

Aus der Klinik für Pathobiochemie und Medizinische Chemie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kardiozirkulatorische und echokardiographische Untersuchungen sowie
kardiale Biomarker während Stresstests bei Patienten mit
asymptomatischer höhergradiger Aortenstenose.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Debora Brala

aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	2
Einleitung	3
Zielstellung	5
Basischarakteristika	6
Einschlusskriterien	6
Ausschlusskriterien	7
Methodik	7
Laboratoriumsmedizinische Untersuchungen	7
Echokardiographie	8
Pharmakologischer echokardiographischer Stresstest	9
Spiroergometrie	10
Definitionen von Belastungslimitierungen	11
Ergebnisse	12
I Stellenwert von physischer Belastbarkeit und myokardialer Reserve für die Prognosebeurteilung von Patienten mit asymptomatischer hochgradiger Aortenstenose und erhaltener Ejektionsfraktion	12
I.I. Klinische Parameter	12
I.II. Parameter der Belastbarkeit, speziell der Spiroergometrie	12
I.III. Echokardiographie und Dobutaminstressechokardiographie	13
I.IV. Cut-off-Bestimmung für die am stärksten prädiktiven Parameter zur Prognosebestimmung	13
II Beurteilung des zu erwartenden postoperativen funktionellen Ergebnisses bei Patienten mit asymptomatischen versus symptomatischen Aortenstenosen	13
II.I. Spiroergometrie	14
II.II. Echokardiographie	14
II.III. Prädiktoren der postoperativen Belastbarkeit	14
Diskussion	15
Schlussfolgerung	17
Anteilerklärung	22
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	24
Lebenslauf	60
Publikationsliste	61
Eidesstattliche Erklärung	63
Danksagung	64

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Management von Patienten mit hochgradiger asymptomatischer Aortenstenose (AS) bleibt eine klinische Herausforderung, da die Indikation zum Klappenersatz sich an der Präsenz von Symptomen orientiert und damit eine Entscheidung zum Klappeneingriff von diesem subjektiven Faktor abhängig ist. Ein Ansatz, das therapeutische Procedere zu verbessern ist, neben valvulären Faktoren, inwieweit Limitationen in der Pumpreserve des druckbelasteten Ventrikels und der kardiozirkulatorischen Leistungsfähigkeit sich demaskieren lassen und diese für eine Prognosebeurteilung verwertet werden können. Wir haben uns die Aufgabe gestellt, sowohl Parameter der stressechokardiographischen Pumpreserve als auch der spiroergometrischen Belastbarkeit auf ihren unabhängigen prädiktiven Wert zu untersuchen. Methoden und Ergebnisse: Hierfür haben wir 48 Patienten mit asymptomatischer AS einem Doppelstressprotokoll, bestehend aus Dobutaminstressechokardiographie und Spiroergometrie, unterzogen und sie hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Tod oder Klappenoperation über im Mittel 756 Tage (von 100-2146 Tage) nachverfolgt. Zunächst konnte eine univariate Analyse folgende Parameter als prognostisch bedeutsam herausstellen: Präsenz einer leichten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, weibliches Geschlecht, Stroke work loss (SWL), Ejektionsfraktion unter Dobutamin (EFdb), maximale erreichte Wattstufe (Wattmax). In anschließenden multivariablen Analysen zeigten sich SWL, EFdb und Wattmax als unabhängige Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt Tod oder Klappenoperation.

In einer weiteren Arbeit untersuchten wir, welche funktionellen Ergebnisse eine Klappenoperation den beschwerdefreien Patienten bringt, da sie eine Änderung ihres Wohlbefindens nicht zu erwarten hätten. Hierzu verglichen wir Parameter vor und nach Operation bei 20 Patienten mit asymptomatischer AS und stellten diese Ergebnisse auch denen von 18 Patienten mit symptomatischer AS vergleichbaren Schweregrades gegenüber. Wir stellten fest, dass asymptomatische Patienten keine signifikante Besserung der subjektiven Belastbarkeit erzielten. Der maximale Sauerstoffverbrauch stieg ebenfalls nur im Trend ($p=0.07$). Die postoperativen Werte lagen jedoch signifikant über denen der symptomatischen Patienten. Zusammenfassend konnten wir mit unseren Arbeiten Parameter der myokardialen Pumpreserve und der kardiozirkulatorischen Belastbarkeit genauer beschreiben, die zur besseren klinischen Charakterisierung dieser asymptomatischen Patientengruppe beitragen können.

Abstract

Background: The management of patients with severe asymptomatic aortic stenosis (AS) is a clinical challenge because the indication for valve replacement is dependent on symptoms, and therefore the decision for a valve operation is reliant on subjective factors. An approach to improve the efficacy of a surgical procedure is to evaluate the status of the ventricle in addition to analyzing the severity of the valvular disease. We propose to further investigate the independent predictive value of variables measured during stress echocardiography, as well as the cardiopulmonary exercise capacity.

Methods and results: For this purpose we put 48 patients with asymptomatic AS under a double stress protocol, including dobutamine stress echocardiography and cardiopulmonary exercise testing and followed the patients over a mean of 756 days (range: 100-2146 days) to identify a combined endpoint of death or aortic valve replacement. Initially, univariate analysis identified following parameters predicting the combined endpoint: chronic obstructive lung disease, female sex, stroke work loss (SWL), ejection fraction during dobutamine infusion (EFdb), maximum exercise workload (peak watts). Subsequent multivariable analysis showed that SWL, EFdb and peak watts were independent predictors of the combined endpoint. In another study, we attempted to show which variables predicted an improvement in functional status from valve replacement, since symptomatic improvement was theoretically not an expected outcome in patients who were reportedly asymptomatic per-operatively. For this purpose, we compared parameters before and after valve replacement in 20 patients with asymptomatic AS and compared them with 18 symptomatic patients with similar severity of AS. Initially, we determined that asymptomatic patients expectably showed no significant improvement of their subjective exercise tolerance, though there was a trend toward improved VO₂ peak (p=0.07). The postoperative values showed a significant improvement over the symptomatic patients.

In summary, our studies enabled us to characterize myocardial pump reserve and the cardiocirculatory exercise tolerance, which provided a more complete clinical characterization of this patient group that just severity of valve disease.

Einleitung

Die AS ist die häufigste valvuläre Erkrankung. Ihre Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter der Population und beträgt bei über 65 Jährigen zwischen 3% bis 7% (1). Eine hochgradige AS ist definiert nach einem mittleren Gradienten $>40\text{mmHg}$ und einer Klappenöffnungsfläche von $<1,0\text{ cm}^2$ (3). Eine wesentliche Determinante einer Empfehlung zum Aortenklappenersatz ist das Vorhandensein von Symptomen. Solange Patienten auch bei diesem Schweregrad der Stenose noch asymptomatisch sind, kann oft ein konservatives Vorgehen mit halbjährlich-jährlichen Kontrollen (sogenanntes "watchful waiting") empfohlen werden (2),(3). Dies basiert auf einigen großen prospektiven Studien, nach denen das Mortalitätsrisiko (vor allem über das Risiko eines plötzlichen Herztodes) weniger als 1% pro Jahr beträgt (4),(5), wohingegen die perioperative Mortalität nach Klappenersatz bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener systolischer Funktion zwischen 2% bis 4% liegt (6).

