Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Direktor: Univ.-Prof. Dr.med. Malte Kelm

Titel der Dissertation:

Adaptionen des Ventrikelmyokards nach minimalinvasivem Aortenklappenersatz im Follow-Up mittels Kardiovaskulärer-Magnetresonanztomographie

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

> Vorgelegt von Leonie Maria Holzbach 2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD. Dr. med. Florian Bönner

Zwitgutachter: Prof. Dr. med. Udo Boeken

"Sag mir, wenn irgendwo etwas zu Ende geht, dass dafür anderswo ein Stern aufflimmert, und egal wie oft sich noch die Erde dreht, dass Sie sich an uns erinnert." -Julia Engelmann-

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

(Gastl et al., 2018)

Gastl, M., Behm, P., Haberkorn, S., Holzbach, L., Veulemans, V., Jacoby, C., Schnackenburg, B., Zeus, T., Kelm, M., Bönner, F., 2018. Role of T2 mapping in left ventricular reverse remodeling after TAVR. Int. J. Cardiol. 266, 262–268. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.029

Zusammenfassung:

Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist ein adaptativer Mechanismus bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose (AS), welcher Morbidität und Mortalität der Betroffenen beeinflusst. Ein interventioneller Aortenklappenersatz (TAVR) führt zu einer durch Rückführung Verbesserung der Prognose u.a. der Maladaptation der Ventrikelgeometrie (positives Remodeling). Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (Cardiovascular Magnetic Resonance, CMR) kann neben der Dimensions- und Bewegungsanalyse des Herzens auch die Maladaptionen der Ventrikelgeometrie und die Struktur des Myokardgewebes selbst mit Hilfe von Relaxationszeiten analysieren (parametrisches CMR). Dabei weisen erhöhte T2-Relaxationszeiten unter anderem auf interstitielle Flüssigkeitsinhomogenitäten hin. Um das Verhalten T2-Relaxationszeiten vorund nach einem minimalinvasiven der Aortenklappenerstatz zu beurteilen, wurden in einer prospektiven Beobachtungsstudie 43 Patienten vor- sowie 6 Monate nach-TAVR einem CMR (1,5 T, Achieva, Philips, Best, Netherlands) zugeführt und mit Probanden gleichen Alters und Geschlechts verglichen. Neun Patienten wurden weiterhin in einem Follow-up von einem Jahr nach TAVR mittels CMR untersucht. Die T2-Zeiten wurden mit Hilfe einer "Gradienten Spin Echo Sequenz" akquiriert. Analyseparameter waren u.a.: 1) Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), 2) linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV), 3) T2-Zeit 4) diastolische Strain-Rate und (5) der globale longitudinale Strain. Im Vergleich zu den Kontrollen zeigte sich, dass die globalen T2-Werte vor TAVR signifikant erhöht waren (67.4±3.4 vs.61.1±4.9 ms, p<0.007). 6-Monate nach-TAVR reduzierten sich die globalen T2-Werte signifikant (67.4±3.4 zu 63.3±4.2 ms, p<0.005). Eine initial erhöhte T2-Zeit≥70.2ms zeigte sich in der multivariaten Analyse als signifikanter Prädiktor einer LV-EF Besserung von > 10% und LVEDV Reduktion >20% nach TAVR (OR 8.9 für LV-EF, p<0,03; OR 38.2 für LVEDV, p<0.005). Zusammenfassend konnte die Studie zeigen, dass myokardiales Gewebe bei LVH in Patienten mit hochgradiger AS durch erhöhte T2-Relaxationszeiten charakterisiert ist. Einhergehend mit der Reduktion der LVH 6 Monate nach TAVR zeigen die T2 Werte ebenfalls eine signifikante Abnahme im Rahmen der myokardialen Adaption. Initial erhöhte T2-Zeiten können zusätzliche Informationen zur Prädiktion eines positiven Remodelings nach TAVR liefern.

Abstract:

In patients with severe aortic stenosis left ventricular hypertrophy (LVH) is an adaptive process, which is linked to morbidity and mortality. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) leads to improved prognosis by reducing intraventicular pressure with consecutive reverse left ventricular remodeling geometry (positive remodeling). Besides analysis of functional and dimensional parameters, Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) is able to analyse myocardial tissue properties with the use of relaxation parameters (parametric CMR). In this context, elevated relaxation times indicate among others interstitial fluid imbalances. To evaluate the behavior of T2-values, 43 patients with severe aortic stenosis underwent prospective CMR (1,5 T, Achieva, Philips, Best, Netherlands) before and six months after TAVR. The patients were matched to an age and gender matched control group. In addition, 9 patients underwent CMR one year after the procedure. T2-times were acquired with a gradient spin echo sequence (GRASE: 15 T2 Echos every 10 ms, 3 short axis). Further parameters were: 1) left ventricular ejection fraction (LV-EF) 2) left ventricular enddiastolic volume (LVEDV) 3) T2-tinne 4) diastolic StrainRate and (5) global longitudinal strain. The study showed that patients with severe aortic stenosis revealed elevated myocardial T2-values concomitant to LVH, reduced global longitudinal strain and diastolic strain rate. Baseline T2-values were significantly higher as of the gender and age related group (67.4±3.4 vs.61.1±4.9 ms, p<0.007). Six months after TAVR, global T2-values significantly decreased compared to baseline (67.4±3.4 zu 63.3±4.2 ms, p<0.01) during left ventricular remodeling. In an uni- and multivariate analysis, elevated T2-values \geq 70.2ms at baseline significantly indicated reverse remodeling after TAVR by an improvement of LV-EF >10% and a LVEDV reduction of >20% (OR 8.9 für LV-EF, p<0,03; OR 38.2 für LVEDV, p<0.005). In summary, the current study showed that myocardial tissue texture of patients with severe aortic stenosis is characterized by LVH and elevated T2-relaxation times which can be monitored by multiparametric CMR. Alongside the reduction of LVH and positive myocardial remodeling, T2-values significantly decreased. At last, initially elevated T2values provided additional information as predictors of positive remodeling after TAVR.

Abkürzungsverzeichnis:

AHA	American Heart Association	
AS	Aortenklappenstenose	
AI	Aortenklappeninsuffizienz	
BNP	Brain natriuretic peptide	
Bspw.	Beispielsweise	
CABG	Coronary artery bypass grafting	
CMR	Cardiovascular magnetic resonance	
cm ²	Quadratzentimeter	
СТ	Computertomographie	
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie	
Dr.	Doktor	
EDV	enddiastolisches Volumen	
EF	Ejektionsfraktion	
EKG	Elektrokradiographie	
EPI	Echo-planar- <i>imaging</i> -Sequenz	
ESC	European Society of Cardiology	
FDA	Food and Drug Administration	
FTA	Feature Tracking Analyse	
GLS	Globaler longitudinaler Strain	
GRASE	Gradient-Spin Echo	
g/m^2	Flächengewicht	
HCM	Hypertrophe Kardiomyonathie	
HI	Herzinfarkt	
ICR	Interkostalraum	
i d R	In der Regel	
IVS	Intraventrikuläres Sentum	
KG	Körnergewicht	
КНК	Koronare Herzerkrankung	
KÖF	Klannenöffnungsfläche	
LA	Linkes Atrium	
LGE	Late Gadolinium Enhancement	
Log EuroScore	Logarithmierter <i>EuroScore</i>	
LVEDD	Link ^s ventrikulärer enddiastolischer Durchmesser	
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck	
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen	
LV-FF	Linksventrikuläre Fiektionsfraktion	
I VH	Linksventrikuläre Hypertrophie	
I VMi	Linksventrikuläre Masse indexiert auf die	
	Körperoberfläche	
m	Anzahl der Echopulse in einer Messung	
mm ³	Kubikmillimeter	
MDA	Myokardiale Deformationsanalyse	
MF	Myokardiale Fibrose	
MHz	Megahertz	
MI	Mitralklappeninsuffizienz	
ml	Milliliter	
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule	
ms	Millisekunden	
 n	Anzahl	

NYHA	New York Heart Association		
OR	Odds Ratio		
PD	Privatdozent		
PKI	Perkutane Klappenintervention		
PCWP	Pulmonalkapillärer Wedge-Druck		
PPG	Peak-to Peak Gradient (Spitzendruckgradient)		
\mathbb{R}^2	Bestimmtheitsmaß der linearen Regression		
ROC	Receiver operating curve		
ROI	Region of Interest		
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter		
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen		
RV-EF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion		
SD	Standardabweichung		
SRe	Strain Rate		
SSFP	Steady State Free Precession		
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons-Score		
SV	Schlagvolumen		
s ⁻¹	Geschwindigkeit pro Sekunde		
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement		
TE	Echozeit		
TR	Repetitionszeit		
TSE	Turbospinecho-Sequenz		
TTE	Transösophageale Echokardiographie		
u.a.	unter anderem		
USA	United States of America		
v.a.	vor allem		
VARC	Valve Academic Research Consortium		
z.B.	Zum Beispiel		

Inhaltsverzeichnis

I.	Einl	nleitung1		
	i.	Allgemeine Einführung	1	
	ii.	Definition der Aortenklappenstenose	3	
	iii.	Epidemiologie	6	
	iv.	Ätiologie	6	
	v.	Pathogenese	7	
	a)	Valvuläre Pathogenese	7	
	b)	Kardiale Adaption	8	
	vi.	Symptome	10	
	vii.	Diagnostik	12	
	a)	Klinik	12	
	b)	Echokardiographie (TTE/TEE)	12	
	c)	Herzkatheteruntersuchung und CT	13	
	d)	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR)	14	
	viii.	Therapie	20	
	a)	Operativ	20	
	b)	Kathetergeführte Aortenklappenimplantation (TAVR)	23	
	ix.	Prognose	25	
	X.	Medical need	26	
	xi.	Ziele der Arbeit	28	
II.	Mat	erial und Methoden	29	
	i.	Patientenkollektiv/ Probanden/ Datengrundlage	29	
	ii.	Ein- und Ausschlusskriterien	31	
	iii.	CMR-Untersuchungsprotokoll		
	a)	Kardiale Funktionsanalyse		
	b)	Late Gadolinium Enhancement		
	c)	T2-Karten und T2-gewichtete Bilder:		
	d)	Myokardiale Deformationsanalyse (MDA)		
	iv.	Statistische Analyse	41	

III.	Erge	gebnisse43			
	i.	Demographische, klinische und hämodynamische			
		Ausgangs-Charakteristiken43			
	ii.	CMR Parameter vor TAVR44			
	iii.	Stratifizierung der Ausgangs- CMR Charakteristiken nach T2-Zeiten49			
	iv.	Klinische- und Klappen-Charakteristiken 6 Monate nach TAVR50			
	v.	CMR-Charakteristiken im 6-Monats- <i>follow-up</i> 51			
	vi. Stratifizierung der CMR-Charakteristiken im 6-Monats-follow-up				
		nach T2-Zeiten54			
	vii.	CMR-Charakteristiken im 1-Jahres- <i>follow-up</i> 57			
	viii.	Prädiktoren zur Vorhersage reverser linksventrikulärer Adaptionen			
		des Ventrikelmyokards62			
IV.	Diskı	ussion65			
	i.	Zusammenfassung			
	ii.	Reverse linksventrikuläre Adaptionen des Ventrikelmyokards			
		und Veränderungen der Myokardfunktion66			
	a)	Einfluss von TAVR auf die CMR-Charakteristiken			
	b)	Einfluss reverser Adaptionen auf den Globalen longitudinalen Strain			
	c)	Einfluss reverser Adaptionen auf die Myokardiale Fibrose			
		und die Strain Rate			
	iii.	Bedeutung der T2-Karten bei LVH bedingt durch schwere AS71			
	iv.	Beeinflussung der T2-Zeiten durch Störfaktoren73			
	v.	T2-Karten als Prädiktoren einer reversen linksventrikulären			
		Adaption nach TAVR74			
	vi.	Limitationen der Studie76			
	vii.	Schlussfolgerung77			
V.	Liter	aturverzeichnis78			
VI.	'I. Anhang102				
VII	. Dank	sagung			

I. Einleitung

i. Allgemeine Einführung

Eine hochgradige Aortenklappenstenose (AS) führt aufgrund des langanhaltenden erhöhten Druckgradienten zu einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie (Remodeling), um den erhöhten Wandstress zu kompensieren (La Manna et al., 2013). Dieses Remodeling beeinflusst wiederum Morbidität und Mortalität der Patienten. In den letzten Jahren hat sich der minimalinvasive, kathetergestützte Aortenklappenersatz (transcatheter aortic valve replacement, TAVR) als ein schonendes, effektives Verfahren für Patienten mit hohem und mittlerem Operationsrisiko etabliert. Aufgrund neuer Erkentnisse aus Studien wie z.B. der "Partner III" Studie hat die "Food and Drug Administration" (FDA) die Zulassung für TAVR in den USA bereits auf Patienten mit niedrigem Operationsrisiko erweitert (Waksman, 2016) (Waksman et al., 2018). Frühere Studien zeigen bereits, dass bei diesen Patienten die TAVR zu einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität und Minderung der Beschwerden führt (Carità et al., 2016) (Baumgartner et al., 2017). TAVR bessert neben den klinischen Parametern ebenfalls die Hämodynamik des Myokards mittels Reduktion der aorto-valvulären Impedanz sowie daraus resultierende geometrische Veränderungen (Volumen-, Massenreduktion, funktionelle Besserung), genannt reverses linksventrikuläres Remodeling (La Manna et al., 2013) (Biederman et al., 2011) (Cribier et al., 2004a). Weitere Studien transthorakaler Echokardiographie zeigen mittels und kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie (*Cardiovascular* Magnetic CMR) Resonance, eine Verbesserung der Herzleistung und ein positives Remodeling im Rahmen der myokardialen Adaption nach TAVR (Abduch et al., 2014) (Cribier et al., 2004a) (Kempny et al., 2013) (Uretsky et al., 2010). In diesen Studien liegt der Fokus insbesondere auf der Analyse der myokardialen Funktion und Dimension, mit Augenmerk auf der Abnahme der myokardialen Masse. Allerdings zeigen sich auch hier Variationen in Bezug auf die Ergebnisse der linksventrikulären Parameterbesserung. Bildgebungsbasierte, prognoserelevante Faktoren, welche die Morbidität und Mortalität nach TAVR bemessen, sind kaum etabliert. Durch wichtige Vorteile wie z.B. dem strahlungsfreien Untersuchungsvorgang, der Reproduzierbarkeit, der hohen räumlichen Auflösung und dem guten Gewebskontrast hat sich die CMR als wichtiger Bestandteil der heutigen kardiovaskulären Diagnostik etabliert (von Knobelsdorff-Brenkenhoff and Schulz-Menger, 2016). Die CMR kann neben der kardialen Masse und der globalen Funktion auch eine systolische sowie diastolische Strain Analyse

mittels Feature Tracking Analyse (FTA) durchführen (Gastl et al., 2018). Ebenso kann nicht nur die Funktion des Herzens mittells CMR beurteilt werden, sondern auch die Textur des Myokards anhand von gewebespezifischen Relaxationszeiten (Bönner et al., 2015). Dabei wird die unterschiedliche Zusammensetzung der Gewebe aus Wasser und Fett für die Gewebscharakterisierung ausgenutzt (Messroghli et al., 2011) (van Heeswijk et al., 2012). Mittels spezieller Sequenzen, die das Relaxationsverhalten des Myokards aufzeichnen, können so T2-Karten akquiriert werden, die eine Aussage über die myokardiale Textur treffen. Dabei verändern pathologische Zustände, wie z.B. Zelltod, Fibrose oder ein interstitielles Ödem die lokalen Relaxationszeiten. Vorherige Studien zeigen, dass beispielsweise Patienten mit HCM oder Morbus Fabry verlängerte T2-Relaxationszeiten im Rahmen von interstitiellen Flüssigkeitsinhomogenitäten aufweisen (Imbriaco et al., 2007) (Kalam et al., 2014) (Amano et al., 2017). Wie sich die T2-Zeiten jedoch im Rahmen einer hochgradigen AS mit LVH vor- und nach TAVR (ventrikuläres *Remodeling*) verhalten, ist bis jetzt noch nicht untersucht worden. Aus diesem Grund untersuchten wir in dieser Arbeit die Hypothese, dass sich im Rahmen der Adaption vor- und nach TAVR die T2-Zeiten im Rahmen des *Remodelings* verändern. Ebenso wurde der globale longitudinale *Strain* (GLS) und die diastolische Strain-Rate (SRe) im Rahmen des myokardialen Remodeling nach dem Klappenersatz untersucht, da sich diese Parameter in Studien als sensitiver zur linksventrikulären Funktionsbeschreibung zeigten (Kalam et al., 2014) (Kempny et al., 2013).

ii. Definition der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappe (Abb. 1) als Ventil zur Aorta wird i.d.R aus 3 Klappentaschen (rechtskoronare, linkskoronare und akoronare Tasche) gebildet (Brandes et al., 2019). Die Aortenwurzel als klappentragende Struktur zeigt sich einheitlich, variiert jedoch in ihrer Größe (Diameter) und muss individuell für jeden Patienten vermessen werden. Lokalisiert zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens, besitzt die Aortenklappe die Funktion, den gerichteten Vorwärtsblutfluss in den Körper zu gewährleisten und einen Rückfluss in das Herz während der Diastole zu verhindern (Piazza al., 2008). et



Abb. 1: Exemplarische Abbildung der Lokalisation der Aortenklappe und Aortenklappentaschen. Der Pfeil zeigt die Lokalisation der Aortenklappen zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens. Im unteren Bild ist eine Aufsicht der Taschenklappe schematisch im offenen und geschlossenen Stadium dargestellt (Modifiziert nach: http://www.servier.com/Powerpoint-image-bank / Creative Commons Attribution 3.0 Unported license-Share Alike 4.0 International license, Servier Medical Art, Anatomy of the human body, cardiovascular system, heart).

In der Systole, der Phase in der das Blut aus dem linken Ventrikel in den Systemkreislauf gespeist wird, übersteigt der Druck im LV den Druck in der Aorta ascendens (Brandes et al., 2019). Durch diesen Druckgradienten erfolgt die Öffnung der Taschen der Aortenklappe und das Blut kann in den Körperkreislauf fließen. Zunächst fließt jedoch das ausgeworfene Blut

entlang des abfallenden Druckgradienten innerhalb der Gefäße. Durch die Elastizität der Aorta ascendens wird das Blut in die Peripherie sowie in die Herzkranzgefäße weitergleitet (Windkesselfunktion) (Davies et al., 2010). Übersteigt der Druck in der Aorta den Druck im linken Ventrikel (LV), schließen sich die Taschen der Aortenklappe (Diastole). Der linksventrikuläre Auswurf wird vor allem durch gerichtete Kontraktion des Myokards ermöglicht (Piazza et al., 2008), kann jedoch durch folgende Mechanismen gesteuert werden. Eine kurzfristige Anpassung an Belastungen kann beispielsweise durch die biochemische Ausschüttung von Neurohormonen (z.B. Angiotensin II und Endothelin I) zur Steigerung der Kontraktilität erfolgen (Lorell and Carabello, 2000). Der "Frank-Starling Mechanismus" ist ebenfalls eine physiologische Anpassung des Herzens an kurzfristige Schwankungen von Druck und Volumen des Herzens (Katz and Rolett, 2016). Je nach Belastung reguliert das Herz durch Steigerung von Vor- oder Nachlast das Herzzeitvolumen (Abb. 2). Bei einem erhöhten Auswurfwiderstand, verursacht durch einen erhöhten mittleren Aortendruck, muss das Myokard während der Anspannungsphase in der Systole einen höheren Druck aufbringen, um eine Öffnung der Taschenklappen herbeizuführen (Horwitz et al., 1972). Durch die erhöhte Kontraktionskraft des Myokards resultiert ein reduziertes Schlagvolumen (SV). Das enddiastolische Volumen nimmt zu. In der folgenden Kontraktion erhöht sich deshalb die Vorlast und das SV steigt wieder. Damit einhergehend nimmt das enddiastolische Volumen wieder ab. Da die Ejektionsfraktion (EF) durch die Division von Schlagvolumen (SV) und enddiastolischem Volumen (EDV) berechnet wird, ermöglicht der Frank-Starling Mechanismus somit eine Konstanthaltung der EF. Die Arbeit des Herzens wird in einem Druck-Volumen-Diagramm graphisch dargestellt (Arbeitsdiagramm). Während eines Herzzyklus werden die Veränderungen des Druckes und Volumens gegeneinander aufgetragen und die umspannte Fläche stellt die geleistete Arbeit des Herzens dar. Die Form des Arbeitsdiagrammes wird durch die Kurve der isovolumetrischen und isotonen Maxima sowie der abgeleiteten Kurve der Unterstützungsmaxima und der Ruhedehnungskurve bestimmt. In die Gruppe der Herzklappenerkrankungen gehörend ist die AS nach der KHK, arteriellen Hypertonie oder Herzinsuffizienz die häufigste aller kardiovaskulären Erkrankungen (Carità et al., 2016). Vielfältige Ursachen führen langfristig zu einer Verengung der Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) und können somit eine Stenose verursachen. Das Alter zählt zu einem der häufigsten prädispositionierenden Faktoren. Weitere Risikofaktoren sind: Männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen, Hypercholesterinämie und Klappenanomalien (bikuspide Klappen, insbesondere bei jüngeren Patienten) (Stewart et al., 1997). Die Stenose beeinträchtigt den systolischen

Blutfluss aus dem LV in die Aorta ascendens und lässt sich durch weiter unten beschriebene Mechanismen als chronisch progressive Erkrankung klassifizieren (Joseph et al., 2016).



