein weiterer wichtiger Aspekt war die niedrige Inzidenz eines schweren Patienten-Prothesen-Mismatches, das nur bei 5,3% unserer Patienten auftrat.

Darüber hinaus fanden wir über den Beobachtungszeitraum keine Hinweise für eine frühe Klappendegeneration oder eine Zunahme der bei diesen Klappentypen häufigen paravalvulären Insuffizienz.

Sebastian Spethmann, Henryk Dreger, Gerd Baldenhofer, Eyleen Pflug, Wassem Sanad, Verena Stangl, Gert Baumann, Herko Grubitzsch, Michael Sander, Karl Stangl, Michael Laule, Fabian Knebel. Long-Term Doppler Hemodynamics and Effective Orifice Areas of Edwards SAPIEN and Medtronic CoreValve Prostheses after TAVI. *Echocardiography*. 2014 Mar;31(3):302-10

<http://dx.doi.org/10.1111/echo.12358>

2.5. Langfristige Erholung der linksventrikulären und linksatrialen Mechanik bei verschiedenen Entitäten der Aortenklappenstenose

Sebastian Spethmann, Gerd Baldenhofer, Henryk Dreger, Katharina Stürer, Wasim Sanad, Davit Saghatelyan, Eda Müller, Verena Stangl, Gert Baumann, Karl Stangl, Michael Laule, Fabian Knebel. Recovery of left ventricular and left atrial mechanics in various entities of aortic stenosis 12 months after TAVI. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2014 Apr;15(4):389-98.

In Ergänzung zu den unter 2.2 und 2.3 vorgestellten Arbeiten untersuchten wir im nächsten Projekt, ob neben den nachgewiesenen kurzfristigen Effekten auch ein langfristiges und anhaltendes reverse remodeling des LV und LA in einer Hochrisikopopulation möglich ist. Patienten mit Aortenklappenstenose sind keine homogene Gruppe, sodass wir auch Unterschiede zwischen drei Entitäten der Aortenklappenstenose, namentlich Patienten mit erhaltener LVEF und normaler Hämodynamik ($SVI \geq 35 \text{ ml/m}^2$), Patienten mit reduzierter LVEF ($< 50\%$) sowie Patienten mit paradoxical low-flow, low-gradient-Aortenklappenstenose ($LVEF \geq 50\%$ und $SVI < 35 \text{ ml/m}^2$), analysieren wollten. Gerade bei der letztgenannten Gruppe gibt es divergente Daten zur Prognose nach SAVR [43, 44], weswegen diesen Patienten häufig ein chirurgischer Klappenersatz versagt wird [62].

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen, dass die in den Projekten 2.2 und 2.3 nachgewiesene Erholung der systolischen LV- und der LA-Funktion auch nach einem Jahr stabil vorhanden ist. Zusätzlich zur rasch einsetzenden Verbesserung der basalen und medialen LV-Segmente, wie unter 2.3 beschrieben, schreitet die Erholung der longitudinalen Funktion nach einem Jahr noch weiter fort, sodass auch die apikalen Segmente eine signifikante Erholung aufweisen ($-16.1 \pm 5.4\%$ vs. $-18.0 \pm 6.1\%$, $P = 0,048$). Dieses Ergebnis und der Nachweis einer Regression der linksventrikulären Masse sprechen daher für ein fortschreitendes reverse remodeling über den gesamten Beobachtungszeitraum auch bei unserer ausgesuchten Patientenkohorte. Interessanterweise zeigte sich in der Subgruppenanalyse der drei Entitäten, dass alle Aortenklappenstenosen, aber in besonderem Maße die paradoxical low-flow, low-gradient-Aortenklappenstenose von der kathetergestützten Klappenimplantation profitieren. Unter anderem normalisiert sich der Schlagvolumenindex ($27,9 \pm 5,4 \text{ ml/m}^2$ vs. $39,8 \pm 14,7 \text{ ml/m}^2$, $P = 0.008$), dieser unterscheidet sich beim Follow-up nicht mehr von den Patienten mit erhaltener LVEF und normalem Schlagvolumen ($42,1 \pm 7,7 \text{ ml/m}^2$, $P = \text{ns}$). Diese Ergebnisse können zumindest zum Teil durch eine konstant niedrige Rate schwerer Patienten-Prothesen-Missverhältnisse auch bei Patienten mit PLF-Aortenklappenstenose erklärt werden. Diese Erkenntnis ist von besonderer Bedeutung,

da die Verhinderung eines schweren Patienten-Prothesen-Missverhältnisses durch einen chirurgischen Klappenersatz bei dieser Patientengruppe eine besondere Herausforderung darstellt [62].

Die Erholung der Funktion des LA bzgl. der Reservoir- und Conduitfunktion besteht auch nach 12 Monaten stabil fort und zeigte keine Unterschiede innerhalb der drei Entitäten, allerdings bleiben ungeachtet eines längeren Zeitraums die Vorhofvolumina und die atriale Kontraktion unverändert.

Zusammenfassend bestätigten unsere Studien, dass die zwei neuen kathetergestützten Klappenprothesen sehr gute und über mindestens ein Jahr stabile hämodynamische Eigenschaften aufweisen – ohne Hinweise für eine frühe Degeneration oder Progredienz von Klappeninsuffizienzen, bei gleichzeitiger Möglichkeit einer guten individuellen Prothesenselektion.

Auch Hochrisikopatienten profitieren hinsichtlich ihrer LV- und LA-Funktion bereits innerhalb einer Woche von einer kathetergestützten Klappenimplantation; diese Erholung schreitet bzgl. des LV sogar über 12 Monate weiter fort und betrifft Patienten unabhängig von ihrer präinterventionellen systolischen LV-Funktion oder Hämodynamik.

Sebastian Spethmann, Gerd Baldenhofer, Henryk Dreger, Katharina Stür, Wassem Sanad, Davit Saghabalyan, Eda Müller, Verena Stangl, Gert Baumann, Karl Stangl, Michael Laule, Fabian Knebel. Recovery of left ventricular and left atrial mechanics in various entities of aortic stenosis 12 months after TAVI. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2014 Apr;15(4):389-98.

<http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jet166>

3. Diskussion

Die Entwicklung kathetergestützter Klappenprothesen ist wahrscheinlich eine der revolutionärsten und rasantesten Entwicklungen der kardiovaskulären Medizin überhaupt. Zehn Jahre nachdem Alain Cribier in Frankreich erstmals eine kathetergestützte Klappenimplantation bei einem Menschen durchgeführt hat [45], wurden 2012 allein in Deutschland über 9300 Aortenklappen transkathetergestützt implantiert. Damit hat die TAVI fast zum konventionellen chirurgischen Vorgehen aufgeschlossen, dessen Eingriffszahlen ungeachtet der neuen Entwicklung seit 2009 in etwa stabil blieben [47].

Die entscheidende Studie für die Verbreitung dieser Methode war der randomisierte und kontrollierte Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER)-Trial [27, 63], der in zwei Kohorten mit der Ballon expandierenden Edwards SAPIEN™ Klappenprothese durchgeführt wurde. In Kohorte A wurden 699 Patienten, die mit einer kalkulierten 30-Tages-Mortalität von $\geq 15\%$ ein hohes perioperatives Risiko aufwiesen, für SAVR oder TAVI randomisiert. In Kohorte B wurden 358 Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von $>50\%$ durch den chirurgischen Klappenersatz zu versterben oder schwere irreversible Komplikationen zu erleiden, für eine TAVI oder eine Standardtherapie randomisiert. Die Standardtherapie konnte auch eine Ballonvalvuloplastie beinhalten. Diese Risikoabschätzung erfolgte durch zwei Kardiochirurgen und einen interventionellen Kardiologen. Der primäre Endpunkt bei beiden Kohorten war die Gesamtmortalität. Die Ergebnisse zeigten nach einem Jahr einerseits eine Nichtunterlegenheit von TAVI gegenüber SAVR (Gesamtmortalität 24,2% vs. 26,8%, $P = 0,44$) [63], andererseits eine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie (30,7% vs. 50,7%, $P < 0,001$) [27]. In den 2-Jahresdaten [60] wurden diese beeindruckenden Ergebnisse bestätigt. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit zeigte sich sogar ein Mortalitätsvorteil von TAVI mit der selbstexpandierenden CoreValve® Prothese gegenüber SAVR [64]. Große Registerstudien bekräftigen ebenfalls die Vorteile der kathetergestützten Klappenimplantation in einem „real life“ Umfeld [65, 66]. Trotz dieser bemerkenswerten Ergebnisse sind aber relevante negative Gesichtspunkte zu berücksichtigen. So traten in der PARTNER-Studie bei dem kathetergestützten Verfahren im Vergleich zu SAVR innerhalb von 30 Tagen häufiger neurologische Komplikationen wie transitorische ischämische Attacken oder Schlaganfälle (5,5% vs. 2,4%, $P = 0,04$) und periphere Gefäßkomplikationen (17,0% vs. 3,8%, $P < 0,001$) auf. Ebenso zeigten sich eine höhere Rate von moderaten bis schweren, v.a. paravalvulären Aorteninsuffizienzen nach einem Jahr (6,8% vs. 1,9%, $P < 0,001$) [63].

Folgerichtig müssen technische Weiterentwicklungen der Einführsysteme und des Klappendesigns in den nächsten Jahren diese Probleme angehen und wahrscheinlich zu einem Rückgang dieser Komplikationen führen. So konnte durch die Entwicklung der dritten Generation der Edwards SAPIEN™ Prothese der Innendurchmesser der Einführschleusen bis auf 14 Fr reduziert werden. Der minimale notwendige Gefäßdurchmesser beträgt dabei nur noch 5,5 mm.