Bereits die Schweregradbeurteilung einer Aortenstenose anhand der valvulären Parameter birgt aktuell einige Schwierigkeiten in sich. Hierzu tragen unterschiedliche Grenzwertdefinitionen für eine Hochgradigkeit in den Leitlinien der führenden internationalen Fachgesellschaften bei: (Die europäischen Leitlinien geben einen mittleren Gradient $>50\text{mmHg}$ an, die amerikanischen einen von $>40\text{mmHg}$ (2,3)). Problematisch kann in Einzelfällen auch eine divergierende Schweregradzuordnung aus den zentralen echokardiographischen Parametern Druckgradient versus Aortenklappenöffnungsfläche sein. Folge dessen ist z.B. die erst seit wenigen Jahren im Schrifttum vorgeschlagene Krankheitsentität einer Aortenstenose mit niedrigem Druckgradienten bei niedriger transvalvulärer Flußrate trotz normaler Ejektionsfraktion (sog. Low gradient-low flow-normal-EF-AS) (7). Diesem Problem waren Bemühungen in den letzten Jahren gewidmet, geeigneter Schweregradparameter zu finden, die funktionelle bzw. hämodynamische Einflußgrößen zu berücksichtigen (SWL, Energy loss index, valvuloarteriöle Impedanz)(8,9).

Der Beginn typischer Symptome (Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel oder Synkopen) markiert einen kritischen Punkt in der pathophysiologischen Entwicklung der AS (10). In Folge dessen steigt ab diesen Zeitpunkt das Mortalitätsrisiko für die kommenden 2-3 Jahre um 50%. Damit wird das perioperative Risiko überstiegen. Dies führt entsprechend zur Empfehlung einer Aortenklappenintervention (11). Bis heute

besteht das Problem im Management der Patienten mit hochgradiger AS, dass das Kriterium "Vorhandensein von Symptomen" einerseits entscheidend für die Operationsindikation (OP), andererseits subjektiven und damit nicht verlässlichen Charakters ist. Ursachen potentieller Fehlbeurteilungen sind im Schrifttum bereits diskutiert (12,13). Exemplarisch erwähnt seien hier das Überschatten der typischen Aortenstenosebedingten Beschwerden durch die Symptomatik und Leistungseinschränkung durch z.B. pulmonale oder orthopädische Komorbiditäten, eine Dissimulation aus Angst vor einer OP. Zudem wissen viele vor allem ältere Patienten durch sukzessive Belastungsanpassung an das Krankheitsbild bereits nicht mehr, was eine normale Belastbarkeit für sie wäre. Beginnende Symptome können schwierig zu identifizieren sein (14). Wahrscheinlich liegt auch darin die Ursache dafür, dass in einigen Arbeiten eine Reklassifikation asymptomatischer vs symptomatischer Fälle erforderlich wurde und das Mortalitätsrisiko bei den asymptomatischen Patienten doch deutlich höher lag (bis zu 85% innerhalb von 5 Jahren) (15,16). Als eine Möglichkeit, die Beurteilung asymptomatischer Patienten mit hochgradiger AS zu verbessern, wird ein Stresstest angesehen. Er wird daher in den Leitlinien aller internationalen Fachgesellschaften für diese Patientengruppe empfohlen (2,3). Treten dann Symptome während des Stresstests auf, ist dies mit schlechterer Prognose assoziiert (17,18).

Eine Freiheit von Ereignissen im Zeitraum von zwei Jahren nach Diagnosestellung eines hochgradigen Aortenklappenventiliums ist bei Miller et al. (6) beschrieben, für symptomatische AS mit 19% und für asymptomatische Patienten mit 85%. Zur Risikostratifizierung von Patienten mit asymptomatischen AS bieten sich Stresstests an (17,19). Etwa ein Drittel der Patienten, die angeben asymptomatisch zu sein, entwickeln unter einem Belastungstest Symptome (20-24). Bereits der Beleg typischer Symptome und der Nachweis einfacher hämodynamischer und elektrokardiographischer Befunde trägt zur Risikostratifizierung bei (21,25). Der Goldstandard zur objektiven Beurteilung der Belastbarkeit ist die Spiroergometrie. Als prognoserelevante Parameter sind die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung ($VO_2\text{max}$), die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ($VO_2\text{AT}$) sowie das Verhältnisses der Ventilation V_E zum abgegebenen CO_2 (sog. VE/VCO_2 -slope als Parameter zur Charakterisierung der Atemeffizienz) herausgearbeitet worden (22). Allerdings liegen prognostische Aussagen für diese Parameter vor allem für Patienten mit Herzinsuffizienz vor, deren Extrapolation auf Patienten mit Herzklappenfehlern ist noch nicht belegt. Entsprechend kommt die Spiroergometrie in der Risikostratifizierung dieser Patientengruppe noch

nicht häufig zur Anwendung (25), obwohl sie eine sichere Methode ist (26) und eine bedeutsame prognostische Aussagefähigkeit in einer Reihe von Krankheitsbildern besitzt (18). Die aktuellen europäischen Leitlinien empfehlen einen Aortenklappenersatz für Patienten mit asymptomatischer schwerer AS, wenn der Stresstest pathologisch ist (3). Allerdings ist für Patienten mit asymptomatischer AS die Entscheidung zur operativen Therapie auch auf dieser Grundlage noch immer schwierig, weil größere Studien zur Prognose und zu potentiellen klinischen Vorteilen eines operativen Vorgehens auf Grundlage genannter Belastungstestbefunde noch immer weit gehend fehlen. Für das Design solcher großen Studien sind vorbereitend hypothesengenerierende und "Proof of Concept-Untersuchungen" wichtig, mittels derer vor allem geeignete Prognosemarker herausgearbeitet werden müssen, deren prädiktiver Wert dann in den großen Studien zu belegen ist. In diesem Aufgabenfeld setzten unsere Untersuchungen an, die nachfolgend vorgestellt werden.

Zielstellung

Es sollten zunächst bei Patienten mit hochgradiger asymptomatischer AS anhand eines doppelten Stressprotokolls Parameter der myokardialen Reserve und der körperlichen Belastbarkeit untersucht werden, um die Prognose (Mortalität oder Aortenklappenersatz) zu beurteilen und zu prüfen, ob diese neben den bekannten valvulären Risikofaktoren (z.B. Aortenklappenöffnungsfläche) und weiteren Parametern bisheriger Empfehlungen und Leitlinien (2,3,21,25) zur Risikostratifizierung von Patienten mit asymptomatischer AS verwendet werden können. In einem ersten Schritt untersuchten wir mögliche Risikofaktoren, die einen prädiktiven Wert für die Prognose haben. Wir zogen dazu Parameter der Spiroegometrie und der transthorakalen Echokardiographie (neben den morphologischen Parametern vor allem, die der diastolischen Funktion sowie der Dobutaminstressechokardiographie (db) heran. Grundlage für die Entscheidung, diese Parameter heranzuziehen sind Daten, nach denen bei Patienten mit erhaltener systolischer Pumpfunktion eine diastolischen Dysfunktion mit einer schlechten Prognose verbunden (27) ist. Dies betrifft insbesondere die Schweregrade mit pseudonormalisierter oder restriktiver Füllung des linken Ventrikels (8,28). Pathophysiologischer Hintergrund dieser schwereren Formen der diastolischen Dysfunktion ist ein erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck (29,30).