Abb. 2: Kurve der Druck- und Volumenmaxima des Ventrikelmyokards zur Darstellung der Herzarbeit. Abhängig vom Ventrikelvolumen (ml) und dem Ventrikeldruck (mmHg) wird die Herzarbeit des Myokards dargestellt. Das Diagramm stellt die Herzarbeit in Abhängigkeit vom Ventrikelvolumen (ml) und dem Druck (mmHg) im Ventrikel zu jedem Zeitpunkt dar. Die Punkte A-D stellen die jeweiligen Zeitpunkte in der Systole und Diastole dar (A-B: Anspannungsphase (Systole); B-C: Austreibungsphase (Systole); C-D: Entspannungsphase (Diastole); D-E: Füllungsphase (Diastole)). Die Änderungen des Volumens und des Druckes werden in einem Herzzyklus gegeneinander aufgetragen. Die graue Fläche spiegelt die Herzarbeit wieder. Die Kurven der isotonen und isovolumetrischen Maxima geben die jeweiligen maximal möglichen Veränderungen bei gleichbleibendem Volumen und Druck an. Die Kurve der Unterstützungsmaxima wird aus der Kombination der isotonen und isovolumetrischen Maxima berechnet und stellt die möglichen Anpassungen des Herzens an eine Nach- bzw. Vorlast dar (z.B. B'). Durch die Ruhedehnungskurve wird die Dehnung des Ventrikelmyokards gespiegelt. Graphik bei zunehmender Füllung des Herzens Die wurde modifiziert nach: https://viamedici.thieme.de/lernmodule/physiologie/druck-volumen-veränderungen+während+des+herzzyklus (Behrends 2016). Behrends Duale Reihe Physiologie, Thieme. et al.. $^{\odot}$ et al., 2017.

iii. Epidemiologie

Die Aortenklappenstenose hat bei Patienten über 65 Jahren eine Prävalenz von mehr als 3% (Carità et al., 2016) (Herold, 2018). In Europa ist sie die häufigste Erkrankung der Herzklappen, gefolgt von der Mitralklappeninsuffizienz (Carità et al., 2016). Die Prävalenz bei Patienten zwischen 50 und 59 Jahren liegt bei 0,2 % der Bevölkerung (Carità et al., 2016) und geht vor allem bei einer bikuspiden Aortenklappe mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher. Mit 2-7% der Bevölkerung ist die degenerative Genese bei Patienten über 65 Jahren am häufigsten (Czarny and Resar, 2014) (Deutsche Gesellschaft für Kardiolgie-Herz- und Kreislaufforschung e.V. Positionspapier: Qualitaetskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI), 2014). Die AS zählt zu den am häufigsten operierten Klappenvitien al., 2017). (Baumgartner et

iv. Ätiologie

Es gibt angeborene und erworbene Ursachen der AS. Die verschiedenen Ursachen werden in Abb. 3 dargestellt. Zu den angeborenen Ursachen zählen beispielsweise die biksupid angelegten Aortenklappentaschen, eine Verengung des Klappenrings und eine Verdickung oder Verwachsung der Klappentaschen (funktionell bikuspide Klappe) (Maganti et al., 2010). Erworbene Ursachen der AS können degenerativer oder entzündlicher (Endokarditis) Genese sein. Die Entstehung der AS ist jedoch am häufigsten durch degenerative Prozesse verursacht (Maganti et al., 2010). Die degenerative Aortenklappenstenose bzw. Artherosklerose ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters (Stewart et al., 1997). Die Kalzifikation der wird verursacht durch Aortenklappe Endothelschäden, Entzündungsreaktionen, Neoangiogenese, Lipideinwanderung und Fibrosierung (Carità et al., 2016). Die progrediente Kalzifikation der Klappe führt letztendlich zur Verdickung des Klappenrings und somit zur Immobilität der Klappe.



Abb. 3: Ätiologie der Aortenklappenstenose in Europa. Das Diagramm zeigt den Anteil der Ursachen einer AS in Europa und wird in Prozentzahlen angegeben. 82% der AS entstehen durch degenerative Prozesse, 11% rheumatisch und bei 7% ist die Ursache kongenital (z.B. bikuspid angelegte Klappe) (Maganti et al., 2010).

v. Pathogenese

a) Valvuläre Pathogenese

Die Aortenklappentaschen bestehen aus Fasergewebe mit endothelialer Auskleidung (Piazza et al., 2008). Verschiedene Faktoren wie zum Beispiel steigendes Alter, lipidreiche Ernährung, mangelnde Bewegung und genetische Prädisposition fördern Endothelschäden und Einlagerungen von Lipiden sowie Cholesterin im Gewebe und führen zu atherosklerotischen Veränderungen (Stewart et al., 1997). Die Entstehung der Stenose beruht zunächst auf einer zunehmenden Kalzifikation und Fibrosierung der Aortentaschen. Der Kalzifikationsprozess ist progedient und schreitet von der Klappenbasis bis hin zu den Klappenrändern vor (Carità et al., 2016). Perivalvuläre Turbulenzen des Blutflusses fördern zudem die Einlagerung von Calcium in die Aortenwurzel. Vor allem auf der arteriellen Seite der Aortenklappentaschen kommt es durch erhöhten hämodynamischen Stress zu Einlagerungen (Carità et al., 2016). Eingeteilt wird die Stenose nach Auftreten der Ausflussbehinderung in valvulär, supra- und subvalvulär (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-und Kreislaufforschung e.V., PocketLeitlinien Herzklappenerkrankungen, 2014). So treten die seltenen subvalvulären Stenosen zum Beispiel bei einer Verdickung des Septums auf, die supravalvulären Stenosen im Rahmen einer Kalzium-Stoffwechselstörung (sog. Williams-Beuren-Syndrom). Die Verkalkung führt zur Steifheit und damit zur Immobilität der Klappe, die schlussendlich in einer Obstruktion endet.

b) Kardiale Adaption

Bei der AS ist die Klappenöffnungsfläche (KÖF) verringert. Eine Öffnungsfläche kleiner als 1,5 cm² führt zu einem relevanten Druckgradienten zwischen prästenotischem und poststenotischem Abschnitt. Grund dafür ist die kleinere Öffnung der Klappe im Vergleich zum gesunden Herzen, da in der Theorie der gleiche Blutfluss durch eine verringerte Öffnungsfläche gewährleistet werden muss (Carità et al., 2016) (Maganti et al., 2010). Nach dem Gesetz von LaPlace wird der Druck auf das Myokard gemessen durch $\frac{Druck \times Radius(r)}{2 \times Wanddicke(d)}$ (Lorell and Carabello, 2000). Das langanhaltende hämodynamische Ungleichgewicht kann durch den "Frank-Starling Mechanismus" allein nicht mehr kompensiert werden (Abb. 4). Bei Patienten mit schwerer AS besteht aufgrund der fortschreitenden der Klappenöffnungsfläche langsam Abnahme eine Strömungsbehinderung vom linken Ventrikel in die Aorta (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herzund Kreislaufforschung e.V., PocketLeitlinien Herzklappenerkrankungen, 2014) (Herold, 2018). Eine schwere symptomatische AS mit beeinträchtiger KÖF verursacht eine erhöhte Nachlast (erhöhter LVEDP). Nach dem Gesetz von LaPlace führt eine erhöhte Nachlast bzw. ein erhöhter transmuraler Druck zu einer erhöhten Wandspannung (Abb. 4) (Lorell and Carabello, 2000). Gegenregulatorisch hypertrophiert das Myokard, um das SV bzw. die LV-EF konstant zu halten. Die anhaltenden Veränderungen der Vorlast bzw. Nachlast führen somit zu langfristigen Adaptionen des Ventrikelmyokards um den erhöhten Wandstress zu kompensieren. Zunächst können die erhöhte Druckbelastung (LVEDP) und der erhöhte Wandstress zu einer konzentrischen Hypertrophie führen. Bei der konzentrischen Hypertrophie/Remodeling ist die myokardiale Masse des LV erhöht bei gleichbleibendem oder geringerem LVEDV. Das SV bleibt unverändert und damit einhergehend die LV-EF. In dem unten abgebildeten Diagramm wird der Pathomechanismus dargestellt. Der erhöhte Druckgradient zwischen Aorta und LV führt kompensatorisch zu einer parallelen Anordnung der Sarkomere, also zur Verdickung der Myozyten (Katz and Rolett, 2016) und somit zur konzentrischen Hypertrophie (Lorell and Carabello, 2000). Durch diesen Anpassungsmechanismus kann der Ventrikel einen höheren Druck aufbauen und eine konstante LV-EF gewährleisten, sodass das SV unverändert bleibt. Die konzentrische

intraventrikulären Septumdicke (IVS) einher. Die Versorgung der Myozyten nimmt aufgrund des chronisch erhöhten Druckgradienten langfristig ab. Eine Ursache der

Hypertrophie geht mit einer erhöhten Masse-Volumen-Relation sowie einer verdickten



konzentrischen Hypertrophie kann sowohl eine AS, als auch eine arterielle Hypertonie sein.

Abb. 4: Pathomechanismus der linksventrikulären Hypertrophie. Die Abbildung stellt den Pathomechanismus der LVH aufgrund von erhöhtem systolischen Wandstress dar. Dieser wird beispielsweise durch eine Aortenklappenstenose (AS) oder arterielle Hypertonie verursacht. Die Sarkomere ordnen sich als Reaktion auf den erhöhten Wandstress parallel an und führen so zu einer Verdickung der kardialen Myozyten und somit zur Zunahme der Wanddicke (LVH). Dieser kardiale Anpassungsmechanismus ermöglicht eine Steigerung der EF und des EDV. Ein kontinuierlicher Vorwärtsfluss wird geleistet. Durch die gesteigerte Masse-Volumen-Relation nimmt der systolische Wandstress letztendlich ab. (modifiziert nach Katz and Rolett, 2016).

Das kompensierte Stadium kann bei langfristiger Erhöhung des Druckgradienten (LVEDP) in das dekompensierte Stadium übergehen, der exzentrischen Hypertrophie. Durch den geringeren Blutfluss bei einer KÖF < 1cm² entsteht eine Perfussionsmissverhältnis (Delgado et al., 2009) (Mahmod et al., 2014). Eine langanhaltende, unbehandelte LVH führt aufgrund der koronaren Minderversorgung zur Degeneration der Myozyten sowie zur Apoptose und myokardialen Fibrose (MF) einzelner Myozyten (Fairbairn et al., 2013). Somit entstehen insbesondere bei LVH sogenannte ischämische Areale, die durch eine erhöhte Kollagensynthese in diesen Bereichen umgebaut werden. Prädilektionsstellen dieser ischämischen Areale bei LVH sind zum Beispiel die Ansatzstellen der Papillarmuskeln im LV. Durch die ischämischen Areale nimmt die Wandspannung des Myokards ab und der Ventrikel dilatiert aufgrund der abnehmenden Masse-Volumen-Relation (Dekompensation des Myokards) (Morganroth et al., 1975). Bei der exzentrischen Hypertrophie verlängern sich die Myozyten durch die Serienschaltung der Sarkomere, woraus eine Dilatation des Ventrikels resultiert. Eine Myokarddysfunktion resultiert zusätzlich aufgrund des eingeschränkten Koronarflusses (Mahmod et al., 2014). Die vorliegende exzentrische Hypertrophie ist gekennzeichnet durch ein erhöhtes LVEDV und ein abnehmendes SV aufgrund des insuffizienten Zusammenspiels der Myozyten (Fairbairn et al., 2013) (Mihl et al., 2008). Da die LV-EF durch die Division des SV durch das LVEDV berechnet wird, sinkt die LV-EF bei Patienten mit exzentrischer Hypertrophie (Cribier et al., 2004a) (Bochenek et al., 2015) (Poulin et al., 2014). Langfristig kann eine AS bei exzentrischer Hypertrophie durch den erhöhten linksventrikulären end-diastolischen Druck (LVEDP) und LVEDV zur Belastung und letztendlich zu einer sekundären Insuffizienz der Mitralklappe (MI) führen (Utsunomiya et al., 2017). Deshalb kann bei einer schweren AS gleichzeitig eine Mitralklappeninsuffizienz vorliegen und zu einem weiteren hämodynamischen Ungleichgewicht führen. Die Volumenbelastung bei exzentrischer Hypertrophie kann aber ebenso in einer Insuffizienz der Aortenklappe (AI) münden, sodass viele Patienten neben der AS auch einen gewissen Anteil AI aufweisen (Herold, 2018). AI und MI wiederum erhöhen die Volumenbelastung des LV.

vi. Symptome

Die AS kann sich lange Zeit asymptomatisch präsentieren. Abhängig vom Schweregrad, der körperlichen Verfassung und der vorhandenen Risikofaktoren können Symptome in verschiedenen Stadien der AS auftreten (Herold, 2018). Es gibt Patienten mit schwerer AS, die lange asymptomatisch bleiben, z.B. bei Immobilität, wohingegen Patienten mit moderater AS bereits früher Symptome entwickeln können (Bonow et al., 1998). Bei Belastung kann Dyspnoe, Angina pectoris oder eine Schwindelsymptomatik mit Synkopen auftreten (Baumgartner et al., 2017). Die Schwindelsymptomatik beruht auf einer Minderdurchblutung des Gehirns durch das verringerte SV. Unter Belastung stellen sich die peripheren Gefäße weit, der Blutdruck sinkt und Synkopen können auftreten, da das SV als Autoregulation aufgrund der Stenose nicht gesteigert werden kann. Durch die Hypertrophie des Herzens steigt der Sauerstoffbedarf des Herzmuskels. Die zunehmende Wanddicke geht mit einer Minderversorgung der Kardiomyozyten einher, da die Relation von Koronarversorgung zu Myokard abnimmt. Wie oben bereits beschrieben, können hier ischämische Areale entstehen und unter Belastung zu einer Angina-Pectoris Symptomatik führen. Eine schwere AS kann zudem zu Arrhythmien, wie zum Beispiel Vorhofflimmern oder zu ventrikulären

Tachykardien führen (Wolfe et al., 1993) (McLenachan and Dargie, 1990). Eine langanhaltende, unbehandelte LVH bei AS kann zudem nach oben beschriebenen Herzinsuffizienz resultieren. Zu Mechanismen in einer den Symptomen einer Herzinsuffizienz gehören: Knöchel-Ödeme, Gewichtszunahme, Nykturie, Dyspnoe und Müdigkeit (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-, und Kreislaufforschung e.V. PocketGuidelines Herzinsuffizienz, 2017). Der Schweregrad der Herzinsuffizienz und die symptomatischen Beeinträchtigungen für den Patienten werden anhand der New York Heart Association Klassifikation (NYHA) eingeteilt (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-, und Kreislaufforschung e.V. PocketGuidelines Herzinsuffizienz, 2017). Die Einteilung in die verschiedenen Klassen ist in der untenstehenden Abbildung zu sehen (Tabelle 1).

NYHA-Klasse	Symptome		
Ι	Keine Einschränkungen bei körperlicher Aktivität		
п	Leichte Einschränkungen bei körperlicher Aktivität wie Müdigkeit, Dyspnoe und Palpitationen		
III	Bereits bei geringer körperlicher Aktivität deutliche Einschränkungen (Müdigkeit, Dyspnoe, Palpitationen)		
IV	Symptome auch unter Ruhebedingungen		

Tabelle 1: Symptomatische Einteilung der Herzinsuffizienz nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA). Die 4 NYHA Stadien werden verschiedenen Symptomen zugeordnet. Stadium I und II führen zu keiner-/ einer leichten Beeinträchtigung bei körperlicher Aktivität. Im dritten Stadium zeigen sich bereits deutliche Einschränkungen bei geringer körperlicher Arbeit und im Stadium IV sogar in Ruhe (Modifiziert nach (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-, und Kreislaufforschung e.V. PocketGuidelines Herzinsuffizienz, 2017).

vii. Diagnostik

a) Klinik

Eine AS präsentiert sich in der Diagnostik vielfältig. Bei der körperlichen Untersuchung fällt ein Karotispuls mit schmaler Amplitude und spätem Anstieg auf (Herold, 2018). Nimmt das Schlagvolumen ab, sind Blutdruck und Blutdruckamplitude vermindert. Im 2. Interkostalraum (ICR) rechts parasternal ist die Aortenklappe auskultierbar. Ein rauhes, spindelförmiges Holo-Systolikum ist bei der Erkrankung auskultierbar, welches bis in die Karotiden ausstrahlen kann. Zudem ist der Aortenklappenschlusston bei signifkanter Stenose abgeschwächt und kann sogar gespalten auskultierbar sein (Herold, 2018). Im Elektrokardiogramm (EKG) können sich bei schwerer AS Zeichen eine LV-Hypertrophie zeigen. Diese kann sich möglicherweise durch einen positiven Sokolow Lyon Index, ventrikuläre Extrasystolen, einen Linksschenkelblock, einen überdrehten Linkstyp oder eine Repolarisationsstörungen präsentieren (Abdin, 1958) (Herold, 2018).

b) Echokardiographie (TTE/TEE)

Der Goldstandard der Diagnosesicherung erfolgt zunächst mittels Transthorakaler Echokardiographie (TTE) (Baumgartner et al., 2017). Hier erfolgt die Beurteilung der KÖF, der Funktion und Dimension des Herzens. Auch der Grad der Klappenkalzifikation wird beurteilt und diagnostiziert. Zusätzliche Klappenerkrankungen können entdeckt werden, sowie weitere Pathologien der Aorta (Baumgartner et al., 2017). Die Doppler-Echokardiographie wird bevorzugt, um den Schweregrad der AS, insbesondere die Druckgradienten (mittlerer, mean und peak-to-peak), festzustellen. Bei der AS ist die auf Höhe Flussgeschwindigkeit der Aortenklappe beschleunigt. Die Aortenklappenöffnungsfläche wird durch die Kontinuitätsgleichung der Strömungslehre berechnet ("Gorlin-Formel") (Herold, 2018). Der Grad der KÖF sollte in Kombination mit der Flussgeschwindigkeit, dem mittleren Druckgradienten (mean Gradient), der ventrikulären Funktion, Größe und Dicke der Wand und dem Blutdruck beurteilt werden (Baumgartner et al., 2017). Eine gesunde Aortenklappe besitzt eine Öffnungsfläche von 2-4 cm² (Brandes et al., 2019) (Herold, 2018). Eine milde AS wird definiert als eine Aortenklappenöffnungsfläche weniger als 1,5 cm², moderat als eine Fläche zwischen 1,0 und 1,5 cm² (Bonow et al., 1998) (Herold, 2018). Die schwere Aortenstenose ist gemäß Leitlinien der European society of *cardiology* definiert als: Eine Aortenklappenöffnungsfläche <0,75-1,0 cm² eine maximale Aortenklappengeschwindigkeit >4m/s oder ein mittlerer Druckgradient > 40 mmHg bei

normaler LV-EF (Baumgartner et al., 2017) (Tabelle 2). Einen besonderen Stellenwert nimmt die *"low flow, low gradient"* AS mit reduzierter LV-EF <50% Stenose ein (SV \leq 35 ml/m²). Diese erschwert die Zuordnung in moderate bzw. schwere AS und deren Interpretation. Ein geringer Fluss bzw. ein geringer Druck können Ursache einer systolischen und diastolischen Dysfunktion bei nicht-valvulärer Ursache sein und bei moderater und schwerer AS auftreten. Alle Patienten erhalten vor dem minimalinvasiven Aortenklappenersatz eine transösophageale Echokardiographie (TEE), um mögliche Thromben an der Aortenklappe auszuschließen sowie die Strömungsgeschwindigkeit über der Aortenklappe zu messen.

Einteilung AS	KÖF (cm ²)	Vmax (m/s)	ΔP mean (mmHg)
Milde AS	>1,5	2,0-2,9	< 20
Moderate AS	1,0-1,5	3,0-3,9	20 - 39
Schwere AS	<0,75-1,0	> 4,0	> 40

Tabelle 2: Einteilung der Aortenklappenstenose in mild, moderat und schwer. Die Tabelle stellt die Unterteilung der Aortenklappenstenose in drei Schweregrade dar: mild, moderat und schwer (links) modifiziert nach den *ESC Guidelines*. Die Unterteilung erfolgt anhand der Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF in cm²), der Strömungsgeschwindigkeit über der Aortenklappe (Vmax in m/s) und dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe (ΔP mean mmHg). Diese Graphik wurde modifiziert nach: (Baumgartner et al., 2017) (*Herold, 2018*).

c) Herzkatheteruntersuchung und CT

Durch eine retrograde Herzkatheteruntersuchung können insbesondere vor TAVR der LVEDP, der Lungenkapillaren-Verschlussdruck (*pulmonary capillary wedge pressure;* PCWP) und arterielle Blutdruck invasiv gemessen werden. Zugleich kann eine begleitende KHK und der Schweregrad der AS diagnostiziert werden (Baumgartner et al., 2017). Mittels Computertomographie (CT) wird vor dem TAVR-Verfahren die Dimension und Geometrie der Aortenwurzel sowie der Aorta ascendens gemessen, um die Größe der Prothese zu berechnen und den für die Platzierung der Klappe wichtigen Abgang der Koronararterien zu bestimmen (Baumgartner et al., 2017).

d) Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR)

Durch wichtige Vorteile wie z.B. dem strahlungsfreien Untersuchungsvorgang, der Reproduzierbarkeit, der hohen räumlichen Auflösung und dem guten Gewebskontrast hat sich die CMR als wichtiger Bestandteil der heutigen kardiovaskulären Diagnostik etabliert (von Knobelsdorff-Brenkenhoff and Schulz-Menger, 2016). Für die AS ist die CMR noch keine Routinediagnostik, kann jedoch bei ungenügendem Schallfenster in der Echokardiographie und zum Ausschluss weiterer Komorbiditäten hinzugezogen werden. Zusätzlich können hier weitere Prognosefaktoren, z.B. MF, untersucht werden. Bei der AS stellen sich die verdickten Klappen durch die Kalkauflagerungen mit eingeschränkter Taschenseparation in den verschiedenen Ebenen hypointens dar (Baumgartner et al., 2009). Einer der häufig verwendeten Parameter, AS zu diagnostizieren, ist um eine die effektive Klappenöffnungsfläche (KÖF) (Garcia et al., 2012). Die Klappenöffnungsfläche kann sowohl mittels Flussgeschwindigkeiten in der Stenose indirekt quantifiziert werden oder direkt durch visuelle Darstellung detektiert werden (Kadem et al., 2005). Bei der CMR können beide Verfahren angewendet und somit die AS klassifiziert werden (Maganti et al., 2010). Die KÖF wird hierbei in einer bewegten Sequenz (Cine-Sequenz) in Aufsicht dargestellt und gemessen. Die Flussgeschwindigkeit wird über eine Phasenkontrastsequenz (Q-Flow) berechnet und kann mit Hilfe der modifizierten "Bernoulli Gleichung" in einen Druckgradienten konvertiert durch schwere AS verursachte LVH kann ebenfalls werden. Die durch die Magnetresonanztomographie dargestellt und quantifiziert werden (Uretsky et al., 2010). Um das linksventrikuläre Volumen oder die EF zu detektieren, ist die CMR als non-invasive Diagnostik der Echokardiographie aufgrund der Reproduzierbarkeit überlegen (Grothues et al., 2002). Im Vergleich zur TTE birgt die CMR einige Vorteile in der Darstellung des globalen Remodeling. Dazu zählen deutliche, dreidimensionale Darstellungen des Volumens, der Funktion und Masse des LV (Uretsky et al., 2010). Neben der kardialen Masse, der globalen sowie lokalen Funktion kann auch eine systolische und diastolische Strain-Analyse mittels Feature Tracking (FTA) durchgeführt werden. Mittels Applikation eines Gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (KM) können ischämische und fibröse Areale im Myokard dargestellt werden (Schwitter et al., 1997). In den fibrotischen Arealen reichert sich das KM stärker an und weist nach ca. 10-20 min die höchste Signalintensität auf. Die Anreicherung (Enhancement) ist im Vergleich zum gesunden Myokard erhöht (Schwitter et al., 1997). Das Late Gadolinium Enhancement (LGE) hat vor allem Einfluss auf die Prognose der AS sowie das weitere therapeutische Verfahren der AS. Die CMR kann jedoch auch myokardiale Gewebecharakteristiken ohne Kontrastmittel darstellen (Bönner et al., 2015). T1-Werte sind

besonders sensitiv für diffuse Fibrose und T2-Werte können einen erhöhten myokardialen Wassergehalt darstellen (Messroghli et al., 2011) (van Heeswijk et al., 2012). Der klinische Stellenwert der T2-Werte konnte bereits bei Myokarditis, HCM und akutem Myokardinfarkt gezeigt werden (Bönner et al., 2015) (Park et al., 2015) (Amano et al., 2017) (Spieker et al., 2017). Dabei verändern pathologische Zustände, wie z.B. der Zelltod, eine Fibrose oder ein interstitielles Ödem die lokalen T1-, bzw. T2-Relaxationszeiten.