Folgerichtig ist anzunehmen, dass die Indikation für TAVI auch auf niedrigere Risikokollektive erweitert werden wird, allerdings nur unter der Voraussetzung, dass auch eine langfristig stabile Prothesenfunktion nachgewiesen werden kann. Diese Tatsache, aber auch der demographische Wandel werden dazu führen dass die Zahl an kathetergestützten Klappenimplantationen und damit folglich auch die Notwendigkeit für eine regelmäßige kardiologische Nachbetreuung steigen wird.

3.1. Die kurz- und langfristige Dopplerhämodynamik perkutaner Aortenklappenprothesen

Alle Patienten nach einem Klappenersatz bedürfen einer lebenslangen Betreuung durch einen Kardiologen, um Prothesendysfunktionen, Veränderungen der LV- Funktion sowie fortschreitende Erkrankungen der nativen Klappen zu erkennen [32]. Dies gilt aufgrund der häufig vorliegenden Komorbiditäten in herausgehobenem Maße auch für das von uns untersuchte Hochrisikokollektiv nach TAVI. Jede Evaluation unserer kardialen Patienten beginnt mit einer Anamnese, körperlichen Untersuchung sowie einem EKG. Dessen ungeachtet können damit gerade bei dieser Population die Ursachen von Beschwerden wie Dyspnoe oder Synkopen häufig nicht geklärt werden. Daher stellt die Echokardiographie bei allen symptomatischen Patienten mit Klappenprothesen die sich Diagnostik der Wahl dar [32]. Wie in der Einleitung ausgeführt stellt die Evaluation von Kunstklappen eine besondere Herausforderung dar. Neben den individuell zu bestimmenden echokardiographischen Parametern kurz nach Klappenimplantation, welche leider häufig bei den Folgeuntersuchungen nicht vorliegen, bedarf es daher auch, wie bei chirurgisch implantierten Prothesen, neuer, für diesen Typen definierter Normwerte.

Die bis dato durchgeführten prospektiven Mortalitätsstudien nach TAVI haben zwar zusätzlich auch Druckgradienten und Klappenöffnungsflächen publiziert, allerdings ohne einen Fokus auf die vorliegende Hämodynamik der Patienten, die verschiedenen Klappengrößen bzw. -typen oder Körperoberfläche (KÖF) - indizierten EOA zu legen. Insbesondere wurde auch der intraindividuelle Verlauf nicht beurteilt [60]. Diese Parameter sind jedoch für eine Beurteilung der Prothese essentiell. Die Stärke unserer unter 2.1 und 2.4 dargestellten Daten ist eben diese dezidierte Bestimmung der

Prothesennormwerte vor dem Hintergrund der vorliegenden Hämodynamik und der Patientencharakteristika. Aufgrund der Flussabhängigkeit der transvalvulären Druckgradienten ist zu berücksichtigen, dass auch eine isolierte Angabe der LVEF keine sichere Aussage über den transvalvulären Vorwärtsfluss erlaubt. So ist bei Patienten mit paradoxical low-flow-Aortenklappenstenose trotz erhaltener LVEF das Schlagvolumen deutlich reduziert. Denn es ist zu bedenken, dass die LVEF nur den Anteil des enddiastolischen Volumens beschreibt, der systolisch ausgeworfen wird und keine Aussage über das absolute Schlagvolumen ermöglicht.

Aufgrund einer reduzierten diastolischen Füllung mit niedrigem enddiastolischen Volumen kann das ventrikuläre Schlagvolumen reduziert sein, obwohl der relative Anteil des ausgeworfenen Blutes normal bleibt.

Das mittlere Schlagvolumen bzw. der Schlagvolumenindex der von uns untersuchten Patienten war mit 70 ml bzw. 40 ml/m² als normwertig einzuschätzen, sodass unsere Doppler-Normwerte für eine erhaltene systolische Funktion gelten, aber bei reduzierten Strömungssituationen entsprechend gewertet werden müssen [31, 32, 67]. Für den intraindividuellen Verlauf der Druckgradienten muss ebenfalls eine Veränderung der Hämodynamik berücksichtigt werden, da eine Klappendysfunktion über einen fehlenden Anstieg der Druckgradienten aufgrund sinkenden Vorwärtsflusses maskiert werden kann. Bei der unter 2.4 beschriebenen Studie bleiben die hämodynamischen Parameter bei unserer Population nach einem Jahr allerdings mit einem SVI über 40 ml/m² auch über die Zeit unverändert normal. Dies ist insofern beachtenswert, da es sich um eine Kohorte mit vielen kardialen Komorbiditäten handelt, die per se ein großes Risiko für die Entwicklung einer systolischen Dysfunktion hat. Grundsätzlich bedürfen diese Erkenntnisse gerade für die Nachsorgeuntersuchungen einer besonderen Berücksichtigung.

Ein entscheidendes Ergebnis unserer Arbeiten ist der Nachweis einer sehr guten Performance der kathetergestützt implantierten Prothesen mit exzellenten transvalvulären Druckgradienten und EOA, sowohl unmittelbar nach Implantation als auch nach einem Jahr. Im Vergleich zu den Normwerten der meisten kardiochirurgischen „stented“ und sogar einiger „stentless“ Prothesen traten in unseren Studien niedrigere Spitzengeschwindigkeiten und Druckgradienten bei vergleichbaren EOA auf. Dies erscheint insofern überraschend, da bei TAVI die häufig sehr schwer verkalkten Taschenklappen durch die Ballonvalvuloplastie und die sich anschließende Prothesenimplantation nur zur Seite in die Sinus valsalvae gedrückt und gerade nicht chirurgisch entfernt werden. Demzufolge wäre zumindest mittelfristig ein Recoil nicht überraschend, der zu einer Einengung der Öffnungsflächen und zum Anstieg der Druckgradienten führen würde. Interessanterweise fanden wir hingegen sogar einen signifikanten Anstieg der EOA von 0,12 cm² nach einem Jahr. Diese Beobachtung ist

nicht nachvollziehbar und wir bewerten dieses Geschehen auch nicht als eine reelle Zunahme der Öffnungsfläche, da die Dopplergradienten und der DVI unverändert blieben. Gerade der dimensionslose Dopplerindex drückt die EOA als Proportion der Fläche des LVOT, also unabhängig vom LVOT-Diameter aus. Der LVOT ist mit bis zu 8% Messvariabilität eine relevante Fehlerquelle in der Kontinuitätsgleichung, da falsche Messungen überproportionalen Einfluss auf die Kalkulation der EOA haben [29]. Für den intraindividuellen Verlauf wurde jeweils der LVOT-Diameter genutzt, der im Rahmen einer TEE vor TAVI bestimmt wurde. Wir haben uns für dieses Vorgehen entschieden, da der LVOT beim Erwachsenen generell als größenstabil angesehen werden kann [29] und so Veränderungen der kalkulierten Öffnungsfläche nur allein durch Messvariationen des LVOT verhindert werden. Die Zunahmen der EOA traten vor allem bei CoreValve[®] Prothesen auf, sodass wir dies eher als „Pseudozunahme“ bewerten, die eine Folge einer Verkleinerung der LVOT-Fläche nach TAVI durch das eingebrachte Stentmaterials selbst oder durch die Endothelialisierung der Stentmaschen sein kann. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass nach Klappenimplantation der LVOT an sich seine Form ändert, was ebenfalls zu einer verfälschten Größe der EOA führen würde.

Clavel et al. haben den Einfluss des Messortes für den LVOT-Diameter bei Edwards SAPIEN[™] Prothesen untersucht und empfehlen eine Messung unmittelbar proximal der Stentmaschen im Vergleich zu einer an der Basis der Taschenklappen [68]. Eine Limitation dieser Publikation war sicherlich die Beschränkung auf diesen Klappentyp, sodass aufgrund des unterschiedlichen Designs eine Übertragung auf CoreValve[®] Prothesen nicht möglich ist. Relevant für die korrekte Kalkulation der EOA erscheint ebenso die Positionierung des sample volumes des pulsed wave-Dopplers. So wiesen Shames et al. bei einer zu dichten Positionierung an den Protheseneingang eine Flussbeschleunigung nach, die zu einer Überschätzung der EOA führte [69]. Wir haben daher bei unseren Studien darauf geachtet, möglichst gleichbleibende Abstände zur Prothese einzuhalten, sodass unabhängig von diesem systemischen Fehler zeitliche, intraindividuelle Veränderungen der Klappenfunktion nachgewiesen werden konnten. Ebenso wurden von uns nur laminare Flussprofile im gepulsten Doppler akzeptiert.

Diese Erkenntnisse machen deutlich, dass die transkatheteregestützten Klappenprothesen durch ihr ganz eigenes Design im Vergleich zu chirurgisch implantierten Prothesen spezifischer, standardisierter, echokardiographischer Messmethoden bedürfen [68], um eine sichere Nachsorge zu ermöglichen.

Ein relevantes Problem bei chirurgisch implantierten Klappenprothesen ist, unabhängig von den gerade diskutierten Flusseigenschaften der Prothese selbst, das oben beschriebene Patienten-Prothesen-Missverhältnis, also eine für den jeweiligen Patienten zu geringe Klappengröße bei an sich regelrecht funktionierender, sprich öffnender Klappe.