Mit ihm korrelieren das Ausmaß der Symptomatik (Dyspnoe, Schwäche, Belastungsintoleranz) (31) wie auch die Prognose (32). Die Spiroergometrie wird als objektivere Methode zur Beschreibung einer Belastungsintoleranz gesehen als ein einfacher ergometrischer Belastungstest (26). Wir postulierten in einer anderen Arbeit (33), dass diese Methode auch sensitiver ist in der Demaskierung einer Belastungsintoleranz asymptomatischer Patienten mit Klappenvitien. Im Folgenden wurden verschiedene multivariable Modelle konstruiert, in denen wir die in univariaten Analysen signifikante Parameter des doppelten Stressprotokolls heranzogen und Prädiktoren für die Prognose in unsere Subgruppe bestimmten. Im letzten Schritt wurden gemäß den Ergebnissen cut-off Werte bestimmt. In einer weiteren Arbeit (34) untersuchten wir, inwieweit sich das Operationsergebnis hinsichtlich der erreichten kardialen Struktur, Funktion und der Belastbarkeit bei Patienten mit asymptomatischer vs symptomatischer AS unterscheidet. Ziel war es, zu zeigen, dass ein Patient mit asymptomatischer AS auf dieser Grundlage besser erfahren kann, welchen Nutzen er von einer ihm vorgeschlagenen Operation neben einer prognostischen Verbesserung zu erwarten hat. Der Vergleich der Patienten mit AS mit vs ohne typische Symptomatik erfolgte anhand von klinischen, echokardiographischen und spiroergometrischen Charakteristika sowohl prä- als auch postoperativ (präoperativ erfolgte die Spiroergometrie nur in den asymptomatischen AS). In dieser Arbeit wollten wir auch untersuchen, inwieweit neben den etablierten echokardiographischen Parametern die Spiroergometrie sowie kardiale Biomarker ein Beitrag zur Beantwortung dieser Fragestellung leisten können.

Basischarakteristika

Aus unserem Studienkollektiv von insgesamt 117 Patienten (48 mit asymptomatischer AS, 42 mit symptomatischer AS, 15 mit Mitralinsuffizienz, 12 Aorteninsuffizienz) wurde für die einzelnen Fragestellungen in unseren Arbeiten (33-35) jeweils ein Kollektiv an Patienten hinzugezogen zur Eruierung der oben genannten Hypothesen.

Einschlusskriterien: Wir schlossen Patienten mit asymptomatischer AS ein, bei denen der mittlere Druckgradient >35 mmHg oder die Aortenklappenöffnungsfläche <1 cm² betrug, die eine erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion (Ejektionsfraktion (EF) $\geq 50\%$) aufwiesen und zum Zeitpunkt des Einschlusses und der Untersuchungen im

Sinusrhythmus waren.

Ausschlusskriterien: Patienten wurden ausgeschlossen, bei denen die Indikation zum Klappenersatz gemäß den Leitlinien (2,3) bestanden bzw. Symptome wie Synkopen, Schwindel, Angina pectoris mit einem Schweregrad Canadian Cardiovascular Society (CCS) \geq II oder eine Dyspnoe gemäß New York Heart Association (NYHA) Klasse \geq II vorlagen. Begleitende höhergradige Vitienerkrankungen, eine schwerwiegende koronare Herzerkrankung (häodynamisch bedeutsame Stenose in einem koronaren Hauptgefäß) sowie Kontraindikationen zur Durchführung eines Stresstests.

Schwerwiegende Nebenerkrankungen (Niereninsuffizienz mit Serum-Kreatinin >180 $\mu\text{mol/l}$, Leberversagen, Infektionskrankheiten, Tumoren, schwere pulmonale Erkrankungen) sowie weitere Erkrankungen, die die Belastbarkeit führend limitieren können, waren ebenfalls Grund zum Ausschluss (36). Für die Vergleichsgruppe in der vorgestellten zweiten Publikation (34) lag zumindest eins der angegebenen typischen Symptome vor, die anderen Ausschlusskriterien galten für diese symptomatische Patientengruppe gleichsam. Alle Patienten gaben ihr Einverständnis für die Untersuchungen und die Teilnahme an der Studie. Diese wurde von institutionellen Ethikkommissionen genehmigt, wie in den Einzelpublikationen angegeben.

Für die Studie zur Prüfung der Hypothese, ob die myokardiale und kardiozirkulatorische Reserve die Prognose beeinflusst, erfolgte eine Nachbeobachtung in Wiedervorstellungsintervallen von 6 bis 12 Monaten über im Mittel von 700 Tagen (von 100-2146 Tagen). Dabei erfassten wir zukünftige Klappenoperationen und Tod als kombinierten Endpunkt bei Durchführung eines doppelten Stressprotokolls.

Methodik

Laboratoriumsmedizinische Untersuchungen:

Vor, direkt, sowie 3h, 5h und 24h nach der Belastung wurden Blutproben in Lithium-Heparin-Röhrchen gesammelt. Die Proben wurden innerhalb von 30 Minuten zentrifugiert, bei -40 °C zwischengelagert und anschließend bei -80 °C bis zum Zeitpunkt der Analyse aufbewahrt. Das hochsensitive Troponin T (hs cTnT) wurde mit dem Elecsys®/Cobas eTM kardialen-Troponin-T-Enzym-Immunoassay der vierten Generation von Roche Diagnostics quantitativ bestimmt. Die Methode basiert auf dem eines Sandwich-Komplexes, welcher aus einem biotynilierten monoklonalen Troponin-T spezifischen Antikörper sowie einem mit Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen

Troponin T-spezifischen Antikörper besteht. Durch die Zugabe von Streptavidin bildet sich ein Komplex, der über Biotin-Streptavidin Wechselwirkungen an die Festphase gebunden wird (37-39). In einem weiteren Untersuchungsschritt wird das Reaktionsgemisch in eine Messzelle überführt und die festen Bestandteile durch magnetische Wirkung fixiert. Die ungebundenen Substanzen werden dadurch entfernt und durch die angelegte Spannung die Chemilumineszenz-Emission induziert und gemessen (37-39). Das „limit of blank“, welches der Konzentration entspricht, unter der analytfreien Proben mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% gefunden werden, beträgt bei dem von uns verwendeten hoch sensitiven Assay für Troponin T 0,003 µg/L (40,41). Das „limit of detection“ dieses Assays beträgt 0,005 µg/L. Die funktionelle Empfindlichkeit, welche die niedrigste Analytkonzentration beschreibt, die reproduzierbar mit einem Variationskoeffizienten von <10 % gemessen werden kann, beträgt 0,014 µg/L (38,41). Dieser Wert wurde auch als Entscheidungsgrenze (cut off value) für eine Myokardschädigung festgelegt und beträgt 0,014 µg/L. An diesem Wert orientiert sich auch die sogenannte „Neudefinition des Myokardinfarktes“ im Konsens der internationalen kardiologischen Fachgesellschaften (42) wie auch die später formulierte „3. Universelle Definition des Myokardinfarkts“ (43).

Echokardiographie:

Die Messung der kardialen Morphologie erfolgte via M-Mode über die Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen (LVEDD), endsystolischen Diameters (LVESD) und der Vorhofgröße (LA) gemäß der echokardiographischen Leitlinie (44). Die Berechnung der Klappenöffnungsfläche (AÖF) erfolgte nach der Kontinuitätsgleichung (45). Aus den Wandstärken wurde die linksventrikuläre Masse (LVM) nach Ganau et al bestimmt (46,47). Soweit möglich, wurden diese Messparameter bezogen auf die Körperoberfläche indexiert (46). Von den echokardiographischen Parametern zur Schweregradbeurteilung einer AS die auch linksventrikuläre bzw. peripher-hämodynamische Einflussfaktoren auf die linksventrikuläre Ausflußtraktobstruktion berücksichtigen, wählten wir den SWL (in %) als einen der ältesten und in der Anwendung robustesten Parameter nach etablierter Formel (8,48). Zur Beurteilung der diastolischen Funktion wurden mittels Pulswellendoppler der transmitrale Einstrom (Parameter früh- und spätdiastolischer Einstrom E und A, dessen Quotient E/A und die E-Dezelerationszeit), mittels Gewebedoppler die frühdiastolische

Mitralannulusgeschwindigkeit E' sowie im Color-M-Mode die Geschwindigkeit der Flußpropagation des Einstroms in den linken Ventrikel (flow propagation velocity V_p) bestimmt (49). Aufgrund der zeitlichen Koinzidenz und pathophysiologischen Entsprechung von E und E' bei Abhängigkeit vom Füllungsdruck (fast) nur von E lässt der Quotient E/E' gewisse Schlüsse über den linksventrikulären Füllungsdruck zu. Bei Verwendung dieses Parameters wurden für Messungen am septalen und lateralen Rand des Mitralannulus vorbeschriebene unterschiedliche Norm- u. Orientierungswerte herangezogen (49,50).