– Physikalischer Hintergrund:

Die Atomkerne drehen sich entlang der Längsachse mit einer spezifischen Frequenz (Lamorfrequenz), welche abhängig von der Art des Atomkerns ist (Ridgway, 2010) (Biglands et al., 2012). Dabei dreht sich der Atomkern bei dieser sogenannten "Präzessionsbewegung" in Richtung des angelegten Magnetfeldes (Schild, 2005). Die Lamorfreqzenz berechnet sich wie folgt:

$$\omega_0 = Y \times B_O$$

 $\omega_{0:}$ Lamorfrequenz in MHz

y: gyromagnetische Konstante (charakteristisch für jedes Element)

Bo: Stärke des Magnetfeldes in Tesla

Abb. 5 zeigt die Kernspinresonanz und das Verhalten der Atomkerne im Magnetfeld. Um ein Bild in der CMR zu generieren werden die Ladung, die Masse und der Eigendrehimpuls (*Spin*) des Atomkerns genutzt (Schild, 2005). Abb. 6 veranschaulicht ebenfalls, dass sich in einem von außen angelegtem Magnetfeld der *Spin* der Atomkerne im Mittel entlang der z-Achse ausrichtet (Längsmagnetisierung oder Longitudinalmagnetisierung) (Ridgway, 2010) (Biglands et al., 2012). Bei der Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses angepasst an die Lamorfrequenz des Atomkerns, werden die Protonen in ihrer Phase synchronisiert und auf ein höheres Energieniveau angehoben (Schild, 2005) (Abb. 5). Dabei richtet sich ein Teil der Atomkerne entlang der Richtung des externen Magnetfeldes aus (parallel) und ein anderer Teil in die entgegengesetzte Richtung (antiparallel) (Abb. 5).



Abb. 5. Kernspin und Längsmagnetisierung der Atomkerne. Ist das Magnetfeld ausgeschaltet (links),liegen die Atomkerne ungeordnet im Raum vor. Sobald das Magnetfeld angeschaltet wird, richten sich dieAtomkerne parallel und antiparallel aus (rechts)(Schild, 2005).

In Abb. 6 richten sich die Protonen im Magnetfeld zunächst parallel um die z-Achse aus. Nach Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses richten sich einige Protonen antiparallele aus und die longitudinale Magnetisierung nimmt ab (Abb. 6). Durch die Synchronisation der Protonen neutralisieren sich deren magnetische Momente nicht mehr und es entsteht ein neuer Vektor, der sich um 90 ° gedreht in der XY-Ebene befindet (Transversalmagnetisierung) (Abb. (Ridgway, 2010) (Biglands et al., 2012). Nach Abschalten des 6) Hochfrequenzimpulses nimmt die Transversalmagnetisierung durch die erneute energetisch günstigere Dephasierung der Protonen ab und de Longitudinalmagnetisierung baut sich wieder auf (Schild, 2005). Die Protonen geben dabei Energie ab, welche messbar ist und für die Bildgebung genutzt wird. Die Zeitdauer, welche nötig ist bis eine gewisse Anzahl der Atomkerne in ihre initiale Position zurück "präzediert", wird Relaxationszeit genannt (Abb. 6) (Schild, 2005). Die Geschwindigkeit der Dephasierung ist abhängig von externen und lokalen Magnetfeldinhomogenitäten (Ridgway, 2010) (Biglands et al., 2012).



Abb. 6: Auswirkungen der Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses mit der charakteristischen Lamorfrequenz. Die Protonen drehen sich im Magnetfeld parallel um die z-Achse (links). Wird ein Hochfrequenzimpuls eingespielt, so richten sich die Protonen neu aus und geraten in Phase. Daraus resultiert die Drehung des Gesamtvektors um 90°. Die Atomkerne präzidieren nun in der XY-Ebene (rechts). Diese Graphik wurde modifiziert nach (Schild, 2005).

- T1- und T2-Karten:

Die T1-Relaxation beschreibt den Wiederaufbau der Longitdinalmagnetisierung nach der Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses in Richtung des Magnetfeldes in einen energetisch günstigeren Zustand (Abb. 6) (Ridgway, 2010) (Biglands et al., 2012). Die T1-Relaxation entspricht der Zeitdauer, in der 63% der Longitudinalmagnetisierung wiedererlangt ist (z-Achse) (Schild, 2005). Der Verlust der transversalen Magnetisierung entspricht der T2-Relaxation und gibt die Dauer an, in der die Transversalmagnetisierung wieder auf 37% des Ausgangswertes zurückfällt (Schild, 2005). Mit Hilfe einer Empfängerspule werden die Signale detektiert und mathematisch verrechnet (Fourier-Transformation) (Ridgway, 2010) (Biglands et al., 2012). Durch diese Verrechnung werden die Bilder rekonstruiert. Durch die Anpassung der Zeit bis zum nächsten Hochfrequenzimpuls (Repetitionszeit) und der Echozeit (Zeit von der Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses bis zum Echo) können bestimmte Eigenschaften der Gewebezusammensetzung besser dargestellt werden (Schild, 2005). Die Energieabgaben der Protonen erfolgen anhand der unterschiedlichen physikalischen und biochemischen Zusammensetzungen der Gewebe (Wasser, Fett und der Wechselwirkung der Protonen) (Conrad et al., 1995) (Schild, 2005). Ein hoher Wassergehalt neutralisiert Inhomogenitäten im lokalen Magnetfeld und führt folglich zu einer Abnahme der Ungleichmäßigkeiten im Magnetfeld. Die Protonen verweilen länger in der energiereicheren

Phase und die T2-Zeitkonstante nimmt zu (Higgins et al., 1983). Die T2-Zeit korreliert unmittelbar mit dem Wassergehalt des untersuchten Myokardgewebes (Higgins et al., 1983). Der Wassergehalt bestitzt sowohl intrazellulär, als auch extrazellulär einen Einfluss auf die T2-Zeit. Bei einem Infarkt entsteht aufgrund des ischämischen Areals ein Zellmembranschaden (Park et al., 2015). Die ischämischen Zellen verlieren ihre Fähigkeit, den osmotischen Gradienten aufrecht zu erhalten und beginnen anzuschwellen (Treibel et al., 2018). Das auf der Ischämie beruhende Ödem entsteht intrazellulär (Treibel et al., 2018). Im Gegensatz dazu entstehen entzündlich bedingte Ödeme bedingt durch eine gesteigerte Permeabilität im Rahmen der Inflammation extrazellulär (Garcia-Dorado et al., 2012). Der intra- oder extrazellulär vermehrte Wassergehalt beeinflusst auf diese Weise die T2-Zeiten (Higgins et al., 1983). Die Messung der T2-Werte ermöglicht die sensitive Berechnung des Wassergehaltes des spezifischen Gewebes. Durch die Nutzung des gewebseigenen Kontrastes wird kein Kontrastmittel benötigt (Bönner et al., 2015). Vorherige Studien nutzten bereits unterschiedliche T2-Karten und Sequenzen an gesunden Probanden um die die Technik zu evaluieren (Thavendiranathan et al., 2012) (Wassmuth et al., 2013). Dabei zeigten sich Altersund Geschlechtsunterschiede bei den T2-Zeiten (Bönner et al., 2015). Unterschiede der T2-Zeiten wurden ebenso bei Myokarditis, HCM, Tako Tsubo-Kardiomyopathie, akutem Myokardinfarkt und bei herztransplantierten Patienten nachgewiesen (Bönner et al., 2016) (Park et al., 2015) (Thavendiranathan et al., 2012) (Spieker et al., 2017). Bezüglich der LVH bei AS haben einige Studien eine gute Korrelation von diffuser myokardialer Fibrose mit T1-Zeiten aufgewiesen. Dabei wurde die Histologie mit myokardialen T1-Werte verglichen (Kockova et al., 2016). In welchem Grad myokardiale T2-Werte in Kombination mit FT LVH bei AS darstellt und wie sich diese Werte nach TAVR verhalten ist nicht bekannt.

- Feature Tracking Analyse und Strain-Werte:

Strain ist ein dimensionales Messinstrument der Veränderungen der Herzmuskelform und beschreibt die komplexe Deformation des Herzmuskels in verschiedenen Ebenen (Abduch et al., 2014). Der *Strain*-Wert kann neben der LV-EF als weiteres Surrogat für die systolische und diastolische Funktion des Herzens gesehen werden und unterscheidet sich in männlichen und weiblichen Probanden sowie im Alter (Bönner et al., 2015). Der reine *Strain* ist definiert als der Quotient der ursprünglichen Länge des Gewebes und der Länge des Gewebes zu einem bestimmten Zeitpunkt. *Strain Rate* pro Zeiteinheit (SRe) wird in s⁻¹ angegeben und ist definiert als die Geschwindigkeit, in der sich die Länge des Gewebes ändert, also als die 1. Ableitung des *Strains*. Hier wird die diastolische Kapazität des

Myokards beschrieben. Durch die komplexe Bewegung des Herzens wird die myokardiale Deformation mit verschiedenen Richtungsvektoren angegeben: longitudinale Bewegung, radiale Verdickung und zirkumferentielle Rotation (Abduch et al., 2014). Strain und SRe können sowohl echokardiographisch (Gewebedoppler- und Speckle-Tracking-Verfahren), als auch mittels CMR (Feature Tracking Verfahren) berechnet und beurteilt werden. Hierbei unterscheiden sich die einzelnen Methoden jedoch in ihrer Akquisition. In den letzten Jahren hat sich die Methode des FTA zur Beurteilung der kontraktilen Dysfunktion mit myokardialer Bildgebung etabliert. Dadurch ist es möglich, Pathologien aufzudecken und prognostische Aussagen zu treffen (Cho et al., 2009) (Sveälv et al., 2008). Die Feature Tracking Analyse beruht auf einer Bewegungsanalyse der Wand des Herzmuskels. Basierend auf Cine-Bildern (steady-state free precession imaging; SSFP) des CMR wird die kardiale Funktion analysiert und kann so zum Beispiel auch Aufschluss über den globalen longitudinalen Strain und die diastolische zirkumferentielle Strain-Rate (SRe) geben. Die Analyse der Strain Werte kann nicht nur für den LV, sondern auch für den rechten Ventrikel (RV) und linken Vorhof (LA) erfolgen (Buss et al., 2013). Der Feature Tracking Algorithmus wurde entwickelt von 2D CPA MR [©] TomTec Imaging Systems GmbH und beruht auf einer zweidimensionalen, nicht-invasiven Analyse des Myokards. Zusätzliche, zeitaufwändige Scans und Sequenzen sind nicht notwendig (Schuster et al., 2013). Bei der AS konnte bereits in vorherigen echokardiographischen Studien gezeigt werden, dass Kontraktilitätsstörungen vorliegen und die Reduktion der Strain und SRe den hämodynamischen Parametern vorangeht (Cramariuc et al., 2010) (Poulsen et al., 2007). In früheren Studien war der globale longitudinale Strain als Maß für die systolische Funktion der LV-EF vor allem bei HCM-Patienten in der Prädiktion einer Funktionsverbesserung 2014) sensitiver (Kalam et al., überlegen bzw. (Kempny et al., 2013).

viii. Therapie

a) Operativ

Die Therapie der asymptomatischen AS mit normwertiger LV-EF ohne Risikofaktoren und hohem Interventionsrisiko beruht auf einem konservativen Prozedere mit halbjährlichen Kontrollen (Abb. 7) (Baumgartner et al., 2017). Die Indikationen für eine Endokarditis-Prophylaxe, wie zum Beispiel bei zahnärztlichen Eingriffen im Mund- und Rachenbereich, haben sich im Laufe der letzten Jahre stetig geändert. Thornhill et al., 2017 beschreiben die Notwendigkeit der Endokarditis-Prophylaxe lediglich bei Hochrisikopatienten. Der Laborparameter natriuretisches Peptid BNP (proBNP) ist das Vorläuferpeptid des von den kardialen Myozyten produzierten Hormons BNP (Cowie and Mendez, 2002). Es wird bei Dehnung des Ventrikelmyokards sezerniert und gilt als kardialer Marker für eine Herzinsuffizienz. ProBNP kann ein symptomfreies Intervall und die Prognose bei milder und moderater AS vorhersagen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-, und Kreislaufforschung e.V. PocketGuidelines Herzinsuffizienz, 2017). Patienten mit leichter AS können körperlichen Aktivitäten uneingeschränkt nachgehen. Bei einer mittelschweren AS sollten Patienten schwere Belastungen meiden und sich jährlichen Belastungstests mittels Spirometrie unterziehen. Falls eine Herzinsuffizienz bei den Patienten besteht, kann diese medikamentös nach der aktuellen Herzinsuffizienzleitlinie behandelt werden (Abb. 7) (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-, und Kreislaufforschung e.V. PocketGuidelines Herzinsuffizienz, 2017). Bei ACE-Hemmern ist in Studien ein benefizieller Effekt auf die Progression der AS belegt. Ebenso sollte bei Patienten mit AS eine koexistierende arterielle Hypertonie medikamentös behandelt werden (Baumgartner et al., 2017). Statine werden nicht speziell für die AS empfohlen, sind jedoch weiterhin bei Therapie der Risikofaktoren zu beachten (Rossebø et al., 2008). Eine medikamentöse Therapie kann jedoch die Progression der AS langfristig nicht aufhalten (Baumgartner et al., 2017).



Abb. 7: Vereinfachtes schematisches Vorgehen bei den Therapieentscheidungen der schweren AS. Im Diagramm wird das vereinfachte Vorgehen zur Therapieentscheidung bei der schweren AS dargestellt. Bestehen keine Symptome und eine LV-EF<50%, wird ein operatives Vorgehen empfohlen. Bei einer schweren, nicht symptomatischen AS mit initial normaler LV-EF werden weitere Untersuchungen (z.B. Spirometrie) und eine Reevulation nach 6 Monaten empfohlen. Bei Auftreten von Symptomen wird eine medikamentöse Therapie empfohlen. Bestehen jedoch Komorbiditäten und ein niedriges Operationsrisiko, sollte eine operativer Aortenklappenersatz erfolgen. Ist das Risiko erhöht (LogEuro Score≥10%), wird das minimalinvasive Verfahren (TAVR) nach Leitlinien empfohlen. Das Schema wurde nach den Leitlinien modifiziert (Baumgartner et al., 2017).

Asymptomatische Patienten sollten sich bei Symptomentwicklung beim Arzt vorstellen und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterzogen werden. Das Untersuchungsintervall hängt von der Schwere der AS und dem Auftreten von Symptomen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-und Kreislaufforschung e.V., ab PocketLeitlinien Herzklappenerkrankungen, 2014). Bei hoher Lebenserwartung und komorbiditätsarmen Patienten (Log.EuroScore <10%) ist der operative Aortenklappenersatz der Goldstandard in Deutschland (<75 Jahre) (Baumgartner et al., 2017). Bei Verdacht auf Endokarditis wird ebenfalls der operative Aortenklappenersatz favorisiert (Baumgartner et al., 2017). Zu den Operationsindikationen (Tabelle 3) zählen eine schwere symptomatische Aortenklappenstenose und eine schwere asymptomatische AS mit Einschränkung der LV-EF (Baumgartner et al., 2017). Solange der mittlere Gradient über 40 mmHg liegt, gibt es keine untere Grenze der LV-EF, die gegen eine Operation sprechen würde (Baumgartner et al., 2017). Bei Patienten mit einer schweren AS und einem mittleren Druckgradienten unter 40 mmHg, ist die Indikation für eine Operation schwieriger zu stellen (Baumgartner et al., 2017). Die klinische Symptomatik, Begleiterkrankungen, das Alter, der Grad der Kalzifizierung der Klappe, die Schwere der KHK oder weiteren Komorbiditäten und die Möglichkeit der Revaskularisierung müssen dabei berücksichtig werden (Baumgartner et al., 2017). Beim operativen Klappenersatz wird mittels offener Thorakotomie die Aortenklappe durch eine biologische oder mechanische Herzklappe ersetzt.

Indikationen für den operativen Aortenklappenersatz:

- Alter < 75 Jahren
- Log.EuroScore < 10%
- Verdacht auf Endokarditis
- Schwere KHK mit Notwendigkeit eines CABG, Mitraklappenerkrankung, Aneurysmen in der Aorta und Thromben in Aorta oder LV
- Schwere pulmonale Hypertonie (> 60 mmHg), unerklärlich hohe BNP-Werte (bezogen auf Alter und Geschlecht)
- Symptomatische Patienten mit schwerer AS (Vmax > 5,5 m/s)
- Asymptomatische, schwere AS mit LV-EF <50%
- Asymptomatische, schwere AS mit verkalkter Aortenklappe und schneller hämodynamischer Progression (Zunahme der Vmax >0,3 m/s pro Jahr)
- Asymptomatische, schwere AS mit auffälligem Belastungstest (Symptome treten auf bei niedriger Belastung auf)
- Asymptomatische, schwere AS mit auffälligem Belastungstest jedoch keinen Symptomen (z.B. ST-Streckenveränderungen, ventrikuläre Rhythmusstörungen im EKG)
- Nachweis ventrikulärer Tachykardien
- Abfall des Blutdruckes unter Belastung
- Keine Zugangsmöglichkeiten für TAVR

Tabelle 3: Indikationen für einen operativen Aortenklappenersatz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Dabei ist jeder Unterpunkt eine Indikation zur Operation. Die Tabelle gibt 6 Indikationen für den operativen Aortenklappenersatz an. Symptomatische Patienten, Patienten mit einer LV-EF< 50% und rascher hämodynamischer Progression, pathologischem Belastungstest und VT haben eine Indikation zum operativen Klappenersatz (*Baumgartner et al., 2017*).

b) Kathetergeführte Aortenklappenimplantation (TAVR)

TAVR bedeutet "Transkatheter Aortenklappenimplantation" und ist im Gegensatz zu einem operativen Aortenklappenersatz ein minimal-invasiver Eingriff. Die Durchführung der TAVR erfolgt jedoch weiterhin nur in Zentren mit angebundener Herzchirugie (Baumgartner et al., 2017). Das Risiko eines konventionellen Aortenklappenersatzes kann mit Hilfe von Risikoscores bemessen werden (EuroScore, STS-Score) (Nilsson et al., 2004). Hier fließen unter anderem das Alter des Patienten und Komorbiditäten in die Berechnung ein. Die perioperative Mortalität wird von den Scores erfasst und der Patient bei einem Wert von 15-20% als Risikopatient eingestuft. Ein Team aus Kardiologen und Herzchirurgen evaluiert jeden Fall und entscheidet anhand individueller Patientenrisiken, ob das Verfahren durchführbar ist oder ob Kontraindikationen vorliegen. Primär sollte die Lebenserwartung der Patienten >1 Jahr und eine Besserung der Lebensqualität nach TAVR zu erwarten sein. Indiziert ist die kathetergeführte Aortenklappenimplantation bei Patienten mit schwerer, symptomatischer AS, die für eine operative Therapie nicht geeignet scheinen (Abb. 7) (Baumgartner et al., 2017). Auch bei Patienten mit moderater AS, die eigentlich für die konventionelle Operation geeignet sind, kann sich das Team der Spezialisten für TAVR aufgrund von anatomischen Verhältnissen oder individuellen Risiken der Patienten entscheiden (Baumgartner et al., 2017). Die DGK empfiehlt primär das TAVR-Verfahren bei Patienten \geq 75 Jahren mit hohem Operationsrisiko und Komorbiditäten (Log.EuroScore \geq 10%, Klasse 1b Evidenzgrad). Patienten mit niedrigem Operationsrisiko < 75 Jahre, welche nicht für einen operativen Klappenersatz geeignet sind, sollen nach den neuen Leitlinien ebenfalls einen minimalinvasiven Aortenklappenersatz erhalten (Baumgartner et al., 2017). Auch wenn der Patient das minimalinvasive Verfahren wünscht, sollte TAVR primär durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Kardiolgie- Herz- und Kreislaufforschung Positionspapier: e.V. Qualitaetskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI), 2014). Weitere Indikationen stellen eine Porzellanaorta und Wirbelsäulendeformitäten wie zum Beispiel Skoliose dar (Baumgartner et al., 2017). Bei dem minimal-invasiven Verfahren wird über die femorale Arterie oder den Apex des linken Ventrikels ein Katheter eingeführt und die kalzifizierte Aortenklappe durch eine bioprosthetische Klappe ersetzt (Cribier et al., 2006) (Grube et al., 2006) (Webb et al., 2006). Neue Zugangswege haben sich mit einem Zugang über die Arteria subclavia am Arm in Fällen von ungenügenden femoralen Zugangs eröffnet. Zunächst wird hier die kalzifizierte Klappe gesprengt und das Entfalten der neuen Klappe erfolgt auf Höhe der alten Klappe. Das Herzteam entscheidet anhand individueller Patientenrisiken und anatomischen Verhältnissen,

welcher Zugangsweg gewählt wird. Zurzeit gibt es zwei verschiedene Hersteller der Klappen, welche an der Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie verwendet werden: "Edwards Sapien" und "CoreValve". Der Unterschied besteht im Einsetzen der bioprosthetischen Klappe. Die Klappe des Herstellers "Edwards Sapien" ist eine ballon-expandierende und "CoreValve" eine selbstexpandierende Klappe (Deutsche Gesellschaft für Kardiolgie- Herz- und Kreislaufforschung e.V. Positionspapier: Qualitaetskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI), 2014). Zunächst liegen beide Klappensysteme in kollabierten Zustand vor. Nach Erreichen der Aortenklappenposition werden diese anschließend expandiert. In unserer Studie sind beide Herstellerprodukte verwendet worden. Komplikationen und Erfolge von TAVR-Verfahren werden generell im Follow-up 1,6 und 12 Monate nach der Implantation mit Hilfe der Valve Academic Research Consortium (VARC-2 Kriterien) beschrieben. Zu den postoperativen Komplikationen zählen: Schlaganfall (1-5%), Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation (7%) bei ballonexpandierter Klappe 40% und bei selbstexpandiertem Klappenersatz), vaskuläre Komplikationen (bis zu 20%) (Deutsche Gesellschaft für Kardiolgie- Herz- und Kreislaufforschung e.V. Positionspapier: Qualitaetskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI), 2014). Das Risiko des TAVR-Verfahrens gegenüber des operativen Klappenersatzes ist Teil verschiedener Studien (Cribier et al., 2004b) (Reardon et al., 2017) (Wendler et al., 2013). Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass TAVR im Vergleich zum operativen Klappenersatz eine nicht minderwertige Alternative in Bezug auf postoperative Risiken und kardiovaskuläre Parametermessungen, dem reversen *Remodeling*, ist (Baumgartner et al., 2017). Die neusten Studien von "Edwards Sapien" und "Medtronic Corevalve" befassen sich mit der Morbidität und Mortalität nach TAVR von Patienten mit schwerer AS und niedrigem bzw. mittelschwerem Risikoscore. Dabei zeigt sich bei der "Partner II Studie" eine Überlegenheit des "Edwards Sapien" Klappenersatzes gegenüber einer operativen Therapie bei der 1-Jahresmortalität, dem Risiko für einen Schlaganfall und bei der Rehospitalisierungsrate von Patienten mit initial mittlerem Risikoscore (Waksman, 2016). Waksman et al., 2018 konnten bei Patienten mit schwerer, symptomatischer AS und niedrigem Risikoscore keinen Todesfall 30 Tage nach TAVR verzeichnen. Des Weiteren zeigt sich bei dieser Studie kein Schlaganfall sowie keine Herzschrittmacherimplantation und eine kürzere Hospitalisierungsrate innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVR. Bei der "Evolut low risc Studie" von "Medtronic" zeigt sich mit "CoreValve" ein nicht unterlgenes Risiko für Schlaganfälle, Mortalität und Rehospitalisierung innerhalb von 2 Jahren nach TAVR für