In der Literatur finden sich Angaben, dass bei bis zu 10% der Patienten ein schweres Patienten-Prothesen-Missverhältnis (indizierte EOA $\leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) postoperativ mit entscheidendem Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten vorliegt. Dieses Problem ist speziell bei Patienten mit PLF-Aortenklappenstenose akzentuiert [62]. Wir fanden bei unseren Patienten nur bei 5-6% ein schweres Patientenprothesen-Missverhältnis. Auch bei Patienten mit PLF-Aortenklappenstenose war der Anteil ähnlich hoch. Damit wird deutlich, dass durch das Design der Prothesen und die kathetergestützte Implantation einerseits eine hervorragende Klappenfunktion mit guten hämodynamischen Eigenschaften vorhanden ist, aber auch, was vielleicht eine größere Relevanz für die Langzeitergebnisse haben kann, eine für jeden Patienten geeignete individuelle Prothesenselektion ermöglicht wird.

Obwohl unsere Studien nicht darauf ausgelegt waren, die verschiedenen kathetergestützten Klappentypen und -größen mit einander zu vergleichen, unterschieden sich die vier Patientengruppen bzgl. der wichtigen Parameter wie Herzfrequenz, LVEF und Schlagvolumen nicht signifikant. CoreValve[®] 26 mm Klappen haben gegenüber der Edwards SAPIEN[™] 23 mm Prothese geringere transvalvuläre Gradienten (Abbildung 10A und B).

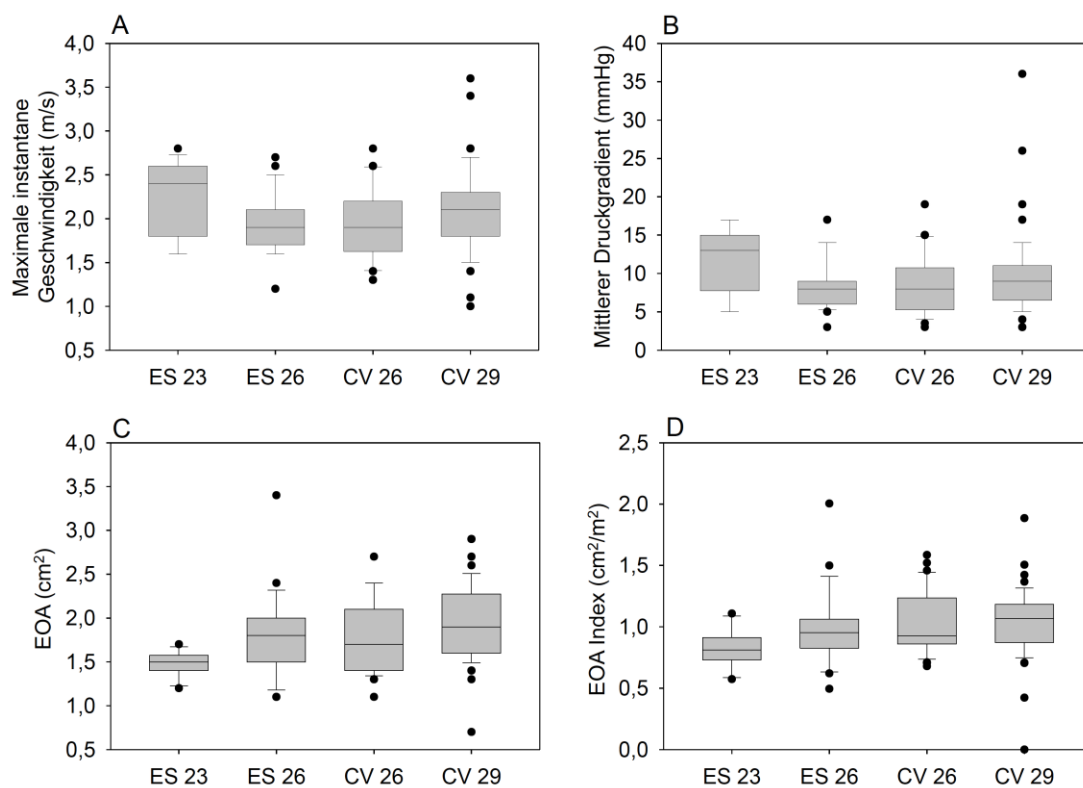


Abbildung 10: Darstellung der mittleren Spitzengeschwindigkeit (A), des durchschnittlichen mittleren Druckgradienten (B), sowie die absolute effektive Öffnungsfläche (EOA) (C) und die indizierte EOA (D) der Edwards SAPIEN[™] 23 mm (ES 23), der Edwards SAPIEN[™] 26 mm (ES 26), der CoreValve[®] 26 mm (CV 26), sowie der CoreValve[®] 29 mm (CV 29) Prothesen.

Dieses Ergebnis passt gut zu bereits publizierten Daten chirurgisch implantierter künstlicher Aortenklappen, die ebenfalls eine Korrelation zwischen der Prothesengröße und den Gradienten nachgewiesen haben. Ferner weist die größere CoreValve[®] Prothese auch eine größere EOA (Abbildung 10C) auf. Bezieht man allerdings diese Ergebnisse auf die KÖF, so finden sich keine signifikanten Unterschiede mehr. Um aber die wichtige Relation zwischen Klappenprothese und Patienten beschreiben zu können, sind die KÖF-indizierten Öffnungsflächen besser geeignet, da die indizierte Öffnungsfläche den bedeutendsten Parameter für den klinischen Verlauf darstellt [33, 70-72]. Vergleicht man daher die unterschiedlichen Prothesen nach den indizierten EOA (Abbildung 10D), ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen ihnen, sodass aus unseren Daten anhand der Flusseigenschaften und der EOA keine Überlegenheit eines Klappentyps abzuleiten ist.

3.2. Linkskardiale Klappeninsuffizienzen nach TAVI

Wie in der Einleitung beschrieben treten nach TAVI häufiger als bei chirurgisch implantierten Prothesen Aorteninsuffizienzen auf [63]. Diese Regurgitationen sind meistens geringgradig [66] und haben durch ein kleines Pendelvolumen vermutlich auch nur wenig Einfluss auf die Hämodynamik und die Prognose [73]. Große Registerdaten zeigen, dass bei 2-9% der Patienten mit mittelgradigen Insuffizienzen zu rechnen ist. Hochgradige Insuffizienzen treten nur bei 0,3-0,5% der Implantationen auf [66, 73, 74]. Drei verschiedene Mechanismen können bei den postinterventionellen Insuffizienzen unterschieden werden: Erstens transvalvuläre Regurgitationen, zweitens eine paravalvuläre Insuffizienz zwischen Prothese und Aortenannulus, sowie drittens eine erst kürzlich bei Edwards SAPIEN[™] Prothesen [75] beschriebene so genannte supraskirtale Insuffizienz, die durch das Klappendesign bedingt ist. Da nur die basalen zwei Drittel des Metallrahmens bei diesem Klappentyp durch eine Membran abgedeckt sind, kann eine Insuffizienz durch die freien Teile erfolgen (Abbildung 11) [76].

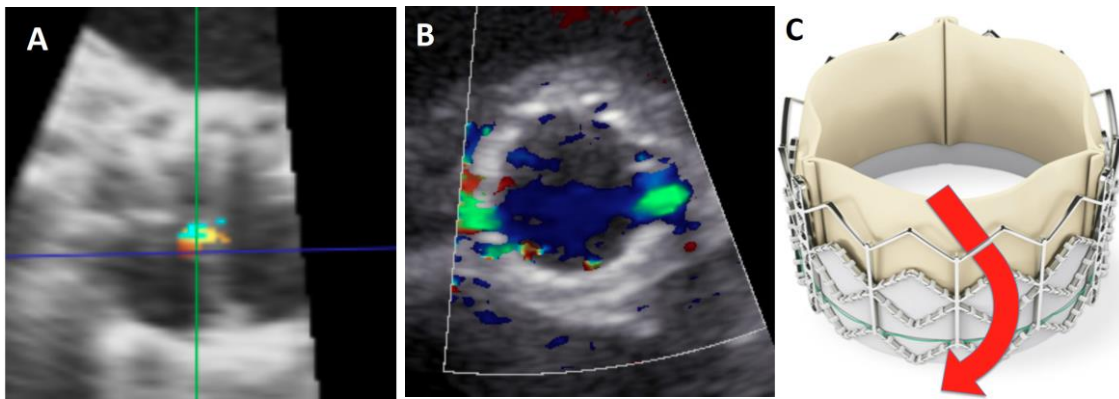


Abbildung 11: Mechanismen der Regurgitation nach TAVI. A: Transvalvuläre Insuffizienzen; B: paravalvuläre Insuffizienz; C Supraskirtale Insuffizienz. (mod. nach [73])

Die paravalvulären Insuffizienzen haben die größte Relevanz und bedeuten den größten Nachteil der bis heute verwendeten transkutan implantierbaren Klappenprothese [76]. Ursachen hierfür können in einer unvollständigen Entfaltung der Klappe aufgrund von ausgeprägten Verkalkungen des Aortenannulus oder der Taschenklappen liegen (Abbildung 12A). Zudem kann eine Fehlpositionierung der Prothesen vorliegen, wenn diese zu hoch (Abbildung 12B) oder zu tief (Abbildung 12C) implantiert wurden. Auch bei zu klein gewählten Prothesen droht eine eine paravalvuläre Insuffizienz (Abbildung 12D). Ob es regelhaft zu einer Progression der Insuffizienz kommt, oder ob auch geringgradige Insuffizienzen einen signifikanten Einfluss auf die Prognose haben, kann anhand der aktuellen Datenlage nicht abschließend geklärt werden [73, 77-79].