Im Color-M-Mode kann echokardiographisch die Anstiegssteilheit der Propagation des frühdiastolischen Einstroms gemessen werden. Hierfür verwendeten wir die Methode nach Garcia et al. (51). Die Flow propagation velocity gibt die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Blutströmung an, der während der Diastole im linken Ventrikel gemessen wird. Die V_p wird als vergleichsweise unabhängig von den instantanen Druckverhältnissen gesehen, ihr Bezug zum füllungsdrucksensiblen E als Quotient E/V_p lässt, ähnlich zum E/E' , Rückschlüsse über den linksventrikulären Füllungsdruck zu. Ein $E/V_p \geq 1,5$ gilt als eleviert (49).

Pharmakologischer echokardiographischer Stresstest:

Eine Stressechokardiographie erfolgte in unseren Untersuchungen nicht nur zur Beurteilung der myokardialen regionalen Wandbewegungsstörung für den nicht invasiven Ausschluss einer koinzidenten koronaren Herzkrankheit. Wir analysierten hier auch die systolische Pumpreserve sowie lastindizierte Veränderungen der diastolischen Funktion und des linksventrikulären Füllungsdrucks. Der echokardiographische Stresstest wurde mittels Dobutamininfusion vorgenommen.

Bei Ausbleiben von leitliniengerechten Abbruchkriterien (52) einer Stressechokardiographie erfolgte die Belastung nach Vorgaben der Ethikkommission bis zu einer maximalen Herzfrequenz von 120/min. Die Infusion wurde am Höhepunkt der Stressbelastung für 20-30 Minuten fortgesetzt zur vollständigen Akquisition der im Studienprotokoll vorgesehenen Parameter (36). Unter maximaler Dobutamindosis wurden folgende Parameter erneut bestimmt: EF db, E/E' db, E/V_p db, SWL db, mittlerer Druckgradient db, AÖF db.

Spiroergometrie:

Wir führten an allen asymptomatischen Patienten eine Spiroergometrie durch. Hiermit kann standardisiert und mit hoher Reproduzierbarkeit die körperliche Belastbarkeit evaluiert werden. Messungen mit dem von uns verwendeten Spiroergometer Quark PFT® der Firma Cosmed erfolgten im „breath-by-breath-Modus“. Das Equipment besteht aus einer Kalibrationsgasflasche (16% O₂, 5% CO₂), einem Flussmesser, bestehend aus Gasanalysatoren für CO₂ und O₂, einem Atemventil, einer Turbine als Teil des optoelektronischen Lasers, einer Maske und eines Sammelschlauchs. Vor der Untersuchung erfolgte täglich eine Kalibration von Fluss und Volumen. Die Meßtechnik basiert darauf, dass das expirierte Atemgas eine Turbine zum Drehen und zur meßbaren Modifikation der Brechung des von den Dioden des optoelektrischen Messkopfes emittierten Infrarotlichtes führen (53,54). Jede dieser Unterbrechungen entspricht einem bestimmten Teil der Drehung des Rotors, sodass die Drehzahl pro Minute gemessen wird. Da das Verhältnis des Luftflusses durch die Turbine zur Anzahl der Drehung konstant ist, können so das Volumen und der Fluss bestimmt werden. Die Spiroergometrie erfolgt während einer Belastung auf einem Ergometer durch Expiration in eine Atemmaske, die Analyse des Atemgases erfolgt durch die im Gasanalysator enthaltene Zirkoniumzelle und eines Infrarot-Analysators. Während der Untersuchung misst der Flussmesser kontinuierlich den Atemzug, das Atemminutenvolumen sowie die Atemfrequenz (53,54). Die Untersuchung fand unter standardisierten Bedingungen statt, jeweils in den Vormittagsstunden. Nach Abschätzung der Alltagsbelastbarkeit wurde ein Schema der Steigerung der Belastungsintensität mit dem Ziel gewählt, eine Ausbelastung in circa 10-12 Minuten zu erreichen, um zu verhindern, dass eine peripher-muskuläre Erschöpfung vor der kardiometabolischen Ausbelastung eintritt. Die Belastung erfolgte in einer halbliegenden Position mit einem rampenförmigen Belastungsprotokoll. Während der Belastung erfolgte eine kontinuierliche Herzfrequenz- und Blutdruckmessung. Der Belastungstest erfolgte symptomlimitiert, eine spiroergometrische (kardiometabolische) Ausbelastung wurde durch einen Respiratorischen Quotienten (RER) $\geq 1,1$ definiert. Die maximale Sauerstoffaufnahme auf der höchsten erreichten Belastungsstufe ist eine Standardgröße der aeroben Leistungsfähigkeit und ist der maximal gemessene Wert der Sauerstoffkonzentration und wird als VO₂ max bezeichnet. Da dieses sogenannte „levelling off“ in der Regel nicht erreicht wird, findet der Parameter VO₂peak

Verwendung. Dieser beschreibt die höchste Sauerstoffaufnahme während der Untersuchung, die durch oben genannte Gründe (kardiale Symptome oder $RER \geq 1.1$) limitiert wird. Folglich entspricht bei Gesunden $VO_2\text{peak}$ dem $VO_2\text{max}$ und charakterisiert die Leistungsfähigkeit. Üblicherweise erfolgt die Messwertangabe in Bezug zum Körpergewicht (mit der Maßeinheit ml/kg/min). Normwerte sind alters- und geschlechtsbezogen. Die Beurteilung des Maßes der Einschränkung erfolgte zunächst nach Fletcher (55) in Leistungsklassen, die typischerweise den klinischen NYHA-Klassen entsprechen sollten. Die Alters- und Geschlechtsadjustierung erfolgte anhand der Nomogramme von Gulati et al. (56). Im Ergebnis dessen kann ein Prozentwert des Solls für einen Probanden gleichen Geschlechts und Alters abgeleitet werden. Entsprechend Literaturempfehlungen (57) wird bis 80% des Sollwertes als normal definiert. Die anaerobe Schwelle haben wir anhand der Plots 5,6,8, 9 der Neunfeldergrafik nach Wasserman bestimmt. Wie empfohlen, wurde der Analyse in Plot 5 (V-Slope-Methode) bei divergenten Ergebnissen die Präferenz gegeben (58). Der in Plot 3 und 5 zu diesem Zeitpunkt angegebene VO_2 -Wert wurde als VO_2 an der anaeroben Schwelle definiert ($VO_2\text{AT}$). Ein weiterer wichtiger Parameter ist das ventilatorische Äquivalent von CO_2 – das Verhältnis der ausgeatmeten Luft zur CO_2 Produktion = VE/VCO_2 . VE/VCO_2 kann auf verschiedene Weisen definiert werden. Wir verwendeten den VE/VCO_2 slope. Nach Empfehlung von Tabet et al. (59) wurde für die Anstiegsberechnung die komplette Anstiegskurve in Plot 6 herangezogen.