Patienten mit initial niedrigem Risikoscore im Vergleich zum operativen Verfahren (Popma et al., 2019). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei den Studien zu Patienten mit initial mittelschweren Risikoscore (Leon et al., 2016). Studien über die langfristige Haltbarkeit der bioprosthetischen Klappen sind bislang nicht etabliert. Es ist jedoch nicht von einer kürzeren Haltbarkeit als bei operativen Eingriffen auszugehen (Baumgartner et al., 2017).

ix. Prognose

Eine schwere symptomatische AS ist unbehandelt mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko von ca. 20% assoziiert (Cheitlin et al., 1979) (Ross and Braunwald, 1968). In Herold, 2018 wird sogar eine 2-Jahresüberlebensrate mit < 50% bei unbehandelten, symptomatischen Patienten angegeben. Der plötzliche Herztod ist eine häufige Todesursache bei symptomatischen Patienten. Da die Erkrankung mit hohem Alter assoziiert ist, weisen die Patienten signifikant häufiger Komorbiditäten auf. Einige Studien konnten für unterschiedliche Subgruppen unterschiedliche Risiken vorhersagen. Vor allem hohes Alter, weibliches Geschlecht, viele Komorbiditäten (Pulmonale Hypertonie, KHK, vorheriger Klappenersatz oder Bypass, u.a.) und eine LV-EF<50% erhöht das Risiko für eine Operation deutlich (Sharony et al., 2003) (Baumgartner et al., 2017). Es zeigte sich bereits, dass TAVR bei schwerer, symptomatischer AS nach einem Jahr gleiche Überlebensraten wie der operative Klappenersatz aufzeigt (Smith et al., 2011). Andere Studien zeigen sogar eine Überlegenheit des TAVR-Verfahrens bei der 1-Jahres-Überlebensrate gegenüber des konventionellen Ersatzes bei Hochrisikopatienten (Waksman, 2016) (Adams et al., 2014) (Cribier et al., 2004b) (Grube et al., 2006). Die 30-Tage Mortalität von TAVR wurde in älteren Studien mit ca. 2-12% je nach Patientenkollektiv angegeben (Grube et al., 2006) (Walther et al., 2007) (Webb et al., 2006). Waksman et al., 2018 betonen jedoch in einer aktuellen Studie keinen Todesfall innerhalb von 30-Tagen nach TAVR. Zwischen den Jahren 2007 und 2014 ist die 1-Jahres-Mortalität nach TAVR um 63% gefallen (Mattke et al., 2019). Die Kontraindikationen für das TAVR-Verfahren sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Kontraindikationen für TAVR:

- Inadäquate Aortenanulusgröße (< 18 mm, >29 mm²)
- Aktive Endokarditits
- Thrombus im LV, in der Aorta ascendens oder im Aortenbogen
- Unzureichende Zugangsmöglichkeit durch Gefäße der Arteria subclavia oder transfemoral
- Lebenserwartung < 1Jahr
- Komorbiditäten oder allgemeiner Gesundheitszustand im hohen Alter, welche eine signifikante Besserung nach Intervention unwahrscheinlich machen

Tabelle 4: Anatomische und absolute Kontraindikationen für TAVR. Die Tabelle gibt die Kontraindikationen für das TAVR-Verfahren wieder. Dazu zählen eine inadäquate Aortenanulusgröße, eine aktive Endokarditis, ein linksventrikulärer Thrombus, bewegliche Thromben und eine unzureichende Zugangsmöglichkeit (Baumgartner et al., 2017).

x. Medical need

Frühere Studien zeigen, dass TAVR zu einer signifikanten Verbesserung der Gesundheit und der Lebensqualität bei den Patienten führt (Deutsche Gesellschaft für Kardiolgie-Herz- und Kreislaufforschung e.V. Positionspapier: Qualitaetskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI), 2014). Durch Besserung der Hämodynamik nach TAVR erfolgt zudem eine Reduktion der myokardialen Masse und des linksventrikulären Volumens. Der Mechanismus der funktionellen Besserung des Myokards wird auch als reverses Remodeling bezeichnet. Dies konnte bereits mit bildgebenden Studien nachgewiesen werden, die sowohl transthorakale Echokardiographie als auch kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) benutzen (Abduch et al., 2014) (Cribier et al., 2004a) (Kempny et al., 2013) (Uretsky et al., 2010). In diesen Studien lag der Fokus insbesondere auf der Analyse der myokardialen Funktion und Dimension nach TAVR, mit besonderem Augenmerk auf der myokardialen Masse. Allerdings liegen konkurrierende Ergebnisse verschiedener Studien bezüglich des Ausmaßes eines positiven linksventrukulären *Remodelings* nach TAVR vor. La Manna et al., 2013 stellen in ihrer Studie eine Reduktion der LVH 6 Monate nach TAVR fest. Zu einer Verbesserung der LV-EF oder LVEDV führte TAVR in diesem Studienkollektiv nicht. Andere Studien zeigen hingegen eine Steigerung der LV-EF und Besserung des LVEDV nach TAVR (Cribier et al., 2004a) (Bochenek et al., 2015). Das CMR als non-invasive Diagnostik mit
einer hohen Reproduzierbarkeit kann der Echokardiographie überlegen oder gleichgestellt sein, um das linksventrikuläre Volumen oder die Ejektionsfraktion zu quantifizieren (Grothues et al., 2002). Derzeitig gibt es funktionelle und dimensionelle Prognoseparameter für die Identifikation von Patienten mit schwerer AS und erhöhtem Wandstress mit einem möglichen Nutzen von TAVR. Des Weiteren zählen das LGE sowie T1-Karten zu den Prognoseparametern als Marker für diffuse Fibrose (Kockova et al., 2016) (Nadjiri et al., 2016)(Nagata et al., 2015). Diese Studien zeigen, dass Patienten ohne vorherige Fibrose oder Narbenlast stärker von TAVR profitieren (Dobson et al., 2016) (Weidemann et al., 2009). Zusätzlich zeigen Chin et al., 2017 ein gehäuftes Auftreten von kardialer Dekompensation bei schwerer AS mittels erhöhtem extrazellulären Volumen oder myokardialer Fibrose. Für die Erhebung LGE-basierter Bilder muss jedoch Kontrastmittel (KM) appliziert werden. Da Patienten mit schwerer, symptomatischer AS häufig durch Multimorbidität mit bestehender Niereninsuffizienz gekennzeichnet sind, stellt die KM-Gabe eine Kontraindikation bei diesen Patienten dar (Deutsche Gesellschaft für Kardiolgie- Herz- und Kreislaufforschung e.V. Positionspapier: Qualitaetskriterien zur Durchführung transvaskulären der Aortenklappenimplantation (TAVI), 2014). Bildgebungsbasierte, prognoserelevante Faktoren, welche die Mortalität und die Morbidität nach TAVR bemessen und die myokardiale Struktur nach TAVR nähergehend beurteilen sind bisher nicht in der CMR-Untersuchung aufgenommen worden. T2-Karten können als struktureller Parameter frühen myokardialen Schaden ohne KM aufweisen und die Identifikation des LV-Remodeling erleichtern (Abdel-Aty et al., 2009). Bereits bei Morbus Fabry oder Myokarditis konnte gezeigt werden, dass T2-Zeiten als dynamische Parameter prognoserelevante Aussagen treffen können (Spieker et al., 2017) (Messalli et al., 2012) (Nishii et al., 2014). Wie sich die T2 Zeiten jedoch im Rahmen einer hochgradigen AS mit LVH vor und nach TAVR (ventrikuläres Remodeling) verhalten ist bis jetzt noch nicht untersucht worden.

xi. Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Studie ist es, neben der kardialen Funktionsanalyse mittels LV-EF und *Strain* Parametern (*Feature Tracking*) sowie der myokardialen Masse, mit Hilfe von T2 Relaxationszeiten, die LVH in Patienten mit schwerer, symptomatischer AS strukturell zu charakterisieren und ihre Rolle im Rahmen der positiven kardialen Adaptionen 6 Monate nach TAVR zu untersuchen. Hierbei soll insbesondere auch auf einen zusätzlichen Nutzen dieser Parameter in der Prädiktion des kardialen *Remodelings* geachtet werden. Die quantitativen T2-Zeiten im Myokard alters- und geschlechtsgleicher Probanden dienen hier als Referenz. Ein Ziel ist die Unterscheidung zwischen gesundem und pathologischem Myokard in Kombination mit T2-Zeiten, GLS und SRe. Des Weiteren soll ein Ausblick für eine längere *Follow-up* Periode geschaffen werden (1 Jahr nach TAVR). Dieser Ausblick soll zeigen, wie sich die T2-Zeiten, der GLS, die SRe und funktionelle Parameter nach einem Jahr verhalten und womöglich eine längerfristige Beobachtung der Patienten rechtfertigen. Unsere Hypothesen lauten deshalb:

- 2. Initial hohe T2-Zeiten identifizieren Patienten, die am meisten von TAVR profitieren.
- Durch die Kombination von T2-Mapping, diastolischem *Strain*, linksventrikulären Funktionsparametern sowie der myokardialen Masse lassen sich Patienten identifizieren, die von TAVR profitieren.

II. Material und Methoden

i. Patientenkollektiv/ Probanden/ Datengrundlage

Diese Studie wurde im Einklang mit der "Deklaration von Helsinki" durchgeführt und von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Studiennummer 4307 und 4080). Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis. In den Jahren 2013 bis 2017 haben wir prospektiv 43 Patienten mit hochgradiger AS eingeschlossen, die in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätskrankenhauses Düsseldorf behandelt worden sind (Gastl et al., 2018). Die Patienten wurden im ersten Klinikaufenthalt zum Screening vor Aortenklappenersatz rekrutiert und nach definierten Kriterien longitudinal (vor TAVR, 6 Monate nach TAVR und 9 Patienten 1 Jahr nach TAVR) nachverfolgt. Die hochgradige AS wird nach den folgenden Kriterien definiert: KÖF <1,0 cm² und ein mittlerer systolischer Druckgradient >40 mmHg (Czarny and Resar, 2014). Der Mittelwert der KÖF bei den Patienten mit schwerer AS lag initial bei 0.7±0.2 cm² und der mittlere Druckgradient bei 41.3±12.7 mmHg (Gastl et al., 2018). Alle Patienten erhielten eine CMR Untersuchung vor- und 6-Monate nach TAVR. 9 Patienten erhielten eine weitere CMR-Untersuchung 1 Jahr nach TAVR. Der Aortenklappenersatz mittels Katheter-Implantation sowie die Durchführung der CMR-Untersuchung erfolgte nach den Leitlinien der Hersteller (Medtronic Inc, CoreValve, Minneapolis, MN und Edwards Lifesciences, SAPIEN, Irvine, CA). Die demographischen Eigenschaften der Patienten sind in Tabelle 5 aufgelistet. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 81.9±5.0 Jahre. Davon waren 44% männlich. Der durchschnittliche *logEuroScore* beträgt 24.6±13 und adjustiert das Mortalitätsrisiko nach TAVR (Gastl et al., 2018). Zusätzlich wurden in den Jahren 2013 bis 2016 gesunde Probanden (n=43) als Kontrollkollektiv rekrutiert. Dies erfolgte anhand von Geschlechts-, Alter- und Komorbiditätengleicheit, da in Studien bereits gezeigt werden konnte, dass diese Parameter die T2-Zeiten beeinflussen (Bönner et al., 2015). Um Störfaktoren zu vermeiden, haben wir diese Faktoren bei der Auswahl unserer Probanden berücksichtigt, um ein möglichst aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

Domographisaha	TAVR	Kontrollen	p-Werte	
Charachteristicar	N=43	N=43	(95%)	
Charakteristiken			KI)	
Männlich, n (%)	19 (43)	19 (43)	1.0	
Alter ($\emptyset \pm SD$)	81.9 ± 5.0	79.7 ± 6.0	0.07	
<i>Log.EuroScore</i> ($\emptyset \pm SD$)	24.6 ± 13	-	-	
BMI ($\emptyset \pm SD$)	27.1 ± 7.1	24.2 ± 3.0	0.02	
Risikofaktoren				
Diabetes mellitus, n (%)	12 (28)	9 (21)	0.62	
Arterielle Hypertonie, n (%)	32 (74)	28 (63)	0.48	
Hypercholesterinämie, n (%)	27 (63)	21 (94)	0.28	
Niereninsuffizienz	15 (35)	11 (26)	0.36	
(GFR< 60ml/min), n (%)				
Vorherige PKI, n (%)	26 (60)	18 (40)	0.09	
Vorherige CABG, n (%)	6 (14)	2 (5)	0.27	
Vorheriger HI n (%)	5 (12)	2 (5)	0.43	
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	31 (72)	24 (56)	0.12	
NYHA III-IV Klasse, n (%)	32 (74)	6 (14)	< 0.05	
Vorherige MI, n (%)	23 (53)	15 (35)	0.13	
Hämodynamische				
Charakteristiken				
LVEDP (mmHg)	25.5 ± 8.5	-	-	
PCWP (mmHg)	19.7 ± 8.3	-	-	
Implantierte Klappe				
Corevalve, n (%)	15 (35)	-	-	
Edwards Sapien, n (%)	28 (65)	-	-	
Transfemoral, n (%)	29 (67)	-	-	
Transapical, n (%)	14 (33)	-	-	

Tabelle 5: Demographische Eigenschaften der TAVR-Patienten und Kontrollen. In der Tabelle sind die demographischen Charakteristiken der TAVR- Patienten im Vergleich zu den Kontrollen aufgelistet. Zu den Risikofaktoren zählen die perkutane Intervention (PKI), vorheriger Schlaganfall und arterieller Bypass (CABG), vorherige Herzinfarkte (HI), Mitralklappeninsuffizienz (MI) und die NYHA-Klasse. Unter den hämodynamischen Charakteristiken sind der Linksventrikuläre-enddiastolische Druck (LVEDP) und der pulmonale Wedge-Druck(PCWP) aufgeführt. Die Zugangsart und die Klappenart werden ebenfalls angegeben: ca. 70% erhielten einen Klappenersatz transfemoral. Die ballonexpandierende "Edwards Sapien" Klappe wurde mit 60% häufiger implantiert als die selbstexpandierende "Corevalve" Klappe (35%). Unter

den hämodynamischen Charakteristiken sind der Linksventrikuläre-enddiastolische Druck (LVEDP) und der pulmonale Wedge-Druck (PCWP) aufgeführt. Die Zugangsart und die Klappenart werden ebenfalls angegeben: 70% erhielten einen Klappenersatz transfemoral. Die ballonexpandierende "Edwards Sapien" Klappe wurde mit 60% häufiger implantiert als die selbstexpandierende "Corevalve" Klappe (35%). Diese Tabelle wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

ii. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der Studie orientierten sich an den Leitlinien der ESC für Patienten mit hochgradiger AS und der Indikation für TAVR (Baumgartner et al., 2017). Im Folgenden werden die entsprechenden Kriterien aufgeführt:

- a) Diagnostische Kriterien sind Auffälligkeiten bei der Auskultation (Systolikum über 2 ICR rechts) und im EKG (ST- oder T-Streckenveränderungen, Erregungsblöcke, Herzrhythmusstörungen u.a.). Ein pathologischer Belastungstest zählt als weiteres Diagnosekriterium. In der Echokardiographie kann der Grad der Kalzifikation, LV-Funktion, Wanddicke und der Druckgradient über der Klappe bestimmt werden. Eine KÖF <1,0 cm² und ein mittlerer systolischer Druckgradient >40 mmHg sind definiert als eine hochgradige AS (Baumgartner et al., 2017). Patienten (>75 Jahre) mit einem *Log.Euroscore* ≥10 % sowie Patienten ≥75 Jahre unabhängig vom Risikoscore stellen die primäre Indikation für TAVR (Baumgartner et al., 2017).
- b) Klinische Präsentation mit Symptomen wie Synkope, Belastungsdyspnoe, nichtvestibulärer Schwindel, Müdigkeit oder Angina Pectoris, unabhängig von Zeichen rechts- oder linksventrikulärer Herzinsuffizienz stellen allgemein Kriterien zur Identifizierung von Patienten mit schwerer AS dar. Weitere klinische Kriterien sind Herzrhythmusstörungen.

Die Ausschlusskriterien ergaben sich durch die allgemeinen Kontraindikationen für das CMR (bspw. Klaustrophobie und das Tragen von magnetischen Materialien) (Abb. 8). Patienten deren CMR Bilder nicht auswertbar waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Patienten mit Rechts- oder Linksschenkelblock wurden für die Deformationsanalyse aus der Studie exkludiert. Bei Widerruf der Einwilligung oder beim Auftreten von Kontraindikationen für die Durchführung der Bildgebung, wurde die jeweilige Untersuchung abgebrochen.



Abb. 8: Flussdiagramm der Patientenzusammenstellung unserer Patientengruppe und der Ausschlusskriterien der Studie. In der Abbildung sind die Ausschlüsse unserer Studie dargelegt. 72 Patienten erhielten vor TAVR ein CMR. Aufgrund von fehlendem CMR-Bild im *Follow-up*, einem Rücktritt aus der Studie oder eines Schrittmachers wurden letztendlich 42 Patienten im *Follow-up* einem weiteren CMR zugezogen. 29 CMR-Bilder von den Studienteilnehmern konnten analysiert werden mittels FTA oder T2-Karten, da weitere 14 CMR-Bilder aufgrund von schlechter Bildqualität oder einem Linksschenkelbock bei den Pateinten nicht ausgewertet werden konnten. Diese Graphik wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

iii. CMR-Untersuchungsprotokoll

Die Untersuchungen mittels CMR wurden mit einem 1.5 Tesla MRI-System (Achieva, Philips, Best Netherlands) mit einer 32 Kanal-Phasenspule in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie in der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt (Gastl et al., 2018). Die Untersuchungen wurden von speziell ausgebildeten technischen Assistenten vorbereitet und die Durchführung erfolgte unter Aufsicht eines erfahrenen Assistenzarztes der Kardiologie. Um die *inter-observer* Variabilität gering zu halten, befundeten zwei unabhängige Ärzte die CMR-Bilder. Es wurden Pulssequenzen und Referenzsequenzen eingespielt, um die globale Herzfunktion, die regionalen Wandbewegungen sowie die Struktur des Herzmuskels zu untersuchen. Die Untersuchung dauerte ca. 40 Minuten und erfolgte nach einem standardisierten Protokoll mit im Folgenden erläuterten Untersuchungssequenzen und Auswertungen:

a) Kardiale Funktionsanalyse

Steady-State freie Präzessionsbildgebung (SSFP) wurde zur Beurteilung der funktionellen und strukturellen Herzfunktion durchgeführt. Die Erfassung des gesamten Herzens erfolgte anhand der Geometrie der langen (2-,3-,4-Kammerblick) und kurzen Achse von der Basis bis zum Apex (Spieker et al., 2017). Um die kardiale Funktion und die Geometrie des Herzens zu beurteilen, wurden spezielle Sequenzen für die Auswertung der Bilder durchgeführt (Echozeit (TE)/Repetitionszeit (TR)=1.5/2.9 ms, FA=60°, res=8 × 1.5 × 1.5 mm³, 35 Phasen, atemanhaltend) (Bönner et al., 2015). Die Berechnung der LV/RV-EF, der enddiastolischen und endsystolischen Volumina (LVED(S)V/ RVED(S)V) und Dimensionen (LVEDD/ RVEDD), des SV, der interventrikulären Septumdicke (IVS) und der myokardialen Masse indexiert auf die Körperoberfläche (LVMi) erfolgen mittels "Scheibchensummationsmethode" (Philips Medical Systems Extended MK Work Space) (Bönner et al., 2015) (Spieker et al., 2017). Exzentrische Hypertrophie wurde definiert als LVMi und LVEDV >2 Standardabweichungen gegenüber der Kontrollgruppe (Gastl et al., 2018).

b) Late Gadolinium Enhancement

Bei einer GFR > 35 ml/min wurde *Gadolinium* basiertes Kontrastmittel zur Detektion von myokardialer Narben-/Fibroselast gegeben (ProHance®, Bracco Imaging, 0,2 mmol/kg KG). Nach 8-10 Minuten wurde eine *gradient-spoiled turbo fast field* Echo Sequenz mit einem nichtselektiven 180° *inversion recovery pre-pulse* in den Standard kurz- und lang-enddiastolischen Achsen durchgeführt (Gastl et al., 2018) (Spieker et al., 2017).. Die Einteilung der Kontrastmittelaufnahme erfolgte anhand des "17-Segmentmodell der AHA" und des transmuralen Umfangs (Schulz-Menger et al., 2013) (Abb. 12). 28/43 Patienten erhielten Kontrastmittel für das *Late Gadolinium Enhancement* (LGE) vor TAVR. 14 Patienten erhielten das Kontrastmittel aufgrund von Kontraindikationen nicht. Eine schwere Niereninsuffizienz erhöht zum Beispiel die Gefahr einer nephrogenen systemischen Fibrose (Mohammed et al., 2013). Die Bilder von 2 Patienten kontren aufgrund von Bildartefakten nicht ausgewertet werden.

c) T2-Karten und T2-gewichtete Bilder:

T2-gewichtete Bilder wurden mit einer kombinierten Gradienten *Spin*-Echo Sequenz akquiriert, welche in der Arbeitsgruppe von PD. Dr. med. Bönner zuvor validiert wurde (Bönner et al., 2015). Es werden kurz hintereinander 15 Echobilder mit unterschiedlicher Echozeit aufgenommen (GRASE: 15 T2 Echos im Abstand von 10 ms, 3 Kurzachsenschnitte von basal bis apikal) (Spieker et al., 2017). Während die Echozeit steigt, sinkt die Signalintensität aufgrund der abfallenden T2-Zeit. Jedes Bild wird am Ende der Diastole aufgenommen und für jeden Voxel wird exponentiell die T2-Zeit mit Hilfe einer Zeit-Intensitätskurve berechnet (Bönner et al., 2015). Diese Berechnung erfolgt durch Anpassung der Daten an die Funktion:

$$f(t) = \gamma \circ +h \times \exp\left(-\frac{t}{T2}\right)$$

Die lokale T2-Zeit wird anschließend voxelweise farbkodiert auf einer Karte dargestellt (Bönner et al., 2015). Somit lässt sich in jedem Areal des Ventrikels die T2-Zeit farbkodiert ablesen (Abb. 9).