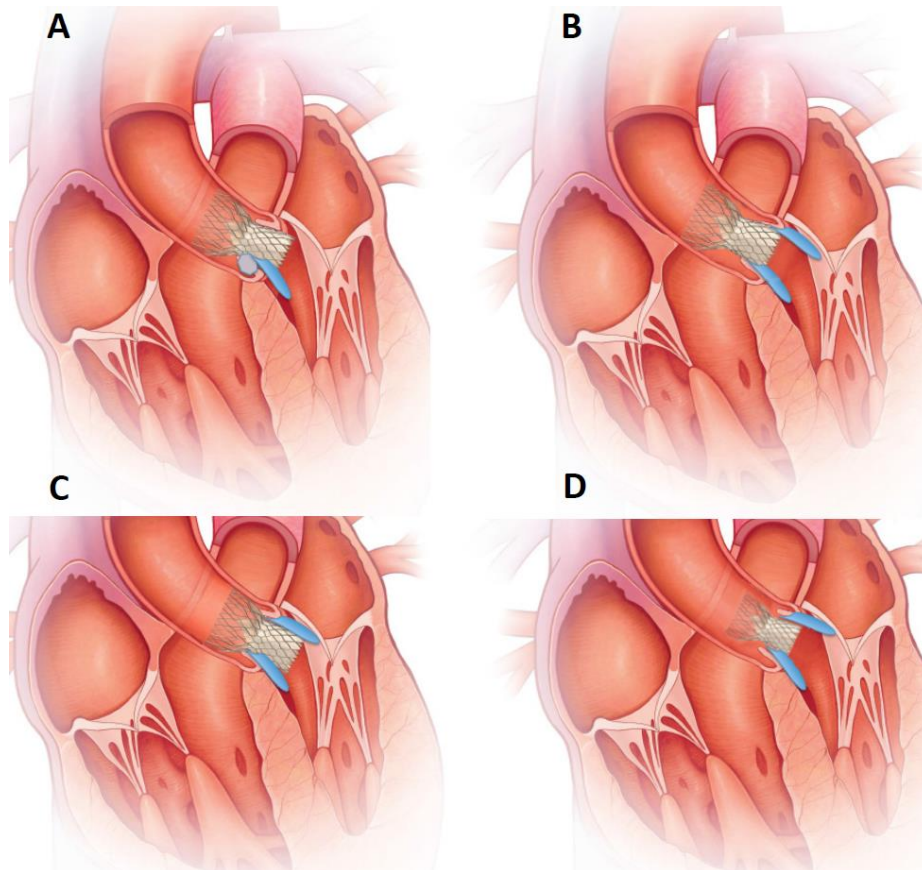


Abbildung 12: Ursachen der paravalvulären Regurgitation nach TAVI: Unvollständige Entfaltung der Klappenprothese aufgrund von starken Verkalkungen des Anulus oder der Taschenklappen (A). Fehlerhafte Klappenpositionierung mit zu hoher (B) oder zu tiefer Implantation (C). Anulus-Prothesengrößen-Mismatch aufgrund einer zu kleinen Klappengröße (D) (mod. nach [48], mit freundlicher Genehmigung von Medtronic).

Für unsere erste Studie über die Dopplernormwerte wurden Patienten mit hochgradiger Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz ausgeschlossen, da durch das große Pendelvolumen der Aortenklappeninsuffizienz falsch hohe bzw. über das reduzierte Vorwärtsflussvolumen bei einer Mitralklappeninsuffizienz falsch niedrige Druckgradienten auftreten können. In unserer Nachfolgestudie über die individuelle Langzeitklappenfunktion hingegen waren höhergradige Klappeninsuffizienzen kein Ausschlusskriterium mehr, da nur der intraindividuelle Verlauf der transvalvulären Gradienten untersucht wurde. Daher war es auch möglich, Veränderungen der Klappeninsuffizienzen im zeitlichen Verlauf zu bewerten. Ein entscheidendes Ergebnis unserer Arbeit war, dass wir keine Zunahme des Schweregrades einer postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz über mindestens ein Jahr fanden. Unsere Daten sind dabei in guter Übereinstimmung mit anderen Publikationen [60, 65]. Unverändert wiesen etwa 81% unserer Patienten keine oder nur eine milde Insuffizienz auf. Ein Einfluss auf die Mortalität wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Eine relevante Limitation von Studien über die paravalvulären Insuffizienzen nach TAVI besteht in dem Mangel an validierten Methoden zur Graduierung dieser Entität von Regurgitationen. Empfohlene Parameter, wie die Vena contracta und die Messung der Regurgitationsfläche mit der PISA-Methode, sind für die häufig exzentrischen und sichelförmigen Regurgitationsjets nur eingeschränkt anwendbar oder überhaupt nicht plausibel zu erheben, sodass die Gefahr der Über- oder Unterschätzung besteht. Semiquantitative Parameter wie die „pressure half time“ sind insbesondere bei Patienten mit LV-Hypertrophie unspezifisch und beschreiben eher die LV-Compliance als die Insuffizienz selbst [80]. Eine Arbeitsgruppe aus Bonn hat den Aortic Regurgitation Index (Abbildung 13) als neuen Parameter zur Einschätzung des Schweregrades einer periprothetischen Regurgitation direkt nach Klappenimplantation noch im Katheterlabor evaluiert [48].

$$\text{ARI} = \frac{\text{Diastol. BP} - \text{LVEDP}}{\text{Systol. BP}} \times 100$$

Abbildung 13: Aortic Regurgitation Index (ARI) [48]. DBP, diastolischer Blutdruck; LVEDP, linksventrikulärer enddiastolischer Blutdruck; SBP, systolischer Blutdruck.

Patienten mit Werten unter 25 weisen ein schlechteres 1-Jahres-Outcome auf. Dieser Parameter ist sicher sehr nützlich, um unmittelbar nach einer Implantation zusätzlich zu einer Aortographie eine Einschätzung der Insuffizienz zu erhalten; eine Modalität für Follow-up-Untersuchungen ist er aufgrund der Invasivität aber sicher nicht, sodass die Verlaufsbeurteilung echokardiographischen Methoden vorbehalten bleiben wird.

Hilfreich für die echokardiographische Gradierung könnte zukünftig die direkte Planimetrie der Vena contracta aus einem 3D Volumendatensatz sein, da hierdurch unabhängig von Verlauf und Form des Insuffizienzjets die Regurgitationsöffnung direkt und ohne Zuhilfenahme indirekter Parameter vermessen werden kann. Dass dieses auch aus einer transthorakalen Untersuchung möglich ist, haben Goncalves et al. kürzlich nachgewiesen [81].

Als Limitation unserer beiden Studien ist zu sehen, dass wir in der Regel keine TEE zur weiteren Quantifizierung der Aortenklappeninsuffizienz durchgeführt haben, die gerade bei posterioren Insuffizienzen eine höhere Sensitivität als eine transthorakale 2D Untersuchung aufweist. Wir haben aber wie empfohlen [32] einen integrativen Ansatz mit einer besonderen Beachtung des Flussprofils der thorakalen und abdominellen Aorta angewandt, denn eine holodiastolische Flussumkehr in der Aorta descendens bedeutet, dass die Insuffizienz mindestens moderat ist [32].

Eine weitere relevante Fragestellung betrifft die Auswirkungen einer Nachlastsenkung durch TAVI auf eine bereits bestehende Mitralinsuffizienz. Diese ist besonders relevant, da bei bis zu 20% der Patienten mit therapiepflichtiger Aortenklappenstenose zusätzlich auch mindestens eine mittelgradige Mitralinsuffizienz vorliegt [82, 83]. Aufgrund der Bedeutung dieses Vitiums für die Prognose [84], sollte das Vorliegen einer hochgradigen Regurgitation immer in der Entscheidung für oder gegen eine kathetergestützte Klappenimplantation berücksichtigt werden, da ein chirurgisches Verfahren die Möglichkeit einer gleichzeitigen Mitralklappenchirurgie beinhaltet. Allerdings kann bei einer Hochrisikopopulation ebenfalls die Möglichkeit einer additiven zweizeitigen, transkathetergestützten Therapie der Mitralinsuffizienz mittels MitraClip unter Berücksichtigung der Klappenanatomie erwogen werden.

In der zweiten Studie über die Klappenfunktion haben wir ebenfalls den individuellen Verlauf einer Mitralinsuffizienz nach TAVI analysiert. Interessanterweise fanden wir bei unseren Patienten eine signifikante Verbesserung des Schweregrades der Insuffizienz 12 Monate nach TAVI verglichen mit den Untersuchungen jeweils vor und kurze Zeit nach der Klappenimplantation. Bei 40% der Patienten besserte sich dabei die Mitralinsuffizienz um mindestens einen Grad, wobei 14 unserer Patienten in der Nachkontrolle sogar keine Regurgitation über der Mitralklappe mehr aufwiesen. Im Gegensatz dazu verschlechterte sich die Insuffizienz nur bei 9.3%. Diese Ergebnisse wurden dabei v.a. durch Patienten mit CoreValve® Prothesen beeinflusst. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu anderen Publikationen [85-87], die keinen positiven Effekt auf den Schweregrad der Mitralinsuffizienz durch CoreValve® Prothesen fanden. Allerdings weisen diese Studien relevante Limitationen auf, die ihre Aussagekraft für die CoreValve® Prothese deutlich einschränken. So umfasst die Arbeit von Giordana et al. [86] nur 10 Patienten nach CoreValve® Klappenimplantation und die beiden anderen Studie hatten jeweils nur ein begrenztes Follow-up. Die meisten publizierten Studien, die sich mit den Auswirkungen von TAVI auf die Mitralinsuffizienz befasst haben, beschränkten sich auf Patienten mit Edwards SAPIEN™ Prothesen [86, 88, 89].