Definitionen von Belastungslimitierungen:

Ein Belastungstest wurde entsprechend den Empfehlungen (25) als positiv bewertet, wenn einer der folgenden Parameter positiv war: Auftreten belastungsinduzierter kardialer Symptome, inadäquate Blutdruckregulation, komplexe ventrikuläre Arrhythmien oder eine ST-Senkung > 0.2 mV während des Fahrradtests.

Die körperliche Belastbarkeit wurde als reduziert definiert (60) wenn der $VO_2\text{peak}$ weniger als 80% des vorhergesehenen $VO_2\text{peak}$ ($VO_2\%\text{predicted}$) erreichte. Eine prognostische Bedeutsamkeit der Limitierung der körperlichen Belastbarkeit wurde definiert, wenn $VO_2\text{peak}$, $VO_2\text{AT}$ oder der VE/VCO_2 slope Werte erreichte, die in Studien bei Herzinsuffizienz mit einer schlechteren Prognose assoziiert waren: <14 ml/kg/min, <11 ml/kg/min bzw. >33 (61).

Ergebnisse

I Stellenwert von physischer Belastbarkeit und myokardialer Reserve für die Prognosebeurteilung von Patienten mit asymptomatischer hochgradiger Aortenstenose und erhaltener Ejektionsfraktion

I.I. Klinische Parameter:

Wir schlossen für diese Arbeit (35) 48 Patienten mit einem mittleren Druckgradienten von $51\text{mmHg} \pm 10,5\text{mmHg}$ sowie einem Aortenklappenöffnungsflächenindex von $0,4 \pm 0,12\text{cm}^2/\text{m}^2$ ein. In einem ersten Schritt untersuchten wir, welche Risikofaktoren zur Prognosebeurteilung, bezogen auf den kombinierten Endpunkt Tod oder Klappenoperation, die höchste Vorhersagekraft (geordnet nach dem P-Wert der univariaten Analyse) hatten. Die signifikanten klinischen Risikofaktoren waren: Präsenz einer koinzidenten milden chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) ($p < 0.020$), weibliches Geschlecht ($p < 0.023$) sowie die Anzahl an Etagen, die der Patient in der Lage war, durchschnittlich im Alltag zu steigen ($p < 0.044$). In der anschließenden multivariaten Analyse wurde analysiert, welche Parameter einen unabhängigen prädiktiven Wert hatten. Bei Hinzunahme von klinischen und echokardiographischen Parametern zeigte sich das weibliche Geschlecht als unabhängiger Prädiktor ($p < 0.004$).

I.II. Parameter der Belastbarkeit, speziell der Spiroergometrie

Wir hatten bereits früher herausarbeiten können, dass bei Verwendung von VO_2peak , VO_2AT und $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$ die Spiroergometrie bei hochgradigen asymptomatischen Klappenventilen sensitiver eine Belastungsintoleranz nachwies als die Parameter, die zur Beurteilung der herkömmlichen Ergometrie (33) empfohlen wurden (21,25). In der jetzt vorgestellten Arbeit an Patienten mit asymptomatischer AS zeigte sich von den Parametern, die zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit von uns herangezogen worden sind, in der univariaten Analyse Wattmax als Parameter mit der höchsten Signifikanz ($p < 0.006$). Bei Hinzunahme dieses Parameters in dem kleineren multivariaten Modell (Einschluss von Alter, Geschlecht, COPD, SWL, EFdb) stellte sich dieser Parameter auch als unabhängiger Prädiktor dar ($p < 0.044$). In den größeren Modellen (zusätzlicher Einschluss von ESDI, E/Vp) konnte für Wattmax kein signifikanter prädiktiver Wert ($p = 0.056$) ermittelt werden.

I.III.Echokardiographie und Dobutaminstressechokardiographie

Von den Parametern der valvulären Funktion, der diastolischen und systolischen Funktion des linken Ventrikels fanden sich in der univariaten Analyse die höchsten P-Werte für den SWL ($p < 0.001$), die EFdb ($p < 0.011$), und den endsystolischen Diameter-Index ($p < 0.046$). In der anschließenden multivariaten Analyse war SWL sowohl im kleineren als auch im größeren (oben erörterten) Modell stärkster unabhängiger Prädiktor von Klappenoperation oder Tod ($p < 0.001$). In Modellen mit Hinzunahme des Parameters EFdb resultierte dieser ebenfalls als unabhängiger Prädiktor ($p < 0.039$).

I.IV. Cut-off-Bestimmung, der am stärksten prädiktiven Parameter zur Prognosebestimmung

Für die stärksten unabhängigen Prädiktoren (SWL, EFdb und Wattmax) wurde über eine Konstruktion einer Receiver-Operating-Kurve (ROC) ein cut-off bestimmt. Hierbei ergaben sich als Grenzwerte: 26%, 77% und 110Watt.

Nachfolgend teilten wir die Kohorte in zwei Subgruppen jeweils ober – und unterhalb dieser Grenzwerte zur Analyse der Prognose anhand von Kaplan-Meyer-Kurven. Die Parameter SWL ($p < 0.001$), Wattmax ($p < 0.001$) und das Geschlecht ($p < 0.013$) waren in der Lage die Subgruppen signifikant für den kombinierten Endpunkt zu trennen.

II Beurteilung des zu erwartenden postoperativen funktionellen Ergebnisses bei Patienten mit asymptomatischen vs symptomatischen Aortenstenosen

Zunächst zeigte sich in dieser Arbeit (34) hinsichtlich der Basischarakteristika sowie der echokardiographischen Parameter kein Unterschied zwischen den Gruppen mit asymptomatischer und symptomatischer AS.

Spiroergometrische Parameter, die zur Prognosebeurteilung bei herzinsuffizienten Patienten etabliert sind (VE/CO₂-slope, VO₂peak, VO₂AT), zeigten in 35% der asymptomatischen Patienten Werte für die genannten Parameter an, die gemäß bei Herzinsuffizienz als prognostisch schlecht beurteilt werden (61-63).

II.I.Spiroergometrie

Postoperativ fanden wir für die Patienten mit asymptomatischer AS einen signifikant höheren Wert für $VO_2\%$ predicted als bei Patienten mit symptomatischer AS (101.3 ± 21.9 versus 79.2 ± 21.2 ; $p<0.0057$). Die weiteren als prognostisch bedeutsam bekannten Parameter – VO_2AT und VE/VCO_2 -slope – ergaben für beide Gruppen ähnliche Werte (13.5 ± 2.4 ml/kg/min und 12.6 ± 3.1 ml/kg/min; 29.2 ± 5.0 und 28.7 ± 6.4). Die Subgruppe an Patienten, deren Parameter mit einer prognostisch eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit einhergingen, zeigten auch postoperativ spiroergometrische Werte in diesem prognostisch bedeutsamen Bereich.

II.II.Echokardiographie

Bei Patienten mit symptomatischer AS zeigte sich postoperativ für die beiden Parameter der diastolischen Dysfunktion E/A und E/E' septal eine Verbesserung. Die weiteren Parameter des linksventrikulären Füllungsdrucks (E/E' lat, E/Vp), der diastolischen Dysfunktion (Decelerationszeit, E' mean, E'/A' mean, Vp), sowie LVMI besserten sich postoperativ in gleichem Maße in beiden Gruppen. Der Parameter der systolischen Funktion S' mean fand sich nur für Patienten mit symptomatischer AS eine signifikante Verbesserung ($p=0.0044$).