Abb. 9: Erstellung der T2-Karten mittels GRASE-Sequenz aus der Arbeitsgruppe Bönner. Nach einer Spinanregung entstehen T2-Werte durch 15 aufeinanderfolgende Echos mit ansteigender TE (10 ms bis 150 ms). (A). Für jedes Voxel wird eine Zeit-Intensitätskurve berechnet: Durch den Anstieg der Echozeit nimmt die Signalintensität exponentiell ab (B). In Bild C ist der Kurzachsenschnitt des linken Ventrikels dargestellt. Die lokale T2-Zeit wird farbkodiert dargestellt. Die Farbskala repräsentiert die T2-Zeit in ms. Modifiziert nach (Bönner et al., 2015).

Die verwendete GRASE-Sequenz beinhaltet die Sequenzen einer Turbospinecho- (TSE) mit einer Echo-planar-*imaging*-Sequenz (EPI) mit einer Abfolge von 180° (Meier, 2010). Bei der TSE Sequenz wird eine bestimmte Anzahl an Gradientenechos zwischen den Refokussierpulsen gemessen (Meier, 2010). Der Turbospinecho-Faktor und der EPI-Faktor bestimmen die Messzeit, die Anzahl der Messungen und die Repetitionszeit (Meier, 2010) (GRASE: TR= 1 kardialer Zyklus, EPI Faktor 3, 15, Echos mit 10 ms, FA= 90, resolution $2 \times 2 \times 10$ mm³ end-diastolischer Trigger (Bönner et al., 2015)). Um die Bewegung des Herzens und Respirationsartefakte zu kompensieren, wurde die Sequenz entweder mittels "Atemstopp" oder Navigator auf dem Zwerchfell akquiriert (Spieker et al., 2017). Die Aufnahmen erfolgten EKG getriggert in der Enddiastole. Analysiert wurden die Daten mit einer *Software*, basierend auf einem lokal entwickelten "LabView-Software" Programm (National Instruments, Austin, TX) (Abb. 10) (Gastl et al., 2018).



Abb. 10: LabView Programm zur Akquirierung der T2-Karten. Die Abbildung zeigt die basale Schickt des linken Myokards. 15 Echos werden für die apikale, midventrikuläre und basale Schicht berechnet. Der Intensitätsabfall mit zunehmender Echozeit wird in der Kurve unten abgebildet. Die T2-Zeit lässt sich farbkordiert ablesen (rechts oben).

Das "LabView Software" Programm basiert auf der Generierung einer exponentiellen Kurve an den Intensitätsabfall der Echobilder für jedes einzelne Voxel (Bönner et al., 2015). Die Exponentialgleichung wird linearisiert und ein Regressionskoeffizient eingeführt (Spieker et al., 2017). Falls der Regressionskoeffizient nicht im Toleranzintervall zwischen 0.7 und 1.0 liegt, wird der entsprechende Wert der T2-Zeit nicht dargestellt (Bönner et al., 2015) (Gastl et al., 2018). Durch die Einführung dieses Koeffizienten können Zufallsfehler vermieden werden. Endo- und epimyokardiale Konturen werden manuell in den nativen Echobildern der drei Kurzachsenschnitten des linken Ventrikels gezeichnet, um somit die *Region of interest (ROI)* zu definieren (Abb. 11) (Spieker et al., 2017).



Abb. 11: Manuell definierte endo- und epimyokardiale Konturen des linken Ventrikels. Nach Umfahren des LV wird die Region of interest (ROI), also der LV, rechts im Programm angezeigt und daraus die T2-Zeiten generiert. Ein Mittelwert der T2-Zeiten des gesamten LV wird berechnet.

T2-Mittelwerte, Median und SD werden für jedes Segment des "AHA (American Heart Association) 17-Segmentmodells" berechnet (Cerqueira et al., 2002). Die drei Kurzachsenschnitte (basal, midventrikulär und apikal) werden in Sektoren unterteilt und die jeweiligen T2-Zeiten berechnet. (Cerqueira et al., 2002). In Abb. 12 wird das "AHA 17-Segmentmodell" dargestellt.

Die drei Kurzachsenschnitte des LV wurden ausgewertet und für die basale, midventrikuläre und apikale Schicht die T2-Wert mit SD im Histogramm automatisch berechnet und dargestellt (Abb. 13). Ein *Cut-off* T2-Wert wurde bei 110 ms gesetzt (Spieker et al., 2017). Damit kann der Einfluss von hohen T2-Werten aufgrund von endokardialen, langsamen Fluss-Artefakten und epikardialem Fett ausgeschlossen werden (Spieker et al., 2017). Ein Wert über 110 ms wird als nicht wertbar eingestuft. Diese Annahme beruht auf vorherigen Studien, welche die Artefakte mittels *receiver operating curve* Analysen (ROC-Analysen) nachweisen konnten (Bönner et al., 2015).



Abb. 12: 17-Segmentmodell des AHA-Herzens. Die Segmente 1-6 repräsentieren die basale, die Segmente 7-12 die midventrikulären und die Segmente 13-15 die apikale Schicht der Kurzachsen. Segment 17 korreliert mit dem Apex und wird nicht durch die apikale Kurzachse abgebildet. Modifiziert nach (Cerqueira et al., 2002)



Abb. 13: T2-Karten der Kurzachsenanschnitte des Ventrikelmyokards. Die Abbildung zeigt die drei Kurzachsenschnitte des LV. Für jede Schicht werden die T2-Zeiten berechnet und daraus die globale T2-Zeit des Ventrikels ermittelt. Die drei Kurzachsenschnitte werden farbkodiert dargestellt. Die T2-Zeit lässt sich mittels des Farbdiagramm ablesen.

d) Myokardiale Deformationsanalyse (MDA)

Mittels *Feature Tracking Analyse* (FTA) wurde die myokardiale Deformationsanalyse (Abb. 14) anhand der langen und kurzen SSFP-Achsen mit einer dezidierten *Software* durchgeführt (Image-Arena VA Version 3.0 und 2D Cardiac Performance Analysis MR Version 1.1.0; TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) (Gastl et al., 2018). Zu diesem Zweck werden endo- und epikardiale Konturen des LV manuell umrandet und eine ROI über dem Myokard gebildet. Mit einem Punkt-Klick-Mechanismus wurde in der 2-,3- und 4-Kammersicht für den longitudinalen und in der basalen, midventrikulären sowie apikalen Kurzachsenansicht für den zirkumferentiellen *Strain* die ROI spezifiziert.



Abb. 14: Deformationsanalyseprogramm TomTec. Die Abbildung zeigt den LV in der apikalen-Kurzachsenansicht. Endo- und epidkardiale Konturen werden mit einem Punkt-Klick-Mechanismus umfahren und markiert.

Der Mechanismus wird am Ende der Diastole angewandt, da der Ventrikel zu diesem Zeitpunkt sein maximales Volumen beinhaltet und sich das Myokard in seiner "Ruhephase" darstellt. Nachdem die ventrikulär-endokardiale Kontur eingezeichnet ist, übernimmt der *Software*-Verfolgungs-Mechanismus automatisch die Anpassung am LV und dessen Verfolgung (Hor et al., 2010) (Kowallick et al., 2014) (Abb. 15).



Abb. 15: Deformationsanalyse der apikalen Kurzachsenansicht des linken Ventrikels. Der LV ist in derapikalen Kurzachsenansicht zu sehen (links). Die Deformationsanalyse wird in der untenstehenden Kurveangezeigt (links). Um insuffiziente Darstellungen zu vermeiden, kann die Kontur und der Algorithmusanalysiertundgegebenenfallskorrigiertwerden.

Der *Software*-Algorithmus deckt semi-automatisch Signal-Inhomogenitäten und anatomische Strukturveränderungen auf und verfolgt diese über den Herzzyklus. Im Falle von inadäquater und insuffizienter Darstellung der Konturen, kann die initiale Kontur manuell korrigiert und der Algorithmus neu berechnet werden. Der LV wurde nach dem "17-Segment-Modell der AHA" (Abb. 16) eingeteilt und für jedes Segment der mittlere longitudinale GLS und die frühe diastolische, zirkumferentielle SRe berechnet (Andre et al., 2015).



Abb. 16: Einzelne Segmente des linken Ventrikels anhand des 17-AHA-Segmentmodells des Herzen.Für jedes Segment wird die Deformation einzeln berechnet. Rechts im Bild werden mittels der Kurven dieDeformationen im Verlauf der Herzaktion für jedes Segment dargestellt. Aus den einzelnen Segmenten wirdeinDurchschnittswertberechnet(linksoben).

Die *Tracking*-Leistung wird auf segmentaler Ebene visualisiert. Wenn Artefakte (z.B. Mitralklappe miteingeschlossen) in einem Segment die *Tracking*-Qualität inadäquat beeinflussten, wurde das jeweilige Segment von der Analyse ausgeschlossen (Gastl et al., 2018). Das *Tracking* wurde für alle Kammeransichten wiederholt (Riffel et al., 2015). Die Ergebnisse der SRe und der GLS Auswertungen aller Kammeransichten wurden in "Excel"-Tabellen dargestellt, gemittelt und ausgewertet.

iv. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit "Microsoft®Exel2016", "SPSS 24.0" (SPSS Inc. Chicago, IL, US) und "RStudio" (Version 1.1.383) durchgeführt. Soweit nicht anders verzeichnet, werden die quantitativen Daten mit Mittelwert ± SD angegeben. Die Normalverteilung ist mittels des "Kolmogorov-Smirnov Test" getestet. Die Daten der gesamten Studienpopulation und von Subgruppen wurden analysiert. Die Subgruppen sind anhand der initialen T2-Zeiten von 70.2ms unterteilt, welche der vierten Quartile der T2-Zeiten entspricht (Gastl et al., 2018). Die gesammelten und generierten Daten wurden statistisch analysiert mit verbundenen und unverbundenen "Student's T-Tests". Der "Student's T-Test" ermöglicht es, Unterschiede bezogen auf eine bestimmte Grundgesamtheit zu detektieren (du Prel et al., 2010).

Abweichungen der Nullhypothese werden unter der Voraussetzung der Normalverteilung berücksichtigt. Verbundene Tests ermöglichen die mehrmalige Erhebung von Daten an einem Patienten. Unverbundene Tests hingegen vergleichen verschiedene Gruppen miteinander (du Prel et al., 2010). Unter der Prämisse einer konstanten Varianz in beiden Gruppen werden die errechneten Mittelwerte zweier Gruppen gegenübergestellt. Der exakte "Fisher's T-Test" wurde benutzt um die Signifikanz zwischen nominalen Klassifikationen zu evaluieren (du Prel et al., 2010). Er stellt im Vergleich zum "Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test" keine Voraussetzungen an die Größe der Stichprobe. Odd's Ratios (OR) beschreiben Risikoverhältnisse und sind in der univarianten Analyse berechnet (du Prel et al., 2010). Das Verhältnis gibt die Stärke des Zusammenhangs von zwei Merkmalen an und wird aus dem Kreuzprodukt berechnet. Variablen, welche in der univariaten Analyse ein p<0,05 aufwiesen, wurden mittels multivariater, multipler binominaler und logistischer Regression analysiert. Die Ausgangsmessungen wurden als Kovariate-Faktoren eingegeben und deren Einfluss auf das kardiale *Remodeling* untersucht. Die multivariate Statistik untersucht mehrere Variablen zeitgleich und deren Abhängigkeitsstrukturen bzw. Korrelationen. Cut-offs benutzten wir von den aktuellen Leitlinien für die HCM/LVH- Diagnose oder bestimmten wir durch die vierte Quartile der Durchschnittspopulation (Authors/Task Force members et al., 2014). Als statistisch signifikant wurden p-Werte unter 0,05 gewertet (Gastl et al., 2018). Bei der Analyse ein Jahr nach TAVR nutzten wir den nicht-parametrischen "Friedmann Test" um ein Signifikanzniveau bei den CMR-Charakteristiken festzulegen (du Prel et al., 2010). Der "Friedmann Test" untersucht, ob sich die zentralen Tendenzen einer abhängigen Stichprobe unterscheiden. Eine Normalverteilung lag bei den 9 Patienten nicht vor. Der "Post Hoc Neymeni Test" wurde nach signifikantem "Friedmann Test" angewendet und dient Einzelvergleichen der unterschiedlichen Variablen.

III. Ergebnisse

i. Demographische, klinische und hämodynamische Ausgangs-Charakteristiken

Von Mai 2013 bis März 2017 wurden n=43 Patienten rekrutiert. Die Charakteristiken der Patienten und Kontrollen werden in Tabelle 5 zusammengefasst. Abgesehen vom BMI zeigten sich keine signifikanten oder relevanten Komorbiditäts-Unterschiede zwischen den Patienten mit schwerer AS und der Kontrollgruppe. Bei den Parametern vorherige PKI, CABG sowie MI wies keine der Kontrollen einen signfikant unterschiedlichen Risikofaktor auf. Detailierte demographische und klinische Charakteristiken zeigten im Durchschnitt einen "Logistischen *EuroScore"* von 24.6±13. 73 % der Patienten konnten der NYHA-Klasse III-IV zugeordnet werden (32/44 Patienten) und 52% wiesen vor TAVR neben der Aortenklappenstenose eine Mitralklappeninsuffizienz auf (23 Patienten). Der LVEDP und PCWP lagen bei den Patienten deutlich über den Normwerten mit (25.5±8.5 und 19.7±8,3 mmHg) (Haskell and French, 1988). Der Normwert des LVEDP liegt ca. bei 6-12 mmHg, ebenso wieder der Normwert des PCWP. Diese Parameter wurden mittels invasiver Katheterisierung erhoben. Die durchschnittliche Klappenöffnungsfläche, berechnet mittels TTE, lag bei 0.7±0.2 cm² und der durchschnittliche Druckgradient über der Aortenklappe betrug 41.3±12.7 mmHg.

ii. CMR Parameter vor TAVR

Die Effekte der AS auf die myokardiale Funktion und Struktur detektierten wir mittels CMR vor dem Aortenklappenersatz. Die Parameter der CMR dieser Patienten sind in Tabelle 6 aufgeführt und werden mit der Kontrollgruppe verglichen (Gastl et al., 2018).

CMR	TAVR	Kontrollen	p- Werte	95%-KI
IVS (mm)	15.2 ± 3.1	9.7 ± 2.4	< 0.001	4.19-6.64
LVMi (g/m ²)	81.7 ± 22.5	52.0 ± 15.1	< 0.001	21.39-37.97
LVEDV (ml)	145.5 ± 54.9	130.8 ± 29.4	0.1	-4.45-33.95
SV (ml)	78.0 ± 17.8	80.7 ± 18.0	0.5	-10.3-5.0
LV-EF (%)	58.1 ± 16.1	67.9 ± 7.5	< 0.001	-15.08-(-4.17)
RV-EF (%)	61.5 ± 9.2	63.9 ± 6.7	0.2	-5.74-1.2
RVEDV (ml)	98.5 ± 31.7	106.0 ± 27	0.2	-20.16-5.08
SRe (s ⁻¹)	1.1 ± 0.5	1.9 ± 0.5	< 0.001	-1.0-(-0.52)
GLS (%)	-18.2 ± 5.8	-26.0 ± 4.0	< 0.001	5.47-10.09

Tabelle 6: CMR-Ausgangscharakteristiken bei den TAVR-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Die Analyse von IVS und LVMi zeigt eine LVH bei den AS-Patienten. Ebenfalls ist die LV-EF und das LVEDV signifikant beeinträchtigt im Vergleich zu den Kontrollen. CMR: Kardiale Magnetresonanztomographie; IVS: interventrikuläre Septumdicke; LVMi: linksventrikuläre Masse indexiert auf die Körperoberfläche; LVEDV: linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; SV: Schlagvolumen; LV-EF/RV-EF: links/rechts ventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEDV: rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; SRe: frühe diastolische Spitzendeformation; GLS: globaler longitudinaler Strain. Diese Graphik wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

Die LVH zeigt sich neben einer global erhöhten LVH vor allem im IVS mit 15,2±3,1 mm. Die Kontrollen hingegen weisen einen Durchmesser im IVS von nur 9,7±2,4 mm auf (p<0,001). Die LVMi ist ebenfalls signifikant erhöht im Vergleich zwischen den Patienten vor TAVR und den Kontrollen (81,7±22,5 vs. 52,0±15,1 g/m², p<0,001). Jedoch zeigte sich kein bedeutsamer Unterschied des LVEDV im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Vor der TAV-Intervention ist die LV-EF signifikant niedriger gegenüber den Kontrollen (58,1±16,1 vs. 67,9±7,5 %, p<0,001). Trotzdem wird der Mittelwert der TAVR-Population anhand der Herzinsuffizienz-Leitlinien als normal eingestuft (Ponikowski et al., 2016). Für die rechtsventrikuläre Funktion kann zwischen den beiden Gruppen kein gravierender Unterschied nachgewiesen werden. Mittels myokardialer Deformationsanalyse wurde der GLS und die SRe als weiteres Surrogat für die myokardiale Funktion analysiert (Tabelle 6). Zur besseren Übersicht werden die beiden Paramter in den folgenden Graphiken dargestellt (Abb. 17, Abb. 18). Bei den TAVR-Patienten zeigt sich ein signifikanter (p<0,001; 95%-KI: 5.47-10.09) Unterschied beim GLS mit einer Beeinträchtigung von - 18,2±5,8% gegenüber den Kontrollen von -26,0±4,0%. Die SRe und somit das diastolische Zusammenspiel des Myokards ist im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls erniedrigt (1,1±0,5 vs. 1,9±0,5 s⁻¹, p<0,001; 95%-KI: -1.0-0.52).



Abb. 17: Vergleichsanalyse des globalen longitudinalen *Strain* zwischen den Patienten vor TAVR und den Kontrollen. Analyse des globalen longitudinalen *Strain* (GLS) bei den TAVR-Patienten im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen. Verglichen mit den Kontrollen ist der GLS ist signifikant verschieden. # < 0.01. Die Abbildung zeigt ein Punktwolkendiagramm. Jeder Punkt spiegelt einen Patienten bzw. einen Kontrollpatienten wider. Es wird der GLS (%) in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Patienten mit schwerer AS gezeigt. #: p<0,01. Die obigen Bilder der Deformationskurven stellen die bedeutsamen Unterschiede im GLS graphisch dar. Bei den Patienten ist die Fähigkeit zur Deformation beeinträchtigt.



Abb. 18: Vergleichsanalyse der diastolischen *Strain*-Rate bei den Patienten vor TAVR und den Kontrollen. Analyse der diastolischen *Strain*-Rate (SRe) bei den TAVR-Patienten im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen. Verglichen mit mit den Werten der Kontrollen ist die SRe signifikant verschieden. # < 0.01. Die Abbildung zeigt ein Punktwolkendiagramm. Jeder Punkt spiegelt einen Patienten bzw. einen Kontrollpatienten wider. Die diastolische SRe (s⁻¹) wird zwischen der Kontrollgruppe und mit den Patienten prä-TAVR verglichen. #: p<0,01. Die obigen Bilder der Deformationskurven stellen die bedeutsamen Unterschiede der SRe graphisch dar. Bei den Patienten ist die Fähigkeit zur diastolischen Deformation beeinträchtigt.

Auch die T2-Zeiten zeigen signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit schwerer AS auf (p<0,001). Abb. 19 stellt die globale T2-Zeit der Patienten vor TAVR mit durchschnittlich 67,4 \pm 3,4 ms im Vergleich zu den Kontrollen mit einer Durchschnittszeit von 61,7 \pm 2,6 ms (95%-Konfidenzintervall: 4.27-7.32) dar.



Abb. 19: Vergleichsanalyse der T2-Zeiten bei den Patienten vor TAVR und den Kontrollen. Analyse der globalen T2-Werte (ms) bei den Patienten mit schwerer AS vor TAVR im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen. Es besteht ein signifikanter Unterschied der T2-Werte zwischen den beiden Gruppen. # p < 0.01. Die Graphik zeigt die globalen T2-Werte in ms bei den Patienten mit schwerer AS vor TAVR im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Punktwolken der Graphik spiegeln die Werte jedes Patienten bzw. Kontrollpatienten wider. Die Kontrollen haben ähnliche Komorbiditäten wie die Patientengruppe sowie das gleiche Durchschnittsalter. Der Unterschied ist signifikant (p<0,01). In den zwei obigen farbkodierten Bildern wird der 4-Kammerblick des Myokards gezeigt. Die T2-Zeiten sind anhand der nebenstehenden (links) farbkodierten Zeitleiste in den einzelnen Arealen lokal ablesbar. Der signifikante Unterschied zwischen den Patienten und Kontrollen wird farblich dargestellt. Die Standardabweichung wird durch die Fehlerbalken dargestellt.

Die durchschnittliche Differenz der T2-Zeiten liegt bei 0.65±1.6 ms (R= 0.91 *Pearson* Korrelation), bei einer Koeffizienzvariation von 2.4% (Gastl et al., 2018). Zudem bewegt sich das Spektrum der T2-Zeiten der alterskorrelierten Kontrollgruppe und einer vorherigen erhobenen gesunden Kontrollgruppe an unserer Klinik im gleichen Bereich (Bönner et al., 2015).

28 der 43 Studienpatienten (65%) erhielten LGE-basierende Bilder. Aufgrund von einer schweren Niereninsuffizienz oder Kontrastmittelallergie erhielten 15 Patienten keine KM-Applikation. Bezüglich des LGE zeigt sich, dass 11 von 28 Patienten (39%)

subendokardiale Infarktareale aufweisen (Gastl et al., 2018). Aufgrund der fehlenden Analyse der T1-Zeiten kann eine diffuse Fibrose nicht mit Hilfe der T1-Karten dargestellt werden. Alternativ untersuchten wir die Korrelation der diastolischen SRe mit den T1- und T2-Zeiten verschiedener Erkrankungen. In Abb. 20 wird eine gute Korrelation der T1-Werte mit der SRe dargestellt, aber eine Korrelation zwischen T2-Werten und SRe kann nicht detektiert werden.