Da wir keine Abnahme der linksventrikulären Diameter nachweisen konnten, gehen wir am ehesten von der Nachlastsenkung als primärem Mechanismus der Verbesserung der Mitralinsuffizienz aus, die bei beiden Prothesentypen aber in gleicher Weise ausgeprägt ist. Aus diesem Grund sollen unsere Ergebnisse die Initiierung weiter Studien zu CoreValve® Prothesen darstellen. Insbesondere sollte dabei die zugrunde liegende Ätiologie der Insuffizienz berücksichtigt werden, da es sich bei funktioneller und struktureller Mitralinsuffizienz um prinzipiell verschiedene Erkrankungen mit unterschiedlicher zugrundeliegender Pathophysiologie handelt.

3.3. Effekte der perkutanen Aortenklappenimplantation auf die diastolische LV-Funktion und die atriale Mechanik

Die kathetergestützte Klappenimplantation versetzt uns in die einzigartige Lage, die Auswirkungen einer nahezu sofortigen Nachlastreduktion auf die linkskardiale Funktion *in vivo* zu untersuchen, ohne dass störende Effekte einer Herzchirurgie auf das Myokard vorliegen. Unsere Arbeitsgruppe hat sich wie in 2.2 und 2.5 beschrieben die Frage gestellt, ob bei TAVI-Patienten mit chronischer LV-Druckbelastung eine Erholung der diastolischen LV-Funktion kurzfristig wie auch dauerhaft möglich ist. Passend zu den Adaptationsmechanismen an eine chronische Nachlasterhöhung wiesen alle Patienten vor der Klappenimplantation eine diastolische Dysfunktion auf (Abbildung 14). Wie empfohlen [59] verwendeten wir für unsere Arbeiten zum Nachweis und der Graduierung der diastolischen Dysfunktion einen integrativem Ansatz bestehend aus E' , E/A-Ratio, LA-Volumen sowie der Dezelerationszeit des frühdiastolischen transmitralen Einstroms.

Unmittelbar nach der Klappenimplantation ist eine Verbesserung der LV-Relaxation und Verminderung der linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdrücke im Katheterlabor nachweisbar [90]. Der weitere Verlauf der diastolischen Funktion bei einer Hochrisikopopulation wurde aber noch nicht untersucht. Unsere Arbeitsgruppe konnte diese Erholung der LV-Relaxation anhand der frühdiastolischen Gewebesgeschwindigkeit E' sowohl im Mittel nach 8 Tagen, als auch anhaltend nach 12 Monaten bestätigen. Über 40% unserer Patienten zeigten dabei eine Verbesserung der diastolischen Funktion bis zu einem Jahr nach der Implantation. In unserer ersten Studie wiesen 25% der Patienten nach den o.g. echokardiographischen Parametern nach einer Woche wieder eine normale diastolische Funktion auf (Abbildung 14A). In unserer zweiten Studie, mit anderen Patienten, hatten immerhin noch 12% eine normale diastolische Funktion anhaltend nach einem Jahr (Abbildung 14B). In Hinblick auf die unterschiedlichen Patientenkohorten ist ein direkter Vergleich der kurz- und mittelfristigen Ergebnisse jedoch nicht möglich. Dessen ungeachtet ist es bemerkenswert, dass selbst bei unserem alten Hochrisiko-Kollektiv diese ausgeprägten und andauernden Auswirkungen auf die diastolische LV-Funktion gezeigt werden konnten.

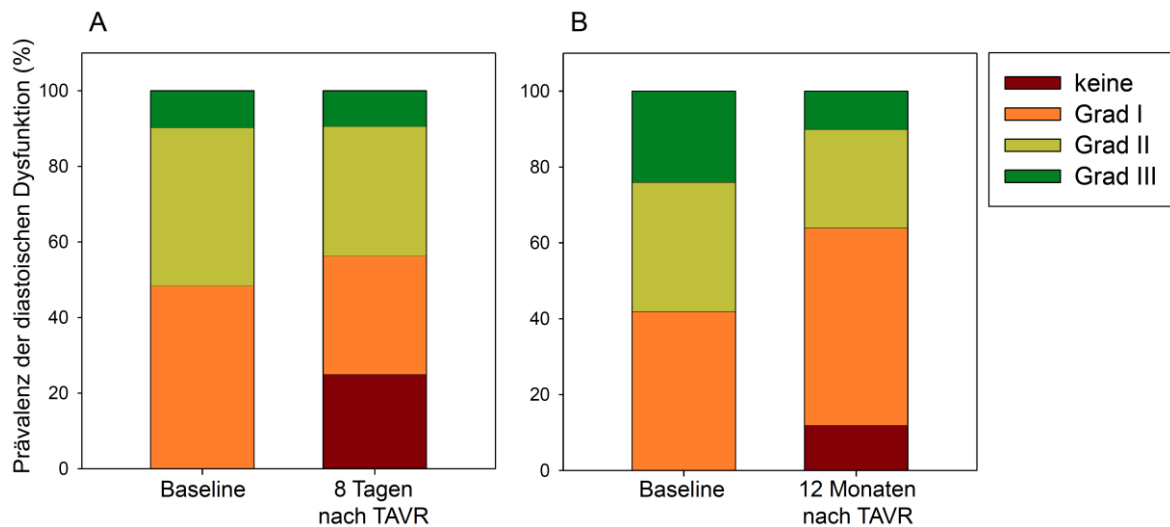


Abbildung 14: Gradierung der diastolischen Dysfunktion im Mittel nach 8 Tagen (A) und nach einem Jahr (B) verglichen mit den Untersuchungen vor TAVI.

Neben der Analyse der diastolischen LV-Funktion ist auch die Beurteilung der linksatrialen Funktion von großem pathophysiologischem Interesse. Die 2D Speckle-Tracking-Echokardiographie versetzt uns in die Lage, die linksatriale Mechanik mit einem breit verfügbaren, kostengünstigen point-of-care-Instrument zu analysieren. Die Funktion des LA kann in drei Abschnitte unterteilt werden: eine Reservoir- und Conduitfunktion sowie abschließend eine atriale Kontraktion (Abbildung 5).

Die chronisch erhöhte Nachlast bei einer Aortenklappenstenose bewirkt über erhöhte enddiastolische LV-Drücke ebenfalls eine herabgesetzte LA-Funktion und ein fortschreitendes LA-remodeling. O'Connor et al. konnten diese Funktionsminderung mittels Strainanalyse aus dem Gewebedoppler nachweisen [91]. Interessant ist hierbei, dass ein chirurgischer Aortenklappenersatz sowohl zu einer Verbesserung der Reservoirfunktion als auch zu einer Reduktion des LA-Volumens in einer Niedrigrisikopopulation führt [92]. Unsere Arbeitsgruppe verfolgte daher die Fragestellung, ob und in welchem Ausmaß die linksatriale Funktion unserer Patienten von TAVI profitiert. Unsere Daten zeigen, dass analog zur LV-Relaxation auch bereits sehr früh eine Erholung der linksatrialen Reservoir- und Conduitfunktion nachgewiesen werden kann. Unsere Ergebnisse stimmen dabei gut mit Beobachtungen überein, die einen engen Zusammenhang dieser Anteile der LA-Funktion mit den LV-Füllungsdrücken und LV-Relaxation beschreiben [93]. Sehr überraschend war, dass die E/E'-Ratio, ein gut etablierter Marker für die Abschätzung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes [59], bei unseren Patienten unverändert blieb. Unsere Ergebnisse zeigen eine Übereinstimmung mit der Arbeit von Cameli et al., welche keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den invasiv gemessenen LV-Füllungsdrücken und der Höhe der E/E'-Ratio bei Patienten mit fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz, aber eine

gute Korrelation mit der longitudinalen LA-Funktion zeigte [94]. Wir mutmaßen daher, dass bei Patienten nach TAVI die Analyse des longitudinalen LA-Strains besser geeignet ist, die LV-Füllungsdrücke abzuschätzen als die E/E'-Ratio.

Im Gegensatz zu den beiden frühen diastolischen Anteilen bleibt die atriale Kontraktion gemessen sowohl mit 2D-Speckle-Tracking als auch im Gewebedoppler als A' und im transmitralen Flussprofil unverändert. Sie wird eher durch die späte diastolische LV-Funktion [93] und wahrscheinlich durch ein chronisches LA-remodeling beeinflusst. Volumenänderungen des LA waren 8 Tage nach TAVI von uns ebenfalls nicht nachzuweisen. Die Diskrepanz unserer Ergebnisse zu der oben beschriebenen Studie von Lisi et al. [92], die Patienten nach chirurgischem Klappenersatz untersucht haben, liegt offensichtlich in den jüngeren Patienten (Alter 71.5 ± 9.7 Jahre vs. 76.6 ± 9.6 Jahre) mit geringem Risikoprofil (EuroScore 4.1 ± 2.5 % vs. 19.2 ± 15.8 %) und in der Folge möglicherweise geringer ausgeprägtem atrialen remodeling. Darüber hinaus wurden die Untersuchungen 40 Tagen nach SAVR, also zu einem späteren Zeitpunkt als in unserer Studie, durchgeführt. Wir vermuteten daher, dass eine mögliche Verbesserung der atrialen Kontraktion und Reduktion der Volumina in unserer Patientenkohorte eher später zu erwarten sind.