II.III.Prädiktoren der postoperativen Belastbarkeit

Die postoperative körperliche Belastbarkeit ließ sich besonders deutlich durch die präoperative subjektive Beurteilung der Belastbarkeit voraussagen. Als unabhängige Prädiktoren der postoperativen linksventrikulären Funktion fanden wir den präoperativ bestimmten Wert der linksventrikulären Funktion und den Parameter der subjektiven Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit (präoperative Angabe der Anzahl Etagen, Treppen steigen zu können). Spiroergometrische Parameter zeigten keinen prädiktiven Wert.

Diskussion

Nach unserer Kenntnis ist unsere Arbeit die Erste, die gleichzeitig die myokardiale wie auch die kardiozirkulatorische Reserve in der besonderen Patientengruppe von asymptomatischen AS analysiert hat.

In unseren Arbeiten (33,34) konnten wir zeigen, dass Parameter unseres doppelten Stressprotokolls (Spiroergometrie, Stressechokardiographie) eine höhere Aussagekraft hatten bezüglich der körperlichen Belastbarkeit zur Demaskierung von Symptomen im Rahmen der präoperativen Einschätzung bei Patienten mit AS als die Parameter aus den Empfehlungen von Lung (25).

Diese Ergebnisse gehen konform mit Arbeiten anderer Arbeitsgruppen an Patienten anderer hochgradiger Klappenfehler, insbesondere der Mitralklappeninsuffizienz (64,65). Eine reduzierte körperliche Belastbarkeit und ein erhöhter Füllungsdruck zeigten sich bereits bei herzinsuffizienten Patienten mit einer schlechten Prognose (61,63). Diese Ergebnisse waren ebenfalls in unser Subgruppe der AS mit höhergradiger, eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit gezeigt worden (33) und stehen im Einklang mit früheren Studien zur Prognosebeurteilung bei Patienten mit Aortenstenosen (22,23,66). Dies empfiehlt, die in unserem doppelten Stressprotokoll verwendeten Methoden für die Betreuung der Patienten mit hochgradiger asymptomatischer AS, da sie nicht nur zur besseren klinischen Charakterisierung beitragen, sondern auch prognostische Hinweise liefern. Hinsichtlich der Prognose, gemessen am kombinierten Endpunkt Mortalität bzw. Klappenersatz fanden wir, dass der echokardiographische Parameter des SWL als Fluss unabhängiger valvulärer Parameter den stärksten prädiktiven Wert hatte. Dies befindet sich in Übereinstimmung mit anderen Studien (8) und geht konform mit aktuellen Empfehlungen zur Charakterisierung von Patienten mit Aortenstenose, funktionelle bzw. hämodynamische Einflüsse zu berücksichtigen (67,68).

Interessanterweise ergab sich, dass die Parameter der Spiroergometrie (VO_2 max und VE/VCO_2 -slope) sowie die echokardiographischen Parameter ESDI, E/V_p und E/E' keine bzw. nur geringere prädiktive Aussagekraft besitzen. Dies steht in Kontrast zu einer Studie von Biner et al (28). In dieser zeigte sich ein $E/E' > 15$ in Kombination mit Werten des B-Typ natriuretischen Peptids > 300 pg/ml einen prognostischen Wert in schweren nicht operierten Patienten mit AS.

Als Erklärung könnte dienen, dass unsere Studie monozentrisch ist. Die Ergebnisse sollten deshalb in einer prospektiven größeren Studie überprüft werden. Zum anderen könnte es eine Rolle spielen, dass die Parameter $VO_2\text{peak}$ und $VE/VCO_2\text{-Slope}$ verglichen zum einzigen Parameter der körperlichen Belastbarkeit, $Wattmax$, der neben SWL als Prädiktor herausgearbeitet werden konnte, in dieser Kohorte noch weitestgehend normal waren. Der Mittelwert für $VO_2\%predicted$ betrug 82% und VE/VCO_2slope 30. Bei der Analyse (34) der prä- und postoperativen Unterschiede bei Patienten mit asymptomatisch und symptomatischen AS konnten wir zeigen, dass eine postoperative Verbesserung der Parameter der diastolischen Dysfunktion, des linksventrikulären Füllungsdrucks sowie des Remodellings einen Einfluss auf die Prognose der asymptomatischen AS haben könnten. In den Studien von Rosenhek et al (5) und Monin et al (69) wurden als Prädiktoren für die Prognose der Grad an Klappenkalzifizierung sowie die maximale Flussbestimmung über der Klappe mit einer Verlaufskontrolle von ebenfalls ca. 2 Jahre beschrieben.

Dies könnte helfen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer frühen AVR profitieren würden. Nicht überraschend war, dass die präoperativ bestimmte EF der stärkste Prädiktor der postoperativen EF war. Dies ist in Konsens mit anderen Studien, die die linksventrikuläre Funktion als unabhängigen Prädiktor zur mittelfristigen Mortalität nach Aortenklappenersatz beschrieben haben (70).

Des Weiteren fanden wir, dass die Patienten mit symptomatischer AS postoperativ nach einer Verlaufskontrolle von 2 Jahren die gleiche subjektive Belastbarkeit wie die Patienten mit asymptomatischen AS hatten (34). Zusätzlich ergab sich, dass postoperativ bei asymptomatischen Patienten mit AS $VO_2\%predicted$ im Vergleich zu den präoperativen Werten signifikant anstieg. Dies würde einer früheren OP-Indikation im asymptomatischen Zustand bei noch günstigen funktionellen präoperativen Werten eher unterstützen um damit bestmögliche postoperative funktionelle Ergebnisse zu erzielen.

In Ergänzung zu unseren Belastungsuntersuchungen konnten wir zeigen, dass höhere Werte des Biomarkers $hs\text{-cTnT}$ mit einer Patientensubgruppe assoziiert waren, deren spiroergometrische Ergebnisse mit einer schlechteren Prognose verbunden waren. In anderen Studien an Patienten mit stabilen kardiovaskulären Krankheitsbildern konnte gezeigt werden, dass erhöhte $hs\text{-cTnT}$ -Werte mit einer deutlicheren linksventrikulären Hypertrophie verbunden waren (71,72). In unseren Arbeiten zeigte sich bei kleiner Patientenzahl eine allenfalls grenzwertige linksventrikuläre Hypertrophie (mittlere

Wandstärke 12mm), so dass wir annehmen, dass die linksventrikuläre Hypertrophie keinen bedeutsamen Einfluss auf unsere Ergebnisse für oben genannte Subgruppe haben sollte. In der Diskussion dieser Befunde waren wir uns bewusst, dass kardiales Troponin in geringen Serum-Konzentrationen, auch durch verschiedene strukturelle und funktionelle kardiale Befunde bei stabilen kardiovaskulären Erkrankungen bedingt sein können (73,74). Entsprechend war die Area under the curve für die Beziehung zur prognostisch bedeutsamen Belastungsreduktion nur moderat. Nach Ausschluss mehrerer relevanter Confounder gaben unsere Ergebnisse aber einen Hinweis darauf, dass hs-cTnT zur Beurteilung einer Belastungsintoleranz bei Patienten mit höhergradigen asymptomatischen AS berücksichtigt werden kann und damit das Procedere zur Risikostratifizierung in dieser Kohorte vereinfachbar wäre.

Schlussfolgerung

Das Management von Patienten mit asymptomatischer AS stellt noch immer eine Herausforderung dar. Die Erfassung und Beurteilung von Symptomen und Reduktion der Belastbarkeit ist bei diesen Patienten wie dargelegt schwierig. Hinzu kommen erörterte Probleme in der objektiven Schweregradbeurteilung des Klappenfehlers. Ausgangspunkt unserer Arbeiten war die Hypothese, dass die Druckbelastung des linken Ventrikels frühzeitig und ggf. vor Entstehung von Symptomen Einschränkungen in der myokardialen und kardiozirkulatorischen Reserve induziert, die als Parameter herangezogen werden können, um das Management von Patienten mit hochgradiger asymptomatischer AS zu verbessern. Im Ergebnis fand sich, dass die Vornahme einer Spiroergometrie, einer Stressechokardiographie aber auch die Messung von hs-cTnT hilfreich sein kann. Herausgearbeitete Parameter dieser Untersuchungsmethoden könnten auch als Kandidaten für große Studien zur Beurteilung der Prognose dieser Patienten dienen.