Abb. 20: Korrelation der T1- bzw. T2-Zeiten mit der diastolischen Strain-Rate. Die beiden Diagramme zeigen die Korrelation der diastolischen SRe mit den T1-Zeiten bzw. T2-Zeiten. Abbildung A zeigt die Korrelation der SRe (s⁻¹) mit den T1-Zeiten (ms). Mit einem p-Wert von <0,02 korrelieren die beiden Parameter miteinander. Deshalb steht die SRe in dieser Studie als Surrogat für die diffuse Fibrose, welche durch T1-Zeiten dargestellt wird. Abbildung B zeigt die SRe (s⁻¹) in Abhängigkeit von den T2-Zeiten (ms). Eine Korrelation kann nicht nachgewiesen werden. R²: Bestimmtheitsmaß der linearen Regression.

iii. Stratifizierung der Ausgangs- CMR Charakteristiken nach T2-Zeiten

Anhand der initialen globalen T2-Zeiten wurden die Patienten mittels der vierten Durchschnitts-Quartile in zwei Gruppen unterteilt (\geq /< 70,2 ms) (Tabelle 7). Patienten mit einer initial erhöhten T2-Zeit weisen signifikant häufiger eine exzentrische Hypertrophie mit erhöhten Werten von LVMi, LVEDV und reduzierter LV-EF auf (63%), als Patienten mit einer initialen T2-Zeit <70.2 ms (5%). Eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der exzentrischen Hypertrophie-Parameter mit den T2-Werten kann nicht gezeigt werden. Die RV-EF zeigt signifikante Unterschiede bei den initialen T2-Zeite in den beiden Gruppen (T2-Zeit \geq 70,2 ms vs. T2-Zeit<70,2 ms: 53.1 \pm 9.2 vs. 65.5 \pm 6.0%; p<0.001). Das LVEDV (ml) ist ebenfalls signifikant erhöht bei einer initialen T2-Zeit \geq 70.2 ms (T2-Zeit \geq 70.2 ms vs. T2-Zeit<70.2 ms: 191.2 \pm 72.3 vs. 128.4 \pm 34.6; p=0.004). Ebenfalls ist die LV-EF bedeutsam beeinträchtigt bei einer initialen T2-Zeit \geq 70,2 ms vs. <70.2ms (46.8 \pm 18.0 vs. 64.2 \pm 12.3; p=0.008). Ein Unterschied in den beiden Gruppen für die Parameter IVS, LVMi, GLS, SRe und beim LGE besteht nicht.

	$T2 \ge 70.2ms$	T2 < 70.2ms	p- Werte
LV-EF (%)	46.8 ± 19.2	64.2 ± 12.6	0.008
IVS (mm)	16.6 ± 2.67	15.2 ± 3.6	0.299
LVMi (g/m ²)	91.0 ± 29.6	77.9 ± 18.9	0.184
LVEDV (ml)	191.2 ± 77.2	126.9± 34.9	0.004
RV-EF	53.1±9.2	65.5±6.0	< 0.001
RVEDV (ml)	105.0±31.5	93.6±34.9	0.257
GLS (%)	-17.5 ± 9.6	-18.7 ± 3.7	0.722
SRe (s ⁻¹)	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.6	0.878

Tabelle 7: CMR-Charakteristiken vor TAVR stratifiziert nach T2-Zeiten. Ausgangs- CMR-Charakteristiken stratifiziert nach T2-Werten \geq 70.2ms und < 70.2ms (4^{te} Quartile).CMR: kardivaskuläre Magnetresonanztomographie; LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, IVS: interventrikuläre Septumdicke; LVMi: linksventrikuläre Masse indexiert auf die Körperoberfläche; LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; RV-EF: rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEDV: rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; GLS: Globaler longitudinaler *Strain*; SRe: diastolische *Strain* Rate. Diese Graphik wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

iv. Klinische- und Klappen-Charakteristiken 6 Monate nach TAVR

28 Patienten (65%) erhielten die "Edwards Sapien" Klappe, 15 Patienten (35%) erhielten die "Medtronic CoreValve" Prothese. Bei 33% wurde ein apikaler Zugang gewählt und bei 67% ein transfemoraler Zugang (29 Patienten). Zum Zeitpunkt 6 Monate nach TAVR finden sich 90% (28/43) der Patienten in einer niedrigeren NYHA Klasse, durch einen Wechsel von Klasse III-IV (32) in die Klassen I-II (28). Lediglich 3 Patienten verweilen in der NYHA Klasse III, kein Patient findet sich 6 Monate nach TAVR in der NYHA Klasse IV (Tabelle 8).

	Ι	II	III	IV
Prä-TAVR	1	11	28	4
6-Monate-post-TAVR	28	12	3	0

NYHA Klassen

Tabelle 8: NYHA-Klassen der Patienten im zeitlichen Verlauf. In der Tabelle sind die NYHA-Klassen I-IV im Vergleich prä- zu 6 Monate-post-TAVR dargestellt. Die NYHA-Klassen I-IV werden oben dargestellt. Links werden die zeitlichen Zuordnungen vor sowie 6 Monate nach dem TAVR-Verfahren angezeigt. 31 Patienten wurden vor der Intervention den Gruppen III und IV zugeordnet. Lediglich 3 Patienten verweilten in NYHA-Klasse III. Diese Graphik wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

Bei der Häufigkeit der Mitralklappeninsuffizienz (MI), detektiert mittels TTE, zeigen sich keine signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf (Tabelle 9). Der Spitzendruck in der Aorta (PPG) nimmt hingegen mit einem p-Wert<0.001 im zeitlichen Verlauf deutlich ab (59.5±21.6 vs. 4.9±4.0 mmHg; 95%-KI: 45.16-64.2).

Klinische	Ausgangswarta	6 Monats Follow up	p-Werte	
Charakteristiken	Ausgangswerte	o-monats ronow-up		
PPG (mmHg)	59.5±21.6	4.9±4.0	< 0.001	
MI n (%)	22 (51)	25 (57)	0.5	
MI: III-IV° n (%)	2 (5)	1 (2)	0.7	

Tabelle 9: Klinische Charakteristiken im zeitlichen Verlauf bei den TAVR-Patienten. Klinische Ausgangscharakteristiken und die Charakteristiken des 6-Monats-*follow-up* nach der TAV-Intervention. Der Spitzendruckgradient der Aortenklappe verringert sich signifikant. Abgesehen von 3 Patienten, konnten alle AS-Patienten ihre Zuordnung zur NYHA Klasse auf II oder niedriger verbessern. PPG: Spitzendruck in der Aorta; MI: Mitralklappeninsuffizienz. Diese Graphik wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

v. CMR-Charakteristiken im 6-Monats-follow-up

Um die Auswirkungen des interventionellen Klappenimplantationsverfahrens auf die LVH zu bemessen, haben wir die Ausgangswerte der CMR-Charakteristiken mit den Werten 6 Monate nach dem Verfahren verglichen. In Tabelle 10 ist dargestellt, dass sich die LVH signifikant verringert. Als Parameter für die LVH zählen die IVS und LVMi. Die IVS sinkt bedeutsam von 15.2±3.1 vor der Intervention auf 13.4±2.5 mm (p<0.001) und die LVMi von 81.7±2.5 auf 62.0±15.6 g/m² (p<0.001). Zugleich bessert sich die LV-EF im zeitlichen Verlauf gravierend mit einem p-Wert von 0.03 (58.1±16.1 vs. 62.9±10.4%). Bei der LVEDV, RV-EF und RVEDV zeigten sich keine signifikanten Veränderungen nach TAVR.

CMR-	Ausgangswerte	6-Monats-	p-	059/ VI
Charakteristiken		follow-up	Werte	95%-NI
IVS (mm)	15.2±3.1	13.4±2.5	< 0.001	1.15-2.58
LVMi (g/m²)	81.7±22.5	62.0±15.6	< 0.001	13.69-23.01
LV- EF (%)	58.1±16.1	62.9±10.4	0.03	-8.68 -0.38
LVEDV (ml)	145.4±54.9	135.2±40.4	0.1	-3.28-24.01
RV-EF (%)	61.5±9.2	63.6±7.3	0.2	-5.24-1.06
RVEDV (ml)	98.5±31.7	99.4±34.4	0.8	-10.3-8.47

Tabelle 10: CMR-Charakteristiken im zeitlichen Verlauf bei den TAVR-Patienten. CMR-Ausgangscharakteristiken und die Charakteristiken des 6-Monats-*follow-up* nach der TAV-Intervention. Die Analyse von IVS, LVM/BSA und LVEDV zeigten signifikante Reduzierungen und somit eine Reduktion der LVH. CMR: Kardiale Magnetresonanztomographie; IVS: interventrikuläre Septumdicke; LVMi: linksventrikuläre Masse indexiert auf die Körperoberfläche; LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; GLS: Globaler longitudinaler *Strain*, SRe: diastolische *Strain*rate. Diese Graphik wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

In der myokardialen Funktionsanalyse zeigt sich eine Besserung des GLS von -18.2 \pm 5.8 auf -21.4 \pm 4.8% (p=0.09; 95%-KI: 0.88-5.53). Die Veränderungen des Parameters im zeitlichen Verlauf sind in Abb. 21 dargestellt.



Abb. 21: Analyse des globalen longitudinalen *Strain* im zeitlichen Verlauf bei den TAVR-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Analyse des Globalen longitudinalen *Strain* vor- und 6 Monate nach der TAV-Intervention. Der GLS zeigt eine signifikante Besserung post-TAVR. *p < 0.09. Auf der y-Achse wird der Globale Longitudinale *Strain* in % dargestellt. Die Abbildung wird in Abhängigkeit zum zeitlichen Verlauf vor-, 6-Monate nach-TAVR und im Vergleich zu den Kontrollen abgebildet. Die Graphik zeigt den Verlauf des Durchschnittswertes des GLS (%) prä- und 6-Monate nach der TAV-Implantation und im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Eine signifikante Besserung der diastolischen Funktionsanalyse (SRe) kann nicht detektiert werden (Abb. 22) (prä-TAVR: 1.1 ± 0.5 s⁻¹; 6-Monate post-TAVR: 1.3 ± 0.4 s⁻¹; p-Wert<0.24; 95%-KI: 0.08-1.21).



Abb. 22: Analyse der diastolischen *Strain*-Rate im zeitlichen Verlauf bei den TAVR-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Analyse der diastolischen *Strain* Rate vor der TAV-Implantation und im *Follow-up* 6 Monate später im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Graphik zeigt die *Strain*-Rate (s⁻¹) im zeitlichen Vergleich bei den Patienten vor der Klappenimplantation und 6 Monate danach. Es wird die SRe in Abhängigkeit zum zeitlichen Verlauf dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten stellt sich nicht dar. Die Werte der Kontrollen werden rechts dargestellt.

Unterschiede der Parameterbesserung zwischen den beiden Zugangswegen (transfemoral und transapikal) des TAVR-Verfahrens können weder für den GLS, noch für die diastolische Funktion des Myokards im *Follow-up* gefunden werden. Deshalb haben wir diese Parameter nicht weiter untersucht.

Die globalen T2-Zeiten sinken analog zu der LVH-Abnahme signifikant in Richtung der Durchschnittswerte der Kontrollen (67.4±3.4 vs. 63.3±4.2 ms, p<0.001; 95%-KI: 2.14-6.80) (Abb. 23).



Abb. 23: Analyse der T2-Zeiten im zeitlichen Verlauf bei den TAVR-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Analyse der durchschnittlichen T2-Werte in ms vor- und 6 Monate nach TAVR im Myokard im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Abbildung zeigt die T2- Abhängigkeit zum zeitlichen Verlauf und im Vergleich zu den Kontrollen. In den obigen Bildern wird der LV farbkodiert dargestellt. Die einzelnen T2-Zeiten lassen sich in der farbkodierten Zeitleiste in ms links pro Patient/Proband ablesen. Die T2-Werte sinken signifikant im *Follow-up*, die T2 Karten zeigen höhere Ausgangswerte (grüne Farbe) im Vergleich zum *Follow-up* (blaue Farbe). Dabei sinken die durchschnittlichen T2-Werte der Patienten nahezu auf den Wert der Kontrollen # p < 0.001. Modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

vi. Stratifizierung der CMR-Charakteristiken im 6-Monats-*follow-up* nach T2-Zeiten

Nach dem TAVR-Verfahren untersuchten wir die Patientenkohorte erneut, getrennt nach initialer T2-Zeit \geq /< 70,2 ms (Gastl et al., 2018). Vor allem Patienten mit einem hohen Ausgangswert der T2-Zeit profitieren von einer deutlicheren Besserung der LV-EF, wie auch von einer Verringerung des LVEDV. In der weiteren Analyse wurde die Sensitivität für die Besserung der LV-EF und die Reduktion des LVEDV an Patienten mit initial erhöhten T2-Zeiten mit 75% berechnet. Die Spezifität in der Patientengruppe mit einer initial niedrigeren T2-Zeit<70.2ms (p<0.01; 95%-KI: -7.6 bis -3.4) wurde mit 76% und 90% berechnet. In der unten aufgeführten Abb. 24 werden die Veränderungen der LV-EF und des LVEDV im zeitlichen Verlauf stratifiziert nach T2-Zeiten dargestellt.





Abb. 24: Veränderungen der LV-EF (%) (A) und des LVEDV (ml) (B) stratifiziert nach der initialen T2-Zeit im Vergleich zu den Kontrollen. Das Diagramm stellt die Veränderungen der LV-EF (%) (A) und des LVEDV(ml) (B) stratifiziert nach initialer T2-Zeit (70.2 ms $\geq/<$). Die schwarz schraffierte Fläche stellt den Zeitpunkt vor dem TAVR-Verfahren und die grau schraffierte Fläche 6 Monate nach TAVR dar. Rechts ist die LV-EF bzw. das LVEDV der Kontrollgruppe dargestellt. Diese Graphik wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

Nach TAVR zeigen beide Gruppen eine signifikante Reduktion der LVMi (Abb. 25).





Abb. 25: Veränderungen der LVMi (g/m2) (C) stratifiziert nach initialer T2-Zeit im Vergleich zu den Kontrollen. Stratifiziert nach einer initialen T2-Zeit $\geq < 70.2$ ms werden die Veränderungen der LVMi vor-(schwarz) sowie 6 Monate nach dem TAVR-Verfahren (grau) verglichen. Rechts werden die Vergleichswerte der Kontrollgruppe (weiß) dargestellt. Diese Graphik wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

Die Reduktion der T2-Zeiten kann in beiden Gruppen detektiert werden, ist jedoch ausgeprägter bei den Patienten mit einer initial hohen T2-Zeit (Δ T2: 10.1±5.8 vs. 2.6±3.3 ms, p=0.001, 95%KI -11.29 - (-3.62)) (Abb. 26). In dieser Kohorte fallen die T2-Zeiten annähernd auf die Werte der Kontrollen 6 Monate nach der TAVR-Implantation (T2-Zeit \geq 70.2 ms nach TAVR vs. Kontrollen: 61.4±5.9 vs. 61.7±2.6 ms, p=0.8, 95% KI -2.68-2.09). Bei den Patienten mit einer initialen T2-Zeit<70.2 ms bleiben die T2-Zeiten nach der Intervention signifikant erhöht im Vergleich zu der Kontrollgruppe (T2-Zeit < 70.2 ms vs. 95% ΚI Kontrollen: 63.5±3.6 VS. 61.7±2.6 ms, p=0.03, 0.19-3.49).





Abb. 26: Veränderungen der durchschnittlichen T2-Zeit (ms) (D) stratifiziert nach initialer T2-Zeit im Vergleich zu den Kontrollen. Stratifiziert nach einer initialen T2-Zeit $\geq/<$ 70.2 ms werden die Veränderungen der durchschnittlichen T2-Zeit vor-(schwarz), sowie 6 Monate nach dem TAVR-Verfahren (grau) verglichen. Rechts werden die Vergleichswerte der Kontrollgruppe (weiß) dargestellt. Diese Graphik wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

Die diastolische *Strain*-Analyse und der GLS zeigen keine signifikanten Ergebnisse nach Stratifizierung durch die initiale T2-Zeit.

vii. CMR-Charakteristiken im 1-Jahres-follow-up

Von Januar bis März 2017 konnten 15 von 43 Patienten für das 1-Jahres-*follow-up* verfolgt werden. Von diesen Patienten wurden 9 einem CMR zugeführt (Abb. 27). 4 Patienten verweigerten die Teilnahme und die CMR-Bilder zweier Patienten konnten aufgrund von Bildartefakten nicht ausgewertet werden. In Tabelle 11 werden die klinischen Charakteristiken der 9 Patienten zusammengefasst. Der *Log.EuroScore* ist in beiden *Follow-up*-Gruppen ähnlich (6 Monate vs. 1 Jahr nach TAVR: 24,6 vs. 27,4). Die Risikofaktoren der demographischen Charakteristiken sind bei den Patienten und Kontrollen gleich häufig. Im Vergleich zum *Follow-up* nach 6 Monaten weisen die Patienten häufiger eine arterielle Hypertonie auf (43% vs. 78%). Ebenso befanden sich beinahe alle Patienten im Jahres-*follow-up* in den NYHA Klassen III-IV (43% vs. 89%). 5 (9) Patienten erhielten die ballonexpandierende "Edwards Sapien" Klappe und 7(9) einen transfemoralen Zugangsweg (Tabelle 11).



Abb. 27: Flussdiagramm Ausschlusskriterien nach 1-Jahres-follow-up. Die Abbildung zeigt ein Flussdiagramm der Patientenzusammenstellung unserer Patientengruppe und der Ausschlusskriterien der Studie. In der Abbildung sind die Ausschlüsse unserer Studie 1 Jahr nach TAVR dargelegt. 72 Patienten erhielten vor TAVR ein CMR und das TAVR-Verfahren. Im Januar- März 2017 konnten 15 Patienten dem Jahres-Follow-up zugeordnet werden. Aufgrund von fehlenden CMR-Bildern im Follow-up oder einem Rücktritt aus der Studie, wurden nur 11 Patienten im Follow-up einem weiteren CMR zugezogen. 9 CMR-Bilder konnten schlussendlich mittels FTA oder T2-Karten analysiert werden, da weitere 2 CMR-Bilder aufgrund von schlechter Bildqualität oder einem Linksschenkelbock bei den Patienten nicht ausgewertet werden konnten.

	TAVR		
Demographische Charakteristiken	N=9		
Männlich, n (%)	5 (9)		
Alter ($\emptyset \pm SD$)	81.1 ± 4.3		
<i>Log.EuroScore</i> ($\emptyset \pm SD$)	27,4 ± 13		
BMI ($\emptyset \pm SD$)	26.66 ± 5,97		
Risikofaktoren			
Diabetes mellitus, n (%)	1 (9)		
Arterielle Hypertonie, n (%)	7 (9)		
Hypercholesterinämie, n (%)	2 (9)		
Niereninsuffizienz	4 (9)		
(GFR < 60ml/min), n (%)			
Vorherige PKI, n (%)	4 (9)		
Vorherige CABG, n (%)	2 (9)		
Vorheriger HI n (%)	2 (9)		
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	-		
NYHA III-IV Klasse n (%)	8 (9)		
Implantierte Klappe			
Corevalve, n (%)	4 (9)		
Edwards Sapien, n (%)	5 (9)		
Transfemoral, n (%)	7 (9)		
Transapical, n (%)	2 (9)		

Tabelle 11: Demographische Eigenschaften der Patienten im 1-Jahres-*follow-up.* In der Tabelle sind die demographischen Eigenschaften der TAVR-Patienten 1 Jahr nach TAVR angegeben. Aufgeführt sind die Patienteneigenschaften, Risikofaktoren und Eigenschaften der implantierten Klappe. Ø: Durchschnittlich; SD: Standardabweichung; n: Anzahl der Patienten.

Im 1-Jahresverlauf haben wir die Veränderungen der funktionellen und strukturellen CMR-Parameter untersucht (Tabelle 12). In den rein funktionellen und strukturellen CMR Parametern zeigen sich keine signifikanten Veränderungen. Die Analyse ergab, dass die LVMi bedeutsam vor- vs. 6 Monate nach TAVR abnimmt (prä-TAVR vs. 6 Monate nach TAVR: 90.94±27.49 vs. 72.0±15.6; p=0.01). Eine signifikante Abnahme der LVMi zeigt sich zwischen den Werten 6 Monate und 1 Jahr nach dem TAVR-Verfahren nicht. Hinsichtlich der LV-EF (prä-TAVR vs. 6 Monate nach TAVR: 54.61±15.55 vs. 63.93±10.11) zeigt sich ebenfalls ein gravierender Unterschied zwischen den Werten vor

Α	Prä-TAVR	6 Monate post- TAVR	p-Werte
LV-EF (%)	54.61 ± 15.55	63.93 ± 10.11	< 0.015
IVS (mm)	16.62 ± 3.32	14.76 ± 3.14	n.s.
LVMi (g/m ²)	90.94 ± 27.49	72.0 ± 15.6	< 0.01
LVEDV (ml)	166.88 ± 69.66	147.79 ± 36.24	n.s.

TAVR und 6 Monate nach der Intervention (p<0.015). Die IVS und das LVEDV weisen keine signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf auf.

В	6 Monate post-	1 Jahr	p-Werte
	TAVR	post-TAVR	•
LV-EF (%)	63.93 ± 10.11	59.3 ± 6.78	n.s.
IVS (mm)	14.76 ± 3.14	15.93 ± 3.68	n.s.
LVMi (g/m ²)	72.0 ± 15.6	70.78 ± 22.66	n.s.
LVEDV (ml)	147.79±36.24	137.71 ± 28.86	n.s.

Tabelle 12: CMR-Charakterisitken bei den TAVR-Patienten im Vergleich zu bestimmten Zeitpunkten im 1-Jahres-*follow-up.* In den beiden Tabellen A und B sind die Basis-Parameter im zeitlichen Verlauf mit den zugehörigen p-Werten untersucht worden: LV-EF, IVS, LVM/BSA und LVEDV. Die p-Werte in Tabelle A beziehen sich auf die Zeitpunkte prä- und 6 Monate post-TAVR. Die Tabelle zeigt die LV-EF (%), IVS(mm), LVM/BSA(g/m²) und das LVEDV(ml) im zeitlichen Verlauf. In Tabelle B werden die gleichen CMR-Charakteristiken zu den Zeitpunkten 6- Monate post-TAVR im Vergleich zu einem Jahr post-TAVR analysiert. Die p-Werte wurden durch eine nichtparametrische Analyse berechnet.

Die SRe zeigt ein Jahr nach der Intervention keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Halbjahres-*Follow-up* (prä-TAVR vs. 6 Monate nach TAVR vs. 1 Jahr nach TAVR: 1.11±0.78 s⁻¹ vs. 1.056±0.323 s⁻¹ vs. 1.044±0.31 s⁻¹). Auch beim GLS können keine signifikanten Veränderungen zu den verschiedenen *Follow-up* Zeitpunkten detektiert werden (prä-TAVR vs. 6 Monate nach TAVR vs. 1 Jahr nach TAVR: -18.76±7.11% vs. - 20.18±4.57 % vs. -19.52±3.41%). Beim Vergleich der T2-Zeiten zeigen sich gravierende Unterschiede nach einem Jahr: In der Patientengruppe im 1-Jahres-*follow-up* ist, wie auch bei den Patienten im 6-Monats-*follow-up*, der Mittelwert der T2-Zeit mit 68.56±2.2 ms gegenüber den Kontrollen erhöht. 6 Monate nach der Intervention fällt der Wert annähernd

auf die Ausgangswerte der Kontrollen (62.78±3.9 ms; p=0.0006). Allerdings steigt die T2-Zeit nach einem Jahr mit Werten über dem Halbjahreswert wieder signifikant an (69.23±5.04 ms; p=0.0004). Abb. 28 zeigt die individuellen Veränderungen der T2-Zeiten im Verlauf der 3 Zeitpunkte.



T2-Zeiten im Verlauf

Abb. 28: Vergleichsanalyse der T2-Zeiten im zeitlichen Verlauf bei den 9 TAVR-Patienten im 1-Jahres-follow-up. Im Diagramm werden die Mittelwerte der T2-Zeiten im Verlauf der drei Zeitpunkte anhand der schwarzen Rechtecke gezeigt. Farblich markiert sind die individuellen Verläufe der 9 Patienten. P-Werte: #< 0,01. Die globalen T2-Zeiten werden in ms in Abhängigkeit zu den verschiedenen Zeitpunkten vor-, 6 Monate und 1 Jahr nach TAVR dargestellt. Die individuellen Verläufe der T2-Zeiten der 9 Patienten werden zeitlich fortlaufend abgebildet. Die Unterschiede sind signifikant (prä-TAVR vs. 6 Monate nach TAVR: p=0,0006/ 6 Monate nach TAVR vs. 1 Jahr nach TAVR: p=0.0004)

viii. Prädiktoren zur Vorhersage reverser linksventrikulärer Adaptionen des Ventrikelmyokards

Um unsere Fragestellung bezüglich möglicher Faktoren zur Vorhersage einer Verbesserung der LV-EF und des LVEDV zu beantworten, haben wir weitergehende exakte univariate und multivariate Analysen durchgeführt (Tabelle 13) (Gastl et al., 2018). Die univariate Analyse ergab, dass Ausgangswerte mit LV-EF<50%, GLS<14.4% und T2-Zeiten ≥70.2ms eine Reduktion des LVEDV von >20% signifikant vorhersagen. In der multivariaten Analyse waren nur die T2-Zeiten zur Vorhersage der Reduktion des LVEDV>20% statistisch bedeutsam. Des Weiteren ergab die univariate Analyse, dass folgende Ausgangsparameter zur Vorhersage einer LV-EF von >10% (p<0.05) geeignet sind: eine erhöhte LVMi $>98g/m^2$ (OR: 5.6; KI: 1.2-25.7; p=0.02), ein beeinträchtigter GLS<14.4% (OR: 11.1; KI: 1.1-112.0; p=0.04), ein erhöhtes initiales LVEDV>164.9 ml (OR:30.0; KI: 3.3-272.3; p<0.001) und erhöhte globale T2-Zeiten>70.2 ms (OR: 9.0; KI: 1.4-59.8; p=0.02). Für die multivariate Analyse (Tabelle 14) kann eine LV-EF Steigerung>10% durch Ausgangswerte des LVEDV>164.9 ml, die LVMi>98.4 g/m² und initiale T2-Zeiten≥70.2 ms erreicht werden (p<0.05). Die unabhängige Assoziation der Parameter ergab bei Analysierung der multivariaten Analyse, dass nur das LVEDV statistisch signifikant als Prädiktor für reverse linksventrikuläre Adaptionen ist. In der Kombination der Parameter stellt sich heraus, dass der GLS kein signifikanter Vorhersagewert für eine Besserung des LV-EF darstellt. In einer nachträglichen Stufenanalyse wurde eine LV-EF Steigerung von >10% mit einem initialen LVEDV>164.9 ml bei 52.6% der Patienten vorhergesagt. Durch Hinzufügen des Parameters LVMi >98g/m² können 63.2% der Patienten identifiziert werden, um eine LV-EF Besserung nach TAVR vorherzusagen. Zusätzliche 5.2% (68.4%) können durch Addition der initialen T2-Werte detektiert werden. Für eine Reduktion des LVEDV um ca. 20% nach dem Klappenersatz können 74.7% der Patienten mittels beeinträchtigter LV-EF<50% erkannt werden. Durch die Miteinbeziehung von GLS<14.4% und T2-Zeiten≥70.2 ms stieg der Vorhersagewert auf 84.2% an. Wir können in dieser Studie mittels LGE, SRe und IVS keine Vorhersage funktionelle Besserung LV-EF treffen. über eine der
	LV-EF Besserung >10%			LVEDV Reduktion						
	Log OR	95% KI	p- Werte	Log OR	95% KI	p-Werte				
LV-EF< 50%	-	-	-	1.5	0.0-3.5	0.03				
LVEDV> 164.9ml	2.2	0.9-Inf	< 0.001	-	-	-				
LVMi> 98.4g/m ²	1.8	0.1-4.2	0.03	1.2	-0.5-3.2	0.11				
IVS> 15mm	1.2	-0.3-3.0	0.12	0.4	-1.1-2.1	0.72				
GLS< 14.4%	2.1	-0.1-6.0	0.04	1.7	-0.5-4.1	0.14				
SRe< 0.7s ⁻¹	1.7	-0.4-4.5	0.1	1.5	-0.7-4.3	0.16				
T2≥ 70.2ms	2.3	0.1-6.1	0.03	4.1	1.6-Inf	< 0.001				
LGE	1.8	-0.5-5.9	0.19	1.3	-0.7-3.7	0.20				

Univariate Analyse

Tabelle 13: Univariate Analyse (A) für CMR-Vorhersagewerte der LV-EF Besserung nach *Remodeling* des Myokards durch TAVR. Statistisch signifikant gelten p-Werte $\leq 0,05$ Die univariate Analyse wird unterteilt in eine LV-EF-Besserung >10% und eine LVEDV Reduktion. Die *Odds Ratios*, das Konfidenzintervall und die zugehörigen p-Werte werden jeweils angegeben. Die einzelnen Werte zur Vorhersage werden in der linken Spalte dargestellt. Dazu zählen: LV-EF<50%, LVEDV>164,9 ml, LVMi>98,4 g/m², IVS>15mm, GLS<14,4%, SRe<0,7s⁻¹, T2>70,2 ms, *Late Gadolinium Enhancement*. CMR: kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie; LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVM: linksventrikuläre Masse per Körperoberfläche; IVS: intraventrikuläre Septumdicke; GLS: Globaler longitudinaler *Strain*, SRe: diastolische *Strain* Rate; LGE: *Late Gadolinium* Ausdehnung. Diese Graphik wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

B

Multivariate Analyse

	LV-EF Besserung > 10%			LVEDV Reduktion		
	Log OR	95% KI	P- Werte	Log OR	95% KI	p- Werte
LV-EF<	_	_	_	1 /	-0.7-4.0	0.16
50%	-	-	-	1.4	-0./-4.0	0.10
LVEDV>	2.5	0.4-6.2	<0.001	-	-	-
164.9ml						
LVMi>	0.6	-2.1-3.1	0.6	0.4	-1.8-2.4	0.67
98.4g/m^2						
IVS>	0.5	-1.2-2.3	0.5	-0.2	-2.2-1.7	1.0
15 mm						
GLS<	1.1	-Inf-4.6	0.6	1.0	-2.7-5.4	0.49
14.4%						
SRe <0.7s ⁻¹	0.2	-Inf-3.0	1.0	0.9	-2.5-4.8	0.45
T2≥70.2ms	1.3	-1.5-4.2	0.3	2.9	0.6-6.9	< 0.001
LGE	-0.3	-4.2-2.4	1.0	1.0	-1.9-4.0	0.59

Tabelle 14: Multivariate Analyse (B) für CMR-Vorhersagewerte der LV-EF Besserung und LVEDV Reduktion nach *Remodeling* **des Myokards durch TAVR.** Die multivariate Analyse wird unterteilt in eine LV-EF-Besserung >10% und eine LVEDV Reduktion. Die *Odds Ratios*, das Konfidenzintervall und die zugehörigen p-Werte werden jeweils angegeben. Die einzelnen Werte zur Vorhersage werden in der linken Spalte dargestellt. Dazu zählen: LV-EF<50%, LVEDV>164,9 ml, LVMi>98,4 g/m², GLS<14,4%, T2>70,2 ms, IVS>15mm, SRe <0.7s⁻¹. In der multivariaten Analyse zeigen nur die initialen T2-Zeiten in Kombination aller Parameter zur Vorhersage einer LVEDV Reduktion eine Signifikanz auf. Eine LV-EF Steigerung>10% kann durch Ausgangswerte des LVEDV>164,9 ml, IVS>15mm, SRe <0.7s⁻¹, die LVM>98,4 g/m² und initiale T2-Zeiten≥70,2 ms erreicht werden (p<0,05). In der Kombination der Parameter stellte sich herraus, dass sich der GLS als kein signifikanter Vorhersagewert für eine Besserung des LV-EF darstellt. CMR: kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie; LV-EF: linksventrikuläre Masse per Körperoberfläche; IVS: intraventrikuläre Septumdicke; GLS: Globaler longitudinaler *Strain*, SRe: diastolische *Strain* Rate; LGE: *Late Gadolinium* Ausdehnung. Diese Graphik wurde modifiziert nach (Gastl et al., 2018).

IV. Diskussion

i. Zusammenfassung

In dieser Studie konnte eine LVH bei Patienten mit schwerer AS mit Hilfe von erhöhten T2-Relaxationszeiten und myokardialer Deformationsanalyse (beeinträchtigter GLS und SRe) zusätzlich zu bereits bekannten Parametern charakterisiert werden. Im Vergleich zu den alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen weisen Patienten mit schwerer AS initial höhere T2-Zeiten auf. Nach dem TAVR-Verfahren zeigt sich das bereits vorbeschriebene linksventrikuläre reverse Remodeling in der CMR (LVMi und IVS reduzieren sich signifikant) (Baumgartner et al., 2017) (Tabelle 10). Damit einhergehend sinken die myokardialen T2-Zeiten 6 Monate nach TAVR signifikant, vor allem bei Patienten mit initial hohen T2-Zeiten \geq 70.2 ms bzw. mit einer exzentrischen Hypertrophie (Abb. 23; Tabelle 10). Neben den T2-Zeiten bessert sich ebenfalls der myokardiale GLS und die SRe (Abb. 21; Abb. 22). Jene Patienten, die initial besonders hohe T2-Zeiten aufwiesen (4^{te} Quartile), profitieren am deutlichsten von myokardialem Remodeling nach der Implantation. Zudem detektierten wir Parameter, welche das Ausmaß von positivem LV-Remodeling nach TAVR (LV-EF und LVEDV Verbesserung) vorhersagen können (Tabelle 13; Tabelle 14). Dazu zählen vor allem die Ausgangswerte der globalen T2-Relaxationszeiten, der GLS, die LVMi und die IVS. Ein Jahr nach TAVR steigen die T2-Zeiten trotz der weiteren Reduktion der LVMi wieder an (Abb. 28). In einer erweiterten Studie und durch Erhöhung der Patientenzahl nach TAVR könnte dieser Aspekt weiter untersucht werden.

ii. Reverse linksventrikuläre Adaptionen des Ventrikelmyokards und Veränderungen der Myokardfunktion

Die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach dem TAVR-Verfahren sowie die valvuläre und ventrikuläre Funktion des LV werden mit Hilfe der VARC-2 Kriterien analysiert (Puri et al., 2016) (Kappetein et al., 2013). Die für die Klassifizierung einer LVH definierten Parameter zeigen sich bei schwerer AS in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant erhöht (Tabelle 6) (Lorell and Carabello, 2000) (Katz and Rolett, 2016). Im Gesamten präsentieren sich bei den Patienten mit schwerer, symptomatischer AS im Vergleich zu den Kontrollen in dieser Studie keine bedeutenden Unterschiede des LVEDV und SV (Tabelle 6). Eine Erklärung kann in dem heterogenen Vorliegen der konzentrischen und exzentrischen LVH in diesem Patientenkollektiv gesehen werden. Die exzentrische LVH ist in dieser Studie definiert als eine Zunahme des LVEDV und LVMi wie bereits zuvor beschrieben (Dweck et al., 2012) (Cioffi and Stefenelli, 2002) (Hess et al., 1983). Das LVEDV ist vor allem bei den Patienten mit exzentrischer Hypertrophie aufgrund des insuffizienten Zusammenspiels der Myozyten signifikant im Vergleich zu den Kontrollen erhöht (Tabelle 7) (Treibel et al., 2018) (Fairbairn et al., 2013) (Mihl et al., 2008). Die damit einhergehende eingeschränkte LV-EF bei Patienten mit exzentrischer Hypertrophie spiegelt sich in den Ergebnissen dieser Studie wider (Tabelle 7) (Cribier et al., 2004a) (Bochenek et al., 2015) (Poulin et al., 2014).

a) Einfluss von TAVR auf die CMR-Charakteristiken

Tabelle 8 zeigt 6 Monate nach TAVR eine Besserung der NYHA-Klasse von 90% der Patienten, also eine Besserung der klinischen und symptomatischen Parameter (Zanettini et al., 2014). Es zeigte sich keine bedeutsame Reduktion der MI-Manifestation nach TAVR (Tabelle 9). Eine Ursache kann in dem kurzen zeitlichen Beobachtungszeitraum gesehen werden, indem die Mitralklappe noch nicht regeneriert ist (Tzikas et al., 2010). Eine längerfristige zeitliche Untersuchung dieses Parameters kann weitere Aufschlüsse liefern. Deutlichere Veränderungen zeigen sich bezüglich der CMR-Charakteristiken nach TAVR (Tabelle 10). Die IVS, LVMi und das LVEDV sinken signifikant. Die Ursache der Abnahme der LVH nach dem Klappenersatz ist die Rückführung der myozellulären Hypertrophie (reverse ventrikuläre Adaption) (La Manna et al., 2013) (Biederman et al., 2011) (Cribier et al., 2004a). In vorherigen Studien wurde beschrieben, dass die zunehmende koronare Durchblutung nach TAVR aufgrund des verbesserten Perfusionsverhältnisses mit einer Reduzierung des LVEDP einhergeht (Ben-Dor et al., 2014). Am stärksten ist die Abnahme der LVH innerhalb der ersten 6 Monaten nach TAVR und sie nimmt weiter ab innerhalb der ersten 4 Jahre (Biederman et al., 2011). Die deutlichste Besserung nach TAVR zeigt der Parameter LV-EF (Tabelle 10). Patienten mit initial eingeschränkter LV-EF weisen bereits in früheren Studien die stärkste Verbesserung des LVEDV, des GLS, der NYHA-Klasse, des LVEDP und der LV-EF auf (Cribier et al., 2004a) (Bochenek et al., 2015) (Poulin et al., 2014) (La Manna et al., 2013). Verursacht durch die Reduktion der Nachlast steigt die LV-EF aufgrund der Zunahme des SV und der Abnahme des LVEDV (Bauer et al., 2004) (Derumeaux et al., 2002). Die Wechselwirkung des LVEDP, des LVEDV und der LV-EF zeigt sich ebenfalls anhand der Druckvolumenschleife (Abb. 2). In der univariaten Analyse profitieren Patienten mit initialer LV-EF<50% deutlich von einer Reduktion des LVEDV und Patienten mit einer initialen LVMi > 98.4 g/m² von einer LV-EF Besserung von >10% (Tabelle 13). In der multivariaten Analyse kann eine Besserung der LV-EF von >10% bei einem initial erhöhten LVEDV> 164.9ml vorhergesagt werden (Tabelle 14). Daraus lässt sich schließen, dass AS-Patienten mit schwerer LVH bei initial erhöhtem LVEDV (exzentrischer Hypertrophie) in dieser Studie am stärksten von TAVR profitieren. Da die Anzahl der Studienteilnehmer 1 Jahr nach TAVR gering ist (n=9), zeigen sich hier nur wenige signifikante Veränderungen (Tabelle 12). Im Vergleich zum 6-Monats-follow-up sind 1 Jahr nach TAVR keine Veränderungen zu detektieren. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass reverses Remodeling mit langfristiger Parameterbesserung nach der Klappenintervention stattfindet (Biederman et al., 2011).

b) Einfluss reverser Adaptionen auf den Globalen longitudinalen Strain

Der Parameter des GLS zeigt sich, einhergehend mit vorherigen Studien, in dieser Studienpopulation initial signifikant beeinträchtigt (Abb. 17) (Giorgi et al., 2005) (Delgado et al., 2009). LVH verursacht nach dem Gesetz von LaPlace eine Zunahme des radialen Myokards, welche zu einer Verkürzung und Beeinträchtigung der langen Achse (GLS) führt. Dieser Kompensationsmechanismus ermöglicht, dass die LV-EF zunächst normwertig ist (Maciver and Townsend, 2008) (Wang et al., 2012). Studien weisen darauf hin, dass die LV-EF im Verlauf der Erkrankung sinken kann und sie sich als langfristiger Anpassungsmechanismus bei schwerer AS erklärt (Mihl et al., 2008) (Ito et al., 2018). Um einen frühen myokardialen Schaden zu detektieren ist der GLS womöglich ein sensitiverer Parameter als die LV-EF, da der GLS eine frühe myokardiale Dysfunktion identifizieren kann (Yip et al., 2002) (Kempny et al., 2013) (Otto et al., 1997) (Nagata et al., 2015). 72%

der Patienten mit schwerer AS konnten vor dem Klappenersatz einer der hoch symptomatischen NYHA-Klassen III oder IV zugeordnet werden. Studien weisen darauf hin, dass eine Besserung des GLS mit einer Besserung der Symptomatik nach Intervention einhergeht (Kempny et al., 2013) (Otto et al., 1997) (Weidemann et al., 2009). Damit einhergehend zeigen sich bei den hochsymptomatischen Patienten erhöhte Ausgangswerte des GLS (Abb. 21). Die Analyse des GLS nach TAVR ergab eine signifikante Besserung (Abb. 21). In vorherigen Studien wurde der GLS als Prädiktor für reverses Remodeling nachgewiesen: Kempny et al., 2013 identifizierten den initialen GLS <13.3% als Vorhersagewert für eine fehlende Besserung des GLS nach TAVR und eine irreversible myokardiale Dysfunktion. 6 von 29 Patienten dieser Studie mit einem initialen GLS von <13.3% präsentierten sich mit verbessertem GLS nach TAVR. Im Vergleich zu den Kontrollen ist der GLS nach dem Aortenklappenersatz noch eingeschränkt, zeigt aber eine Tendenz zur Besserung (Abb. 21) (Fukui and Cavalcante, 2018). Ein Grund kann in der sich noch erholenden systolischen Funktion des Ventrikelmyokards durch die Nachlastsenkung und den stattfindenden ventrikulären Adaptionen gesehen werden (Kalam et al., 2014) (Kempny et al., 2013). In der univariaten Analyse kann der GLS<14.4% eine Besserung der LV-EF von > 10% vorhersagen, hat jedoch in der multivariaten Analyse keine Signifikanz zur Vorhersage der Besserung der LV-EF (Tabelle 13, Tabelle 14). Eine Ursache dafür kann in einem zu hohem Cut-off Wert gesehen werden. Ebenso ist das Kollektiv unserer Patienten sehr heterogen und weist starke Differenzen des GLS auf (Tabelle 5, Abb. 17).

c) Einfluss reverser Adaptionen auf die Myokardiale Fibrose und die Strain Rate

Als Triggermechansimus der exzentrischen Hypertrophie, beschreiben Treibel et al., 2018 in Ihrer Studie zwei mögliche Ursachen von MF: (1) die eingeschränkte Koronarperfusion, welche zu den ischämischen Arealen und Nekrose der Kardiomyozyten führt und (2) der durch einen erhöhten LVEDP verursachte mechanische Reiz, welcher die Fibroblasten zur al.. 2014). Die Kollagensynthese anregt (Mahmod et veränderte Kollagenzusammensetzung des ischämischen Myokards bei MF lässt sich mittels verschiedener Parameter darstellen. Vorherige CMR-Studien weisen myokardiale Narben mittels fokalem Late Gadolinium Enhancement bei Patienten mit schwerer AS und LVH nach (Dobson et al., 2016). In unserer Studie erhielten 65% der AS-Patienten (28/43) eine Untersuchung mittels LGE. Es zeigt sich bei 11/28 Patienten ein ischämisches Areal vor TAVR, welches am ehesten subendokardial gelegen ist. Myokardiale Infarktareale und transmurale Fibrose dienen in bisherigen Studien als Prädiktor für eine ausbleibende

Besserung bzw. Reduktion der LVH sowie eine LV-EF-Besserung und eine erhöhte Mortalitätsrate im Kurzzeit-follow-up nach TAVR (Dobson et al., 2016) (Weidemann et al., 2009) (Chin et al., 2017). Diese Studien zeigen, dass Patienten ohne myokardiale Fibrose vor TAVR eine stärkere Reduktion der LVMi aufweisen. Auch unsere Studie zeigt, dass Patienten ohne MF vor TAVR von einer stärkeren Reduktion der LVMi nach der Intervention profitieren (32/43 Patienten). Der durch die erhöhte Nachlast provozierte mechanische Reiz verursacht eine erhöhte Kollagensynthese und eine irreversibel beeinträchtigte Myozyten-Veränderung bei MF (Weber, 1989) (Conrad et al., 1995). Im Gegensatz zu bereits existierenden Studien, kann in unserer Studie dem LGE keine Bedeutung in der Vorhersage reverser Rückführung des Ventrikelmyokards beigemessen werden (Dobson et al., 2016) (Weidemann et al., 2009) (Chin et al., 2017). Eine Ursache für die nicht signifikanten Ergebnisse bezüglich des LGE ist die niedrige Probandenzahl, welche Kontrastmittel erhalten konnte (65%). Des Weiteren beschreiben Treibel et al., 2018 das Fortschreiten der Fibrose von subendokardial nach epikardial: Je schwerer das Ischämie-Stadium, desto progressiver ist die Fibrose epikardial fortgeschritten und desto leichter ist die subendokardiale und diffuse Fibrose zu übersehen. Nicht signifikante Veränderungen beim LGE wurden bereits in Studien damit begründet, dass LGE alleine das Kollagen nicht darstellen kann und die extrazelluläre Matrix ebenfalls miteinbezogen werden sollte (Treibel et al., 2018). T1-Karten können ebenfalls eine myokardiale Fibrose darstellen und spiegeln vor allem den Extrazellularraum, diffuse MF und lokale Narben wider (Nadjiri et al., 2016). In vorherigen Studien zeigten sich T1-Zeiten als besonders sensitive Parameter zur Identifizierung irreversibler Schäden, beispielsweise um ischämische Areale im Sinne diffuser myokardialer Fibrose zu identifizieren (Kellman and Hansen, 2014).Um eine diffuse Fibrose darzustellen zeigt sich der Parameter der T1-Zeiten womöglich sensitiver als LGE (Moon et al., 2013) (Messroghli et al., 2017). Studien über T1-Karten zeigten bereits, dass die T1-Relaxationszeiten bei Patienten mit schwerer AS erhöht sind und diffuse Fibrose vor allem im septalen Segment nachweisbar ist (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2016).

Bei fehlender T1 Sequenz im Studiendesign, untersuchten wir die Wechselbeziehung der diastolischen SRe mit den T1- und T2-Zeiten als Surrogat. In Abb. 20 wird eine gute Korrelation der T1-Werte mit der SRe dargestellt, aber eine Korrelation zwischen T2-Werten und SRe kann nicht detektiert werden. Deshalb dient die SRe als ein Ersatzmarker für diffuse Fibrose in unserer Studie, denn die reduzierte Fähigkeit für das funktionsfähige

diastolische Zusammenspiel (SRe) wird durch eine diffuse Fibrose beeinflusst (Biernacka and Frangogiannis, 2011) (Mihl et al., 2008) (Nguyen et al., 2010). Bereits existierende Studien weisen eine Korrelation der SRe und des LVEDP nach (Glower et al., 1985) (Chen et al., 2014). In unserer Studie ist sowohl die initiale SRe bei den Patienten vor TAVR im Vergleich zu den Kontrollen signifikant beeinträchtigt, als auch der LVEDP erhöht (Abb. 18, Tabelle 6). Treibel et al., 2018 beschreiben ebenfalls, dass bei der diastolischen Dysfunktion der LVEDP erhöht ist. Der erhöhte LVEDP induziert einen stärkeren Wandstress und resultiert langfristig in einer Kollagenumwandlung mit beeinträchtigter SRe. Weitere Studien identifizieren die SRe als Vorhersagewert für eine diastolische Dysfunktion des LV bei jedoch normwertiger LV-EF (Ma et al., 2016). Diese Ergebnisse können wir mit den TAVR-Patienten in dieser Studie unterstützen (Abb. 18, Tabelle 6). Die SRe und somit die diastolische Funktion zeigt in dieser Studie lediglich eine milde Besserung im zeitlichen Verlauf (Abb. 22). Der Prozess Rückführung der der Anordnung der Kollagenfibrillen bei eingeschränkter Deformationsfähigkeit ist träge und kann die zunächst milde Besserung der diastolischen Funktion erklären (Bjørnstad et al., 2011). Eine verlängerte Follow-up Studie könnte eine Besserung der SRe darstellen, wie es beispielsweise in bisherigen Studien mit einem 17-Monats-follow-up und ähnlichem Patientenkollektiv nachgewiesen werden konnte (Delgado et al., 2009) (Fairbairn et al., 2013) (Wang et al., 2012). Über einen verlängerten Beobachtungszeitraum können sich die Perfusionsverhältnisse womöglich verbessern (Messalli et al., 2012) (Ben-Dor et al., 2014). Eine weitere Ursache der lediglich milden Besserung der SRe kann die geringe Patientenanzahl sein, da eine Tendenz zur Steigerung der SRe auch in dieser Studie ersichtlich ist (Abb. 22). In früheren Studien weisen Patienten mit konzentrischer Hypertrophie oder einem kurzem Follow-up Zeitraum ebenfalls nur eine milde Besserung der SRe auf (Maayan et al., 2014) (Grabskaya et al., 2011) (Uddin et al., 2014).

iii. Bedeutung der T2-Karten bei LVH bedingt durch schwere AS

Als sensitiver Parameter für Bewegungen der Wassermoleküle im Magnetfeld können T2-Zeiten Rückschlüsse auf pathologische Veränderungen und Inhomogenitäten im Gewebe geben (Schild, 2005) (Bönner et al., 2015). Es besteht eine signifikante Erhöhung der T2-Zeiten bei den Patienten vor TAVR im Vergleich zu den Kontrollen (Abb. 19). Die durch schwere, symptomatische AS verursachte LVH führt zu einer Maladaption der Ventrikelgeometrie (Lorell and Carabello, 2000). Das reversibel beeinträchtigte Myokard korreliert mit myokardialen Ödemen in vorherigen Studien (Vermes et al., 2014) (Zia et al., 2012). Da diese Ödeme ebenfalls mit erhöhten T2-Zeiten einhergehen, können T2-Werte als Marker des ventrikulären Remodeling gesehen werden (Vermes et al., 2014). Die Erhöhung der T2-Zeiten kann sowohl durch intra-, als auch extrazelluläre Flüssigkeitsverschiebungen entstehen (Bönner et al., 2015) (Garcia-Dorado et al., 2012) (Spieker et al., 2017). Bei der LVH kann langfristig das Verhältnis zwischen koronarem Blutfluss und myokardialer Masse vermindert sein, wodurch kleinere Ischämiezonen mit begleitendem Ödem entstehen (Treibel et al., 2018). Ischämiebedingt verlieren die Myozyten die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung des osmotischen Gradienten, was in einer Erhöhung des intrazellulären Wassergehaltes mit ödematösem Anschwellen der Myozyten mündet (Garcia-Dorado et al., 2012). Andere Studien bei Patienten mit Myokarditis, HCM oder HI weisen darauf hin, dass das Ödem durch kleinere Ischämiezonen und dadurch resultierender gesteigerter Permeabilität, extrazellulär lokalisiert ist (Bönner et al., 2015) (Spieker et al., 2017).

Bei der Stratifizierung der Ausgangscharakteristiken nach hohen und niedrigen T2-Zeiten sind die Patienten mit initial hohen T2-Zeiten \geq 70,2 ms durch ein bedeutsam erhöhtes LVEDV und eine eingeschränkte LV-EF gekennzeichnet. Auch das signifikant eingeschränkte RVEDV erklärt sich durch den dilatierten LV bei erhöhtem LVEDV (Tabelle 7). Diese Parameter gehen vor allem mit der Definition einer exzentrischen Hypertrophie einher (Katz and Rolett, 2016). Hohe T2-Zeiten fungieren hier als Identifizierungsparameter für eine exzentrische Hypertrophie. Die Analyse der T2-Karten 6 Monate nach TAVR bestätigt unsere Hypothese der signifikanten Abnahme der T2-Zeiten durch die Nachlastsenkung (Abb. 23). Dabei sinken die T2-Zeiten annähernd auf den Mittelwert der Kontrollgruppe. Trotzdem ist der Mittelwert der TAVR-Patientengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe erhöht. Der im Vergleich zu der Kontrollgruppe erhöhte Mittelwert der T2-Zeiten kann durch die LVMi nach TAVR begründet werden. Abb. 25 zeigt, dass die LVMi der Patienten mit initial hohen T2-Zeiten \geq 70.2 ms im Vergleich zu den Patienten nach TAVR noch erhöht ist. Krayenbuehl et al., 1989 stellten bereits bei Patienten nach operativem Klappenersatz fest, dass selbst nach 6-7 Jahren keine vollständige Rückführung der Maladaptionen nachzuweisen ist. Liegt bei erhöhter LVMi eine Perfusionsstörung vor, können dadurch hohe T2-Zeiten resultieren (Messalli et al., 2012). 1 Jahr nach TAVR steigen die T2-Werte wieder an. Aufgrund der geringen Probandenanzahl im 1-Jahres-*follow-up* können die genannten Faktoren jedoch nur als Vermutungen gewertet werden: die zunächst starke Reduktion der T2-Werte 6 Monate nach TAVR kann auch als eine Art überschießende Reaktion auf die deutliche Reduktion der Nachlast gesehen werden und identifiziert T2-Zeiten als dynamische Werte (Abdel-Aty et al., 2009). Diese schnelle Anpassungsreaktion relativiert sich im zeitlichen Verlauf, weshalb die T2-Zeiten wieder steigen, obwohl sich die Dimension und Funktion nicht wesentlich ändern.

iv. Beeinflussung der T2-Zeiten durch Störfaktoren

Um Störfaktoren wie zum Beispiel einen unterschiedlichen Altersdurchschnitt, Komorbiditäten und das Geschlecht in dieser Studie auszuschließen, haben wir in der Kontrollgruppe Patienten mit übereinstimmenden Parametern eingeschlossen, da T2-Zeiten in vorherigen Studien alters-, geschlechts- und krankheitsadaptierte Unterschiede aufweisen (Tabelle 5) (Bönner et al., 2016) (Park et al., 2015) (Thavendiranathan et al., 2012) (Spieker et al., 2017) (Marie et al., 2001) (Messalli et al., 2012) (Imbriaco et al., 2007). In der Analyse der T2-Zeiten bei Patienten mit schwerer AS im Vergleich zur Kontrollgruppe stellten wir fest, dass es eine initiale Überlappungszone der myokardialen T2-Werte der beiden Gruppen gibt (Abb. 19). Die TAVR-Patienten innerhalb dieser Überlappungszone sind charakterisiert durch eine niedrige LVMi und die Kontrollgruppe durch eine gesteigerte Frequenz von arteriellem Bluthochdruck. Beide Faktoren zeigen Einflüsse auf die globalen myokardialen T2-Zeiten und verkomplizieren die Interpretation der parametrischen Karten (Bönner et al., 2015). Die bestehenden Daten über T2-Werte bei Patienten mit Hypertension deuten höhere T2-Zeiten im Vergleich zu den Kontrollen ohne arterielle Hypertension an (Jungmann et al., 2013). Im Gegensatz zu den gesamten TAVR-Patienten sind die T2-Zeiten der Kontrollgruppe mit arterieller Hypertonie trotzdem niedriger (Abb. 19). Garcia et al., 2007 stellten fest, dass LVH bei schwerer, symptomatischer AS deutlicher ausgeprägter ist als bei arterieller Hypertonie. Eine Begründung für die Unterschiede bei den T2-Zeiten zwischen diesen beiden Gruppen kann also in dem gleichzeitigen Vorliegen einer schweren AS und arteriellen Hypertonie vor TAVR gesehen werden (Bönner et al., 2015) (Garcia et al., 2007). 7 von 9 Patienten im 1-Jahres-follow-up wiesen vor TAVR ebenfalls eine arterielle Hypertonie auf (Tabelle 11). Um den Einfluss der Nachlast bei arterieller Hypertonie und AS in diesem Follow-up zu überprüfen, könnte eine invasive Messung des Druckgradienten in der Aorta ascendens durchgeführt werden, um so Aufschlüsse über die Druckverhältnisse 1 Jahr nach TAVR zu liefern (Wilkenshoff et al., 2017). Durch den vorliegenden Druckgradienten können wiederum Rückschlüsse auf die steigenden T2-Zeiten gezogen werden (Messalli et al., 2012) (Krayenbuehl et al., 1989). Des Weiteren sollten proBNP-Werte im zeitlichen Verlauf als Parameter hinzugezogen werden, da diese Aufschlüsse über die myokardiale Belastung liefern (Rottbauer et al., 1996). Dieses Beispiel zeigt, dass parametrische Karten gut zur Unterscheidung der Durchschnittswerte zwischen Gruppen geeignet sind, aber individuelle Unterschiede nicht dargestellt werden können. Weitere Analysen der parametrischen Karten müssen die Einflüsse auf die T2-Relaxationszeiten weiter

interpretieren, um die Bedeutung der Überlappungszone aufzuklären und für diagnostische Zwecke zugänglich zu machen (Bönner et al., 2015).

v. T2-Karten als Prädiktoren einer reversen linksventrikulären Adaption nach TAVR

Die ausgeprägte Verbesserung von CMR-Charakteristiken sowie des GLS und der SRe bei initial eingeschränkter LV-EF nach TAVR konnten Studien bereits aufzeigen (Cribier et al., 2004a) (Bochenek et al., 2015) (Poulin et al., 2014). Die prognostische Bedeutung von T2-Zeiten bei Patienten mit schwerer AS ist soweit unbekannt. Die prädiktive Rolle von T2-Zeiten bei Myokarditis oder Morbus Fabry ist jedoch bereits in Studien nachgewiesen worden (Nishii et al., 2014) (Messalli et al., 2012) (Vermes et al., 2014). Higgins et al., 1983 konnten erstmalig die lineare Korrelation vom Wassergehalt mit den T2-Zeiten darstellen. Deshalb kann angenommen werden, dass durch die Rückführung myozellulärer Hypertrophie der Wassergehalt des Myokardgewebes bzw. das Ödem wahrscheinlich abnimmt und die T2-Zeiten sinken (Spieker et al., 2017) (Bönner et al., 2015) (Abb. 23). Folglich stellen T2-Karten den myozellulären Wassergehalt dar und reflektieren die Reversibilität myokardialer Hypertrophie (reverses *Remodeling*) (Abdel-Aty et al., 2009) (Schild, 2005). In unserer Studie wird anhand der Veränderungen der CMR-Charakteristiken deutlich, dass sich die myokardiale Struktur und die Funktion nach der TAVR erholt und reverses Remodeling stattfindet (Tabelle 10). Eine Erklärung für die bedeutsame Besserung der Parameter bei initial hohen T2-Zeiten und exzentrischer Hypertrophie kann in dem hohen Wassergehalt bzw. der Gewebezusammensetzung der LVH gesehen werden (Abb. 25). Die erhöhte LVMi bei LVH geht mit einer geringeren Perfusion einher und provoziert durch die Ischämie hohe T2-Zeiten (Messalli et al., 2012) (Nishii et al., 2014). Daraus lässt sich folgern, dass erhöhte T2-Zeiten Hinweise auf das Vorliegen einer hohen LVMi bei Patienten mit AS liefern und somit als zusätzlicher Marker für die Prognose der Erkrankung und Steuerung eines Behandlungsverfahren dienen könnten. Initial hohe T2-Zeiten identifizieren Patienten, welche eine größere Möglichkeit für ventrikuläres *Remodeling* durch die Auswirkungen der Nachlastsenkung aufweisen (Treibel et al., 2018).

Die Reduktion der T2-Zeiten und die Besserung der CMR-Ausgangscharakteristiken ist am deutlichsten ausgeprägt bei initialen Werten ≥70.2 ms (Abb. 24, Abb. 25, Abb. 26). Unsere multivariate Analyse zeigt, dass Patienten mit einer initialen T2-Relaxtationszeit ≥70,2 ms

eine Besserung des LV-EF von >10% und eine Reduktion des LVEDV von ca. 20% nach TAVR vorhersagen (Tabelle 14). Diese Analyse identifiziert T2-Zeiten als zusätzlichen Vorhersageparameter für reverses *Remodeling* nach TAVR. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass vor allem Patienten mit exzentrischer Hypertrophie hohe T2-Zeiten aufweisen und zu einer ausgeprägten Reduktion der T2-Zeiten nach TAVR führen. Dementsprechend profitieren vor allem Patienten mit initial eingeschränkter LV-EF von TAVR.

vi. Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit enthält einige Limitationen, welche im Folgenden nähergehend erläutert werden und bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Die gewählte Studienpopulation war mit 43 Patienten nicht groß genug um eine Mortalitätsrate zu berechnen. Aufgrund der kleinen Studienteilnehmeranzahl besteht das Potential für Überanpassung, also Spezifizierung bei zu vielen erklärenden Variablen in der statistischen Analyse (Gastl et al., 2018). Das exakte logsitische Regressionsmodell mit Vorkommen von statistischer Signifikanz in der Analyse darf jedoch trotzdem als Prädiktor interpretiert werden: eine Anlayse der Stärke des Tests, ob die Studiengröße ausreichend ist um Veränderungen der T2-Werte aufzuzeigen (prä-, post-TAVR, sowie bei den Kontrollen) hat mittels *post-hoc* Studie eine Stärke von 96,7% mit einem Typ 1 Fehler von 0,1% aufgewiesen (Gastl et al., 2018). Nach TAVR zeigt sich eine relevante Reduzierung der Anzahl der Patienten, die eine Analyse der T2-Karten nach TAVR erhielten (29 Patienten (Abb. 23) (Mehta and Patel, 1995). Das CMR ist eine gut reproduzierbare Technik zur Darstellung linksventrikulärer Volumina und Dimensionen. Es weist eine geringe Interobserver-Variabilität für T2-Karten und LV-Parameter auf (Petersen et al., 2017). Damit kann möglicherweise die kleine Anzahl der Studienteilnehmer gerechtfertigt werden. Ein längerfristiges Follow-up mit einer größeren Studienanzahl kann weitere Aufschlüsse über die Veränderungen und Ursachen der T2-Werte liefern. Eine Ausweitung der Studie auf ein 3-Jahres-follow-up ist geplant. Statistisch relevante Ergebnisse liefert nur die funktionelle Besserung der LV-EF und des LVEDV. Eine valide klinische Konsequenz kann nur eingeschränkt getroffen werden. Hämodynamische, invasive Messungen führten wir im Follow-up nicht durch. Deshalb war es uns nicht möglich die CMR-Charakteristiken mit invasiven Messungen (bspw. LVEDP) im Follow-up zu vergleichen. Um den komplexen Prozess der kardialen Arbeit zu verstehen, ist eine invasive Analyse der Druck-Volumenschleife von zusätzlichem Nutzen. In unserem CMR-Protokoll sind keine Sequenzen zur Generierung der T1-Karten gefahren worden. Deshalb konnte die myokardiale Strukturanalyse zur Detektion von Fibrose nicht komplettiert werden. Zudem wäre die Relation zwischen T1- und T2-Karten oder die Relation zwischen myokardialer Hypertrophie und Extrazellularvolumen für die exzentrische Hypertrophie von Interesse gewesen. Des Weiteren sollten proBNP-Werte im zeitlichen Verlauf als Parameter hinzugezogen werden, da diese Aufschlüsse über die myokardiale Belastung liefern (Rottbauer et al., 1996).

vii. Schlussfolgerung

Der interventionelle Aortenklappenersatz (TAVR) kann bei Patienten mit schwerer AS und Veränderungen der Ventrikelgeometrie (valvuläre LVH) zu einer Verbesserung der Prognose, wahrscheinlich durch die Rückführung der Hypertrophie (reverses *Remodeling*), führen.

Die strukturellen Veränderungen des Myokards bei valvulärer LVH vor und nach TAVR können sehr präzise mittels einer kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (CMR) charakterisiert werden. Dies kann sowohl bei einer Deformierungsanalyse (FTA) als auch bei einer Analyse der magnetischen Relaxationseigenschaften (parametrisches CMR) erfolgen. In der vorliegenden Arbeit wurde mittels multiparametrischer CMR mit parametrischen Karten und FTA die LVH bei schwerer symptomatischer AS charakterisiert. Signifikant hohe T2-Werte sagen den Erfolg von TAVR in Bezug auf das reverse *Remodeling* vorraus (LV-EF und des LVEDV). Diese prognostische Funktion ermöglicht die Identifikation der Patienten, die am stärksten von TAVR profitieren können.

Explorativ konnten wir zeigen, dass sich die T2-Zeiten nach einem Jahr wieder auf den Ausgangszustand vor TAVR zurückentwickeln, obwohl die Dimension, die Hypertrophie und das Schlagvolumen keiner Veränderung unterlagen. Dieser Effekt war überraschend und ist nicht einfach zu erklären. Weitere Studien müssen in Zukunft zeigen, wie sich die T2-Relaxationszeiten zu späteren Zeitpunkten nach TAVR verändern. Ob sich über die Veränderung der T2-Zeiten im Langzeitintervall eine weitere prognostische Wertigkeit ableiten lässt, bleibt vollkommen unklar. Eine neue Studie soll hier mit einem 3-Jahres-*follow-up* in einer prospektiven Beobachtungsstudie mittels CMR Aufschluss bringen.

V. Literaturverzeichnis

Abdel-Aty, H., Cocker, M., Meek, C., Tyberg, J.V., Friedrich, M.G., 2009. Edema as a Very Early Marker for Acute Myocardial Ischemia: A Cardiovascular Magnetic Resonance Study. J. Am. Coll. Cardiol. 53, 1194–1201. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.065

Abdin, Z.H., 1958. The Electrocardiogram in Aortic Stenosis. Br Heart J 20, 31-40.

- Abduch, M.C.D., Alencar, A.M., Mathias, W., Vieira, M.L. de C., 2014. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. Arq. Bras. Cardiol. 102, 403–412.
- Adams, D.H., Popma, J.J., Reardon, M.J., Yakubov, S.J., Coselli, J.S., Deeb, G.M., Gleason, T.G., Buchbinder, M., Hermiller, J.J., Kleiman, N.S., Chetcuti, S., Heiser, J., Merhi, W., Zorn, G., Tadros, P., Robinson, N., Petrossian, G., Hughes, G.C., Harrison, J.K., Conte, J., Maini, B., Mumtaz, M., Chenoweth, S., Oh, J.K., 2014. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. N. Engl. J. Med. 370, 1790–1798. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400590
- Amano, Y., Yanagisawa, F., Tachi, M., Hashimoto, H., Imai, S., Kumita, S., 2017. Myocardial T2 Mapping in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. J. Comput. Assist. Tomogr. 41, 344–348. https://doi.org/10.1097/RCT.00000000000521
- Andre, F., Steen, H., Matheis, P., Westkott, M., Breuninger, K., Sander, Y., Kammerer, R., Galuschky, C., Giannitsis, E., Korosoglou, G., Katus, H.A., Buss, S.J., 2015. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson. 17, 25. https://doi.org/10.1186/s12968-015-0123-3
- Authors/Task Force members, Elliott, P.M., Anastasakis, A., Borger, M.A., Borggrefe, M., Cecchi, F., Charron, P., Hagege, A.A., Lafont, A., Limongelli, G., Mahrholdt, H., McKenna, W.J., Mogensen, J., Nihoyannopoulos, P., Nistri, S., Pieper, P.G., Pieske, B., Rapezzi, C., Rutten, F.H., Tillmanns, C., Watkins, H., 2014. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the

Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 35, 2733–2779. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284

- Bauer, F., Eltchaninoff, H., Tron, C., Lesault, P.-F., Agatiello, C., Nercolini, D., Derumeaux, G., Cribier, A., 2004. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. Circulation 110, 1473–1476. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000134961.36773.D6
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J.J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P.J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Rodriguez Muñoz, D., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J.L., Roffi, M., Alfieri, O., Agewall, S., Ahlsson, A., Barbato, E., Bueno, H., Collet, J.-P., Coman, I.M., Czerny, M., Delgado, V., Fitzsimons, D., Folliguet, T., Gaemperli, O., Habib, G., Harringer, W., Haude, M., Hindricks, G., Katus, H.A., Knuuti, J., Kolh, P., Leclercq, C., McDonagh, T.A., Piepoli, M.F., Pierard, L.A., Ponikowski, P., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Shlyakhto, E., Simpson, I.A., Sousa-Uva, M., Stepinska, J., Tarantini, G., Tchétché, D., Aboyans, V., Windecker, S., Aboyans, V., Agewall, S., Barbato, E., Bueno, H., Coca