In der sich anschließenden Studie, die unter 2.5 beschrieben ist, konnten wir nach 12 Monaten zwar einerseits, ähnlich wie für die LV-Relaxation, eine auch über die Zeit stabile Erholung der Reservoir- und der Conduitfunktion im Vergleich zu den Ausgangswerten vor TAVI nachweisen. Andererseits blieben auch nach einem Jahr die Vorhofkontraktion und die Vorhofvolumina unverändert. Wir schlussfolgern daher, dass sich unsere Ergebnisse bzgl. der LA-Funktion mit einer zügigen und stabilen Erholung der Reservoir- und Conduitfunktion primär durch eine Verbesserung der frühen diastolischen LV-Funktion erklären lassen. Ein reverse remodeling des LA mit Volumenreduktion und Verbesserung der Kontraktion lässt sich aber bei unseren Hochrisikopatienten auch nach 12 Monaten nicht nachweisen.

3.4. Effekte der perkutanen Aortenklappenimplantation auf die systolische LV-Funktion

Die chronischen Folgen einer hochgradigen Aortenklappenstenose auf den linken Ventrikel sind gut beschrieben [17]. Die sich entwickelnde LV-Hypertrophie als Adaptation auf erhöhte LV-Drücke führt über eine erhöhte Wandstärke bei Abnahme des Innendurchmessers des LV dazu, dass trotz der erhöhten Nachlast die Wandspannung stabil bleibt. Bei Fortschreiten der Druckbelastung kommt es über eine Abnahme der myokardialen Perfusion zu einer myokardialen Fibrose mit konsekutiver Störung v.a. der

subendokardialen myokardialen Fasern [95]. Dieses remodeling führt dabei unabhängig von der LVEF in erster Linie zu einer Beeinträchtigung der longitudinalen Funktion [21, 95]. Die longitudinale Funktion kann sich jedoch durch einen chirurgischen Klappenersatz mittel- und langfristig wieder erholen [96]. In welchem Ausmaß aber eine Besserung der longitudinalen LV-Funktion auch in einer Hochrisikopopulation nach TAVI möglich ist, wurde noch nicht untersucht.

In der unter 2.3 dargestellten Arbeit haben wir die akuten Effekte der perkutanen Klappenimplantation auf die systolische linksventrikuläre Funktion an Patienten (mittleres Alter 80,9 Jahre) mit erhaltener LVEF ($57 \pm 8\%$) eine Woche nach TAVI untersucht. Entscheidend für die korrekte Beurteilung unserer Daten ist, dass wir Patienten mit kardialen Komorbiditäten, welche ebenfalls Einfluss auf die LV-Deformation haben, wie eine arterielle Hypertonie (bei 93%), eine koronare Herzerkrankung (bei 60%) oder begleitende Mitralsuffizienzen (bei 80%), nicht ausgeschlossen haben.

Trotz dieser Komorbiditäten und des fortgeschrittenen Alters kam es innerhalb einer Woche zu einer signifikanten Verbesserung der longitudinalen Funktion, allerdings nur in den basalen und mittventrikulären Segmenten. Die zirkumferentielle und radiale Funktion blieben dabei unverändert.

Da der kurze Zeitraum noch kein reverse remodeling erlaubt, gehen wir davon aus, dass vornehmlich die plötzliche Abnahme der exzessiven Nachlast über eine Verbesserung der subendokardialen Perfusion diesen isolierten Effekt auf die longitudinale Funktion, welche vornehmlich durch subendokardiale Fasern beeinflusst wird, bewirkt hat. Dahingegen konnten Becker et al. in einer selektiven Patientenpopulation mit isolierter Aortenklappenstenose kurz nach SAVR bereits positive Effekte auch auf die anderen Deformierungsrichtungen nachweisen [97]. Ein anderes Patientenkollektiv, welches von derselben Arbeitsgruppe untersucht wurde und wie die Mehrzahl unserer Patienten (73%) kombinierte Aortenklappenvitien aufwies, zeigte hingegen ebenfalls keine kurzfristige Erholung der zirkumferentiellen und radialen Deformierung [97]. Ein möglicher Erklärungsansatz kann in der durch die Aortenklappeninsuffizienz bedingten zusätzlich erhöhten Vorlast liegen, welche ebenfalls durch die Klappenimplantation reduziert wurde. Insgesamt scheint demnach die longitudinale Funktion bei einer Hochrisikokohorte mit in der Mehrzahl kombinierten Klappenvitien sensitiver auf eine Reduktion der Nachlast zu reagieren.

Zusammenfassend zeigten unsere Daten, dass bei multimorbiden Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose trotz erhaltener LVEF eine systolische Störung der longitudinalen Funktion vorliegt. TAVI bewirkt folglich auch bei diesen Patienten kurzfristig eine Verbesserung dieser Funktion, welche am ehesten über die Reduktion der Nachlast zu erklären ist.

Um zu analysieren, ob diese Effekte auch nachhaltig sind und evtl. noch weiter voranschreiten, hat sich unser nächstes Projekt, welches unter 2.5. beschrieben wurde, angeschlossen. Wir konnten zeigen, dass die bereits früh nach TAVI nachzuweisende Erholung der longitudinalen Funktion stabil über ein Jahr zu dokumentieren war. Darüber hinaus fanden wir nun auch in den apikalen Segmenten eine signifikante Verbesserung. Abbildung 15 zeigt den regionalen, mittleren, longitudinalen Strain vor und nach Klappenimplantation. Es wird deutlich, dass jedes Segment nach 12 Monaten im Mittel einen besseren longitudinalen Strain aufweist. Eine Schlussfolgerung dieser langfristigen Ergebnisse ist, dass nun nicht alleine die Effekte einer Nachlastsenkung, die zu einer verbesserten Durchblutung der subendokardialen Fasern führt, ursächlich sein können, sondern dass am ehesten ein reverse remodeling des linken Ventrikels auch bei der vorliegenden Hochrisikopopulation möglich ist, welches über die Zeit bis in die apikalen Abschnitte fortgeschritten ist. Diese Erkenntnis einer anhaltenden und ubiquitären Erholung ist umso erstaunlicher, als dass alleine aufgrund des höheren Alters ($79,3 \pm 8,5$) und der vorliegenden Komorbiditäten (56% der Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung, 87% eine arterielle Hypertonie, 48% eine pulmonale Hypertonie, 35% einen Diabetes mellitus) eher mit einer Abnahme der systolischen Funktion innerhalb eines Jahres zu rechnen gewesen wäre.

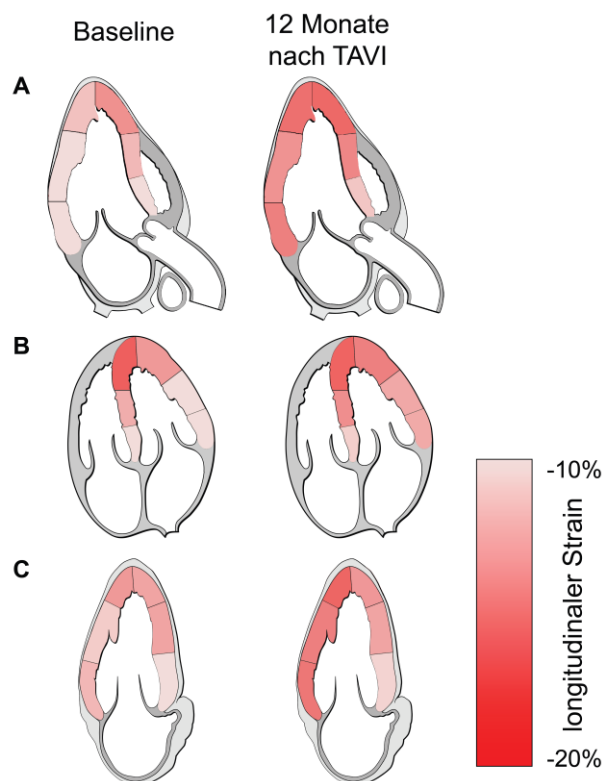


Abbildung 15: Farbliche Kodierung des mittleren regionalen longitudinalen maximalen systolischen Strains in der apikalen langen Achse (A), im 4-Kammer-Blick (B) und im 2-Kammer-Blick (C) bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose vor TAVI (links) und 12 Monate nach der Klappenimplantation (rechts).

Eine weitere interessante Erkenntnis lag darin, Patientengruppen mit einer Aortenklappenstenose zu identifizieren, die eventuell im herausgehobenen Maße von TAVI profitieren können.

Eine besondere Herausforderung in der Diagnostik, aber auch in der Abschätzung der Prognose [43, 44], stellen wie bereits beschrieben die Patienten mit PLF-Aortenklappenstenose dar. Obwohl diese Patienten in unserer unter 2.5 beschriebenen Studie keine relevant unterschiedliche LVEF im Vergleich zu den Patienten mit normalem Schlagvolumen aufwiesen (LVEF $\geq 50\%$ und SVI $\geq 35 \text{ mL/m}^2$: $60.3 \pm 6.4\%$ vs. LVEF $\geq 50\%$ und SVI $< 35 \text{ mL/m}^2$: $59.5 \pm 4.9\%$) war die longitudinale Funktion reduziert (LVEF $\geq 50\%$ und SVI $\geq 35 \text{ mL/m}^2$: $-16.1 \pm 3.4\%$ vs. LVEF $\geq 50\%$ und SVI $< 35 \text{ mL/m}^2$: $-14.0 \pm 2.9\%$). Unsere Ergebnisse bestätigen die Arbeit von Adda et al., welche die reduzierte longitudinale Funktion als mögliche Erklärung für das Konzept der PLF-Aortenklappenstenose werten [57].