Literaturverzeichnis

1. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:007.
3. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007;28:230-68.
4. Iivainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *The American Journal of Cardiology* 1996;78:97-101.
5. Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:611-7.
6. Miller LE, Miller VM, Acers LD. Asymptomatic severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction: watchful waiting or valve replacement? *Clinical medicine & research* 2013;11:51-3.
7. Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:55-66.
8. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gomez-Moreno P, Garcia-Fernandez MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:142-51.
9. Bilen E, Ipek G, Ayhan H et al. Optimal timing of valve replacement in asymptomatic severe aortic stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease* 2014;23:524-33.
10. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.
11. Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I. *Kardiologie compact: Alles für Station und Facharztprüfung*: Georg Thieme Verlag, 2006.
12. Bach DS. Prevalence and characteristics of unoperated patients with severe aortic stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease* 2011;20:284-91.
13. Bach DS, Cimino N, Deeb GM. Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2018-9.
14. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. *JACC Cardiovascular Imaging* 2014;7:188-99.
15. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *European Heart Journal* 2004;25:199-205.
16. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *The New England Journal of Medicine* 1999;341:142-7.
17. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2251-60.

18. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *The American Journal of Cardiology* 2009;104:972-7.
19. Pierard LA, Lancellotti P. Stress testing in valve disease. *Heart (British Cardiac Society)* 2007;93:766-72.
20. Marechaux S, Ennezat PV, LeJemtel TH et al. Left ventricular response to exercise in aortic stenosis: an exercise echocardiographic study. *Echocardiography* 2007;24:955-9.
21. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart (British Cardiac Society)* 2001;86:381-6.
22. Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, Bloch A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease* 2002;11:204-9.
23. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *European Heart Journal* 2005;26:1309-13.
24. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005;112:1377-82.
25. Iung B, Baron G, Butchart EG et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* 2003;24:1231-43.
26. Skalski J, Allison TG, Miller TD. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation* 2012;126:2465-72.
27. Barasch E, Petillo F, Pollack S, Rhee PD, Stovold W, Reichek N. Clinical and echocardiographic correlates of mortality in medically treated patients with severe isolated aortic stenosis and normal left ventricular ejection fraction. *Circulation Journal* 2014;78:232-9.
28. Biner S, Rafique AM, Goykhman P, Morrissey RP, Naghi J, Siegel RJ. Prognostic value of E/E' ratio in patients with unoperated severe aortic stenosis. *JACC Cardiovascular Imaging* 2010;3:899-907.
29. Dieberg G, Ismail H, Giallauria F, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Physiology* 2015;119:726-33.
30. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2281-93.
31. Magne J, Mohty D, Boulogne C et al. Prognosis importance of low flow in aortic stenosis with preserved LVEF. *Heart (British Cardiac Society)* 2015;101:781-7.
32. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93.
33. Olaf S, Dehora B, Ricarda B et al. Exercise tolerance in asymptomatic patients with moderate-severe valvular heart disease and preserved ejection fraction. *Archives of Medical Science : AMS* 2012;8:1018-26.
34. Schulz O, Brala D, Bensch R et al. Aortic valve replacement in asymptomatic and symptomatic patients with preserved left ventricular ejection fraction. *The Journal of Heart Valve Disease* 2012;21:576-83.
35. Schulz O, Brala D, Allison T.G., Schimke I. Myocardial and cardiocirculatory reserve in asymptomatic aortic stenosis and preserved ejection fraction. *The Journal of Heart Valve Disease* 2015;24.
36. Schulz O, Rudolph A, Scheiner S et al. Influence of acute and chronic myocardial loading conditions, function, structural changes and extracardiac factors on NT-proBNP in asymptomatic patients with preserved ejection fraction. *Clinical research in cardiology* 2011;100:57-65.
37. Saenger AK, Beyrau R, Braun S et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clinica Chimica Acta* 2011;412:748-54.

38. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clinical Chemistry* 2010;56:254-61.
39. Troponin T hs Cobas. Roche Diagnostics Annotations 2012-06, V5.
40. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *The New England Journal of Medicine* 2009;361:858-67.
41. Hoeller R, Rubini Gimenez M, Reichlin T et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)* 2013;99:1567-72.
42. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 2007;28:2525-38.
43. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-35.
44. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2006;7:79-108.
45. Ohlsson J, Wranne B. Noninvasive assessment of valve area in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:501-8.
46. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-8.
47. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American Journal of Cardiology* 1986;57:450-8.
48. Tobin JR, Jr., Rahimtoola SH, Blundell PE, Swan HJ. Percentage of left ventricular stroke work loss. A simple hemodynamic concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. *Circulation* 1967;35:868-79.
49. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.
50. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population-based study. *European Journal of Echocardiography* 2010;11:51-6.
51. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:448-54.
52. Hoffmann R, Hoffmann R, Buck T, Lambertz H. Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie. *Zeitschrift für Kardiologie* 2004;93:975-986.
53. Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B. *Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht ; 26 Tabellen: Thieme, 2010.*
54. Cosmed. *Quark PFT Benutzerhandbuch. 03/2005;XI Ausgabe.*
55. Fletcher C. Performance appraisal and management: The developing research agenda. *Journal of Occupational and organizational Psychology* 2001;74:473-487.
56. Gulati M, Black HR, Shaw LJ et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *The New England Journal of Medicine* 2005;353:468-75.
57. Kinnear W, Blakey J. *A Practical Guide to the Interpretation of Cardio-Pulmonary Exercise Tests: Oxford University Press, 2014.*
58. M. Westhoff BL, K. H. Rühle, A. Greiwing, R. Schomaker, H. Eschenbacher, M. Siepman Ventilatorische und metabolische Laktatschwellen. Positionspapier der AG Spiroergometrie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2013:275-280.
59. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, Tartiere JM, Logeart D, Cohen-Solal A. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO2 slope in chronic heart failure. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2003;10:267-72.
60. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation* 2011;123:668-80.

61. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002;106:3079-84.
62. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
63. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1883-90.
64. Togna DJ, Abizaid AA, Meneghelo RS et al. Effect of mitral valve repair on cardiopulmonary exercise testing variables in patients with chronic mitral regurgitation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2013;100:368-75.
65. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V et al. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2521-7.
66. Lancellotti P, Magne J, Donal E et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2012;126:851-9.
67. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment of aortic stenosis: a review of diagnostic modalities and hemodynamics. *Circulation* 2014;129:244-53.
68. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:169-80.
69. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2009;120:69-75.
70. Clavel MA, Berthelot-Richer M, Le Ven F et al. Impact of classic and paradoxical low flow on survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:645-53.
71. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *European Journal of Physiology* 2008;455:979-86.
72. Taniike M, Yamaguchi O, Tsujimoto I et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1/p38 signaling pathway negatively regulates physiological hypertrophy. *Circulation* 2008;117:545-52.
73. Schulz O, Reinicke M, Berghoefer GH et al. High-sensitive cardiac troponin I (hs-cTnI) values in patients with stable cardiovascular disease: an initial foray. *Clinica Chimica Acta* 2010;411:812-7.
74. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama* 2010;304:2503-12.

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Debora Brala hatte folgenden Anteil an den Publikationen:

Publikation 1:

Olaf Schulz, Debora Brala, Thomas G. Allison, Ingolf Schimke.

„Myocardial and Cardiac Reserve in Asymptomatic Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction.“

The Journal of Heart Valve Disease 2015;24: in press

Selbstständige Durchführung der Spiroergometrie, Beteiligung an der Dobutaminstresschokardiographie, Auswertung der Befunde. Beteiligung an der statistischen Auswertung der Ergebnisse, an der Manuskripterstellung und dem Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung gemeinsam mit dem Betreuer.

Publikation 2:

Olaf Schulz *, Debora Brala *, Ricarda Bensch, Jochen Krämer, Jeanette Schulz-Menger, Gunnar Berghöfer, Ingolf Schimke.

“Aortic valve replacement in asymptomatic and symptomatic patients with preserved ejection Fraction.“

The Journal of heart valve disease 2012;21:576-83. *contributed equally to this article.

Selbstständige Durchführung der Spiroergometrie, Auswertung der Befunde, Beteiligung an der statistischen Auswertung der Ergebnisse, an der Manuskripterstellung und dem Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung gemeinsam mit dem Betreuer.

Publikation 3:

Schulz Olaf, Brala Debora, Bensch Ricarda, Berghöfer Gunnar, Krämer Jochen, Ingolf Schimke, Martin Halle, Allan S. Jaffe.

“Exercise tolerance in asymptomatic patients with moderate-severe valvular heart disease and preserved ejection fraction.“

Archives of Medical Science 2012;8:1018-26

Selbstständige Durchführung der Spiroergometrie, Auswertung der Befunde, Blutabnahmen nach den genannten Intervallen, Aufbereitung der Aliquote, Messungen am Elecsys®/Cobas, Beteiligung an der statistischen Auswertung der Ergebnisse, an der Manuskripterstellung und dem Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung gemeinsam mit dem Betreuer.

Publikation 4:

Debora Brala, Thomas G. Allison, Wilhelm Haverkamp, Ingolf Schimke, Olaf Schulz.
“Noninvasive Surrogates for Left Ventricular Filling Pressure in Patients with Valvular Heart Disease.”

International Journal of Clinical Medicine.Vol.06 No.03, March 2015

Die Promovendin hat das Thema selbstständig ausgewählt, die Spiroergometrie und die Laborabnahmen und –analysen selbstständig durchgeführt und ausgewertet, die Daten ausgewählt und ausgewertet, das Manuskript erstellt und unter Anleitung bis zur Publikation geführt.

Olaf Schulz, Debora Brala, Thomas G. Allison, Ingolf Schimke.

„Myocardial and Cardiocirculatory Reserve in Asymptomatic Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction.”

The Journal of Heart Valve Disease 2015 Jul;24(4):457-64

<https://www.icr-heart.com/?cid=4121&g=3>

Olaf Schulz *, Debora Brala *, Ricarda Bensch, Jochen Krämer, Jeanette Schulz-Menger, Gunnar Berghöfer, Ingolf Schimke.

“Aortic valve replacement in asymptomatic and symptomatic patients with preserved ejection Fraction.”

The Journal of heart valve disease 2012;21:576-83. *contributed equally to this article

<https://www.icr-heart.com/?cid=2678>

Schulz Olaf, Brala Debora, Bensch Ricarda, Berghöfer Gunnar, Krämer Jochen, Ingolf Schimke, Martin Halle, Allan S. Jaffe.

“Exercise tolerance in asymptomatic patients with moderate-severe valvular heart disease and preserved ejection fraction.”

Archives of Medical Science 2012;8:1018-26

<https://doi.org/10.5114/aoms.2012.32409>

Debora Brala, Thomas G. Allison, Wilhelm Haverkamp, Ingolf Schimke, Olaf Schulz.

“Noninvasive Surrogates for Left Ventricular Filling Pressure in Patients with Valvular Heart Disease.”

International Journal of Clinical Medicine.Vol.06 No.03, March 2015

<http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2015.63025>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Originalarbeiten

- (1) Olaf Schulz, **Debora Brala**, Thomas G. Allison, Ingolf Schimke.
Myocardial and Cardiac Reserve in Asymptomatic Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. The Journal of Heart Valve Disease 2015;24:
in press **IF: 0,75**
- (2) Olaf Schulz *, **Debora Brala** *, Ricarda Bensch, Jochen Krämer, Jeanette Schulz-Menger, Gunnar Berghöfer, Ingolf Schimke. *Aortic valve replacement in asymptomatic and symptomatic patients with preserved ejection Fraction*. The Journal of heart valve disease 2012;21:576-83. ***contributed equally to this article. IF: 0,75**
- (3) Schulz Olaf, **Brala Debora**, Bensch Ricarda, Berghöfer Gunnar, Krämer Jochen, Ingolf Schimke, Martin Halle, Allan Jaffe. *Exercise tolerance in asymptomatic patients with moderate-severe valvular heart disease and preserved ejection fraction*. Archives of medical science 2012;8:1018-26.
IF: 2,030
- (4) **Debora Brala**, Thomas G. Allison, Wilhelm Haverkamp, Ingolf Schimke, Olaf Schulz. *Noninvasive Surrogates for Left Ventricular Filling Pressure in Patients with Valvular Heart Disease*. International Journal of Clinical Medicine. Vol.06 No.03, March 2015. **IF: 0,39**

Abstracts

- Risk stratification of patients with aortic stenosis by exercise testing: comparing standard exercise and Cardiopulmonary test parameters
D. Brala, W. Haverkamp, O. Schulz, M. Sarano, T. Allison
European society of Cardiology (ESC) 2013 Amsterdam, Niederlande
European Heart Journal Volume 34, Issue suppl 1, 1 August 2013
DOI <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh310.P4727>

- Clinical Results of Cryoablation of Atrial Fibrillation using the new Generation Cryoballoon Technology: First 6 month long term outcome data
Brala D., Nagel P., Koch L., Roser M., Goeing O., Schirdewan A. American Heart Association (AHA) 2013 Dallas, USA. Circulation, 2013;128:A16568;
- Predictive Value of Cardiopulmonary exercise testing in Patients with Aortic stenosis: Comparison with Traditional echocardiographic parameters
Brala D., Michelena H., Sarano M., Zhuang-Ke G., Göing O., Schulz O., Haverkamp W., Allison T. American Heart Association (AHA) 2013 Dallas, USA Circulation, 2013;128:A16957;
- The Value of Cardiopulmonary exercise testing in establishing prognosis in valvular heart Disease. **Brala D.**, Sarano M., Haverkamp W., Schulz O., Allison T. American Heart Association (AHA) 2012 Los Angeles, USA. Circulation, 2012; 126:A14471.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Debora Brala, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kardiozirkulatorische und echokardiographische Untersuchungen sowie kardiale Biomarker während Stresstests bei Patienten mit asymptomatischer höhergradiger Aortenstenose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Danksagung

Allen voran gilt Olaf, meinen Eltern, meinem Bruder meine Dankbarkeit für die Inspiration, selbstlose Unterstützung und den unerschütterlichen Glauben an mich und den bedingungslosen Rückhalt.

Prof. Dr. Wilhelm Haverkamp bin ich dankbar für die Unterstützung und die konstruktive Kritik.

Ich danke PD Dr. Olaf Schulz für die langjährige Förderung, das mir gewährte Vertrauen und die Geduld bei den fachlichen Diskussionen zur Befundinterpretation.

Allen Mitarbeiter der Arbeitsgruppe von Prof. Ingolf Schimke danke ich für die Hilfsbereitschaft.