Interessanterweise profitierten diese Patienten aber in besonderem Maße von einer TAVI, da sich die longitudinale Funktion und der Schlagvolumenindex 12 Monate später nahezu normalisierten. Diese guten Ergebnisse sind um so relevanter, da ein relevanter Anteil dieser Patienten wegen Komorbiditäten oder hohem perioperativen Risiko keiner Operation zugeführt wird [62], obgleich SAVR die Prognose verbessern kann [42]. Dieses und die Tatsache, dass eine passende Prothesenselektion besonders bei Patienten mit PLF-Aortenklappenstenose nach SAVR ein relevantes Problem darstellt [60], sollten dazu führen, dass gerade bei dieser Patientengruppe TAVI erwogen werden sollte. Unsere Daten zeigen eine hervorragende hämodynamische Performance auch bei Patienten mit PLF mit einem mittleren Druckgradient von 8,3 mmHg und einem mittleren EOA-Index von $1,08 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ nach einem Jahr. Ein schweres PPM trat nur bei einem Patienten auf.

3.5. Fazit und Ausblick

Unsere Arbeiten der vergangenen Jahre erweitern das Verständnis der hämodynamischen Eigenschaften der neuen Klasse von perkutan implantierbaren, biologischen Klappenprothesen und der Effekte von TAVI auf die kardiale Funktion.

Die von uns definierten Normwerte der verschiedenen Klappentypen sind relevant für die echokardiographische Nachsorge jedes Patienten nach kathetergestützter Klappenimplantation. Der Nachweis der hervorragenden und stabilen hämodynamischen Eigenschaften der Prothesen und der kalkulierten, KÖF-indizierten Öffnungsflächen, deren Beschreibung weit dezidierter ist als für die meisten chirurgisch zu implantierenden

Prothesen, ist für eine Bewertung der Technik und der möglichen Erweiterung der Indikation eine notwendige Voraussetzung.

Pathophysiologisch reizvoll ist die Tatsache, dass TAVI uns erstmals in die Lage versetzt, die Auswirkung einer akuten Nachlastsenkung *in vivo* ohne störende Effekte einer Herzchirurgie zu untersuchen. Durch STE haben wir dabei ein Werkzeug zur Verfügung, das es möglich macht, subtil die myokardiale Funktion zu untersuchen, sowohl auf Ventrikelebene als auch im linken Vorhof. Wir konnten nachweisen, dass auch bei einer Hochrisikopopulation neben einer kurzfristigen myokardialen Verbesserung eine bis zu einem Jahr stabile und alle Wandabschnitte umfassende Erholung des linken Ventrikels und teilweise auch der linksatrialen Funktion möglich ist.

Da aufgrund der hervorragenden bisherigen Studienergebnisse zunehmend auch Studien mit Patienten mit geringerem perioperativen Risiko initiiert werden, wird es interessant sein zu analysieren, wie ausgeprägt sich die myokardiale Reaktion bei einem Patientenkollektiv mit mittlerem Risiko darstellt. Patienten also, die mutmaßlich eine höhere myokardiale Erholungsfähigkeit aufweisen als unsere untersuchten Patienten. Da wir keine Hinweise auf ein reverse remodeling des LA bei unseren Hochrisikopatienten gefunden haben, bietet sich an diesem Punkt eine spannende Fragestellung an.

Ebenso sollten unsere positiven Ergebnisse bzgl. myokardialer Erholung und Prothesenselektion durch eine kathetergestützte Klappenimplantation bei Patienten mit PLF-Aortenklappenstenose ein Anreiz für prospektive Studien mit harten, Prognose-relevanten Endpunkten speziell bei dieser Kohorte sein. Auch wären dezidierte Studien über die Auswirkungen insbesondere der CoreValve® Prothesen auf eine begleitende Mitralinsuffizienz wünschenswert, da dieses häufige Vitium ein wichtiges Kriterium in der Abwägung TAVI vs. SAVR im „heart team“ darstellt.

4. Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist das häufigste therapiebedürftige Klappenvitium in westlichen Industrieländern. Der chirurgische Klappenersatz ist eine etablierte Therapie mit guten postoperativen Langzeitdaten. Allerdings gibt es aufgrund steigender Lebenserwartung und zunehmenden Komorbiditäten eine wachsende Zahl von nicht-operablen Patienten bzw. von Patienten mit hohem perioperativem Risiko. Durch die transkathetergestützte Klappenimplantation mit den selbstexpandierenden Medtronic CoreValve® Prothesen und den ballon-expandierenden Edwards SAPIEN™ Prothesen gibt es seit 2002 ein zusätzliches Verfahren in der Therapie der Aortenstenose, für das bereits sehr gut gezeigt werden konnte, dass es für eine Hochrisikopopulation einem chirurgischen Klappenersatz nicht unterlegen ist und bei einigen Patienten eventuell sogar überlegen sein kann. Die Echokardiographie ist die empfohlene Methode für die Nachsorge aller Patienten nach Klappenersatz, da neben einer reinen Evaluation der Prothesenfunktion auch die Beurteilung der kardialen Funktion und Morphologie möglich ist. Für eine korrekte Bewertung der hämodynamischen Parameter und kalkulierten Öffnungsfläche jedes neuen Klappentyps bedarf es aber der Etablierung von Normwerten, bei der die Abhängigkeit der Druckgradienten vom transaortalen Vorwärtsfluss und die Bedeutung der KÖF-indizierten Öffnungsflächen berücksichtigt werden müssen. Wir konnten in zwei Arbeiten zeigen, dass die beiden neuen kathetergestützten Klappenprothesen exzellente und über mindestens ein Jahr stabile hämodynamische Eigenschaften aufweisen, ohne Hinweis für eine frühe Degeneration oder Progredienz von postinterventionellen Klappeninsuffizienzen. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit einer guten individuellen Prothesengrößenselektion.

Aufgrund einer sofortigen Nachlastreduktion durch TAVI nahezu ohne schädigende Einflüsse auf das Myokard, die stets bei einem kardiochirurgischen Verfahren vorhanden sind, besteht erstmals die Möglichkeit *in vivo* die Effekte des Klappenersatzes auf die myokardiale Funktion zu untersuchen. Das 2D-Speckle-Tracking erlaubt dabei eine sehr subtile und separate Analyse der longitudinalen LV-Funktion, die sehr sensitiv und frühzeitig reagiert, häufig bevor es zu Änderungen der linksventrikulären Pumpfunktion kommt. Durch die Anwendung im linken Atrium besteht so die Möglichkeit einer dezidierten Beschreibung der einzelnen LA-Funktionsanteile, die sich in eine Reservoir- und Conduitfunktion sowie in die atriale Kontraktion aufteilen. Wir konnten dadurch zeigen, dass auch Hochrisikopatienten hinsichtlich ihrer LV- und LA-Funktion bereits innerhalb einer Woche von einer kathetergestützten Klappenimplantation profitieren.

Diese Erholung schreitet bzgl. des LV sogar über 12 Monate weiter fort und betrifft Patienten unabhängig der vorliegenden systolischen LV-Funktion oder Hämodynamik.

5. Literaturverzeichnis

1. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organ Tech Rep Ser. 2004;923:1-122, back cover.
2. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. Heart. 2000 Jun;83(6):721-5.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, 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 Jul;24(13):1231-43.
4. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. Circulation. 2005 Jun 21;111(24):3290-5.
5. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. Heart. 1999 Aug;82(2):143-8.
6. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? Eur Heart J. 2005 Dec;26(24):2714-20.
7. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Jr., Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009 Nov;2(6):533-9.
8. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012 Oct;33(19):2451-96.
9. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. Nat Rev Cardiol. 2011 Mar;8(3):162-72.

10. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Apr;21(5):1220-5.
11. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 11;162(20):2345-7.
12. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, Investigators A. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation.* 2010 Jan 19;121(2):306-14.
13. Covell JW. Tissue structure and ventricular wall mechanics. *Circulation.* 2008 Aug 12;118(7):699-701.
14. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1343-56.
15. Lester SJ, McElhinney DB, Miller JP, Lutz JT, Otto CM, Redberg RF. Rate of change in aortic valve area during a cardiac cycle can predict the rate of hemodynamic progression of aortic stenosis. *Circulation.* 2000 Apr 25;101(16):1947-52.
16. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation.* 2000 May 30;101(21):2497-502.
17. Ozkan A, Kapadia S, Tuzcu M, Marwick TH. Assessment of left ventricular function in aortic stenosis. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Sep;8(9):494-501.
18. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart.* 2011 Feb;97(4):301-7.

19. Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J*. 2005 Sep;26(17):1790-6.
20. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 20;56(4):278-87.
21. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009 Aug 18;120(7):577-84.
22. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997 May 6;95(9):2262-70.
23. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000 Aug 31;343(9):611-7.
24. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010 Jan 5;121(1):151-6.
25. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res*. 2013 Jul 5;113(2):223-37.
26. Bach DS, Cimino N, Deeb GM. Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 13;50(20):2018-9.
27. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607.
28. Chambers J, Bach D, Dumesnil J, Otto C, Shah P, Thomas J. Crossing the aortic valve in severe aortic stenosis: no longer acceptable? *J Heart Valve Dis*. 2004 May;13(3):344-6.

29. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Jan;10(1):1-25.
30. Oh JK, Taliercio CP, Holmes DR, Jr., Reeder GS, Bailey KR, Seward JB, et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1988 Jun;11(6):1227-34.
31. Rosenhek R, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Normal values for Doppler echocardiographic assessment of heart valve prostheses. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Nov;16(11):1116-27.
32. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Sep;22(9):975-1014; quiz 82-4.
33. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart.* 2006 Aug;92(8):1022-9.
34. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJ, et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J.* 2012 Jun;33(12):1518-29.

35. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960 Dec;40:744-62.
36. Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, David TE. Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J Heart Valve Dis.* 2006 Mar;15(2):191-6; discussion 6.
37. ElBardissi AW, Shekar P, Couper GS, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Feb;141(2):328-35.
38. 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.
39. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2002 Apr 11;346(15):1128-37.
40. Burr LH, Jamieson WR, Munro AI, Miyagishima RT, Germann E. Porcine bioprostheses in the elderly: clinical performance by age groups and valve positions. *Ann Thorac Surg.* 1995 Aug;60(2 Suppl):S264-9.
41. van Geldorp MW, van Gameren M, Kappetein AP, Arabkhani B, de Groot-de Laat LE, Takkenberg JJ, et al. Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jun;35(6):953-7; discussion 7.
42. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation.* 2007 Jun 5;115(22):2856-64.
43. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Oct 2;60(14):1259-67.

44. Jander N, Minners J, Holme I, Gerdtts E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):887-95.
45. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, 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.
46. Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2010 Feb;31(4):416-23.
47. AQUA. AQUA-Qualitätsreport 2012 - SQG. In: Bundesausschuss G, editor. Göttingen: Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen; 2013.
48. Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 27;59(13):1134-41.
49. Manoharan G, Spence MS, Rodes-Cabau J, Webb JG. St Jude Medical Portico valve. *EuroIntervention*. 2012 Sep;8 Suppl Q:Q97-101.
50. Tofield A. The Lotus valve for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(30):2335.
51. Treede H, Rastan A, Ferrari M, Ensminger S, Figulla HR, Mohr FW. JenaValve. *EuroIntervention*. 2012 Sep;8 Suppl Q:Q88-93.
52. Becker M, Bilke E, Kuhl H, Katoh M, Kramann R, Franke A, et al. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart*. 2006 Aug;92(8):1102-8.
53. Tschope C, Kasner M. Can speckle-tracking imaging improve the reliability of echocardiographic parameters for outcome evaluation in clinical trials? *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(10):605-7.

54. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
55. Gopal AS, Shen Z, Sapin PM, Keller AM, Schnellbaecher MJ, Leibowitz DW, et al. Assessment of cardiac function by three-dimensional echocardiography compared with conventional noninvasive methods. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):842-53.
56. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Mar;24(3):277-313.
57. Adda J, Mielot C, Giorgi R, Cransac F, Zirphile X, Donal E, et al. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;5(1):27-35.
58. Aronow WS. Valvular aortic stenosis in the elderly. *Cardiol Rev*. 2007 Sep-Oct;15(5):217-25.
59. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Mar;10(2):165-93.
60. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1686-95.
61. Lindqvist P, Bajraktari G, Molle R, Palmerini E, Holmgren A, Mondillo S, 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.

62. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2010 Feb;31(3):281-9.
63. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187-98.
64. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med*. 2014 Mar 29.
65. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1705-15.
66. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*. 2011 Jan;32(2):198-204.
67. Ren JF, Chandrasekaran K, Mintz GS, Ross J, Pennock RS, Frankl WS. Effect of depressed left ventricular function on hemodynamics of normal St. Jude Medical prosthesis in the aortic valve position. *Am J Cardiol*. 1990 Apr 15;65(15):1004-9.
68. Clavel MA, Rodes-Cabau J, Dumont E, Bagur R, Bergeron S, De Larochelliere R, et al. Validation and characterization of transcatheter aortic valve effective orifice area measured by Doppler echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Oct;4(10):1053-62.
69. Shames S, Koczo A, Hahn R, Jin Z, Picard MH, Gillam LD. Flow characteristics of the SAPIEN aortic valve: the importance of recognizing in-stent flow acceleration for the echocardiographic assessment of valve function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Jun;25(6):603-9.
70. Blackstone EH, Cosgrove DM, Jamieson WR, Birkmeyer NJ, Lemmer JH, Jr., Miller DC, et al. Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Sep;126(3):783-96.

71. Dumesnil JG, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch and clinical outcomes: the evidence continues to accumulate. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 May;131(5):952-5.
72. Koch CG, Khandwala F, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Impact of prosthesis-patient size on functional recovery after aortic valve replacement. *Circulation.* 2005 Jun 21;111(24):3221-9.
73. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011 Jan 25;123(3):299-308.
74. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J.* 2011 Jan;32(2):191-7.
75. Stahli BE, Gebhard C, Falk V, Corti R, Jenni R, Tanner FC. Regurgitation after Edwards SAPIEN valve implantation: truly paravalvular or 'supra-skirtal'? *Eur Heart J.* 2013 Apr;34(16):1214.
76. Stahli BE, Maier W, Corti R, Luscher TF, Jenni R, Tanner FC. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: mechanisms and implications. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2013 Mar;3(1):15-22.
77. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart.* 2011 Jun;97(11):899-906.
78. Gotzmann M, Pljakic A, Bojara W, Lindstaedt M, Ewers A, Germing A, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis-predictors of mortality and poor treatment response. *Am Heart J.* 2011 Aug;162(2):238-45 e1.
79. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk

- patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 8;58(20):2130-8.
80. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Jul;16(7):777-802.
81. Goncalves A, Almeria C, Marcos-Alberca P, Feltes G, Hernandez-Antolin R, Rodriguez E, et al. Three-dimensional echocardiography in paravalvular aortic regurgitation assessment after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Jan;25(1):47-55.
82. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, Delarochelliere R, et al. Significant Mitral Regurgitation Left Untreated At the Time of Aortic Valve Replacement: A Comprehensive Review of a Frequent Entity in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 14.
83. Ramakrishna H, Kohl BA, Jassar AS, Augoustides JG. Incidental Moderate Mitral Regurgitation in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis: Review of Guidelines and Current Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Apr;28(2):417-22.
84. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009 Apr 18;373(9672):1382-94.
85. De Chiara B, Moreo A, De Marco F, Musca F, Oreglia J, Lobiati E, et al. Influence of CoreValve ReValving System implantation on mitral valve function: an echocardiographic study in selected patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Oct 1;78(4):638-44.
86. Giordana F, Capriolo M, Frea S, Marra WG, Giorgi M, Bergamasco L, et al. Impact of TAVI on mitral regurgitation: a prospective echocardiographic study. *Echocardiography*. 2013 Mar;30(3):250-7.
87. Tzikas A, Piazza N, van Dalen BM, Schultz C, Geleijnse ML, van Geuns RJ, et al. Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Jan 1;75(1):43-9.

88. Osten MD, Feindel C, Greutmann M, Chamberlain K, Meineri M, Rubin B, et al. Transcatheter aortic valve implantation for high risk patients with severe aortic stenosis using the Edwards Sapien balloon-expandable bioprosthesis: a single centre study with immediate and medium-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Mar 1;75(4):475-85.
89. Samim M, Stella PR, Agostoni P, Kluin J, Ramjankhan F, Sieswerda G, et al. Transcatheter aortic implantation of the Edwards-SAPIEN bioprosthesis: insights on early benefit of TAVI on mitral regurgitation. *Int J Cardiol.* 2011 Oct 6;152(1):124-6.
90. Goncalves A, Marcos-Alberca P, Almeria C, Feltes G, Rodriguez E, Hernandez-Antolin RA, et al. Acute left ventricle diastolic function improvement after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Oct;12(10):790-7.
91. O'Connor K, Magne J, Rosca M, Pierard LA, Lancellotti P. Left atrial function and remodelling in aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Apr;12(4):299-305.
92. Lisi M, Henein MY, Cameli M, Ballo P, Reccia R, Bennati E, et al. Severity of aortic stenosis predicts early post-operative normalization of left atrial size and function detected by myocardial strain. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 20;167(4):1450-5.
93. O'Connor K, Magne J, Rosca M, Pierard LA, Lancellotti P. Impact of aortic valve stenosis on left atrial phasic function. *Am J Cardiol.* 2010 Oct 15;106(8):1157-62.
94. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010;8:14.
95. Takeda S, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Long axis excursion in aortic stenosis. *Heart.* 2001 Jul;86(1):52-6.
96. Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kley F, Marsan NA, Klautz 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.

97. Becker M, Kramann R, Dohmen G, Luckhoff A, Autschbach R, Kelm M, et al. Impact of left ventricular loading conditions on myocardial deformation parameters: analysis of early and late changes of myocardial deformation parameters after aortic valve replacement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Jun;20(6):681-9.

6. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Gert Baumann, Direktor der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie am Campus Mitte der Charité, möchte ich für seine großzügige Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung in den zurückliegenden Jahren danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Karl Stangl für seine herausragende Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit, sowie für die einmalige Möglichkeit einer Zusammenarbeit innerhalb des interventionellen Klappenprogramms der Charité.

Für ihre stete Unterstützung und intensive Förderung möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Knebel sowie Herrn Oberarzt Dr. med. Ullrich Baumgarten bedanken, ohne die meine wissenschaftliche Arbeit nicht denkbar gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt Herrn. Priv.-Doz. Dr. med. Henryk Dreger. Mit seiner unermüdlichen Bereitschaft, meine Arbeit kritisch zu diskutieren, zu hinterfragen, aber auch zu unterstützen war und ist er mir nicht nur eine große, ja unverzichtbare fachliche Unterstützung, sondern ebenfalls ein sehr guter Freund.

Nicht zuletzt möchte ich ebenfalls meiner Familie, meiner Frau Anja und meinen Eltern, Elisabeth und Jürgen, für ihre schon lange Jahre fortwährende Unterstützung danken. Insbesondere ohne meine Eltern gäbe es nicht die Voraussetzungen, das zu erreichen, was für mich bislang möglich war.

7. Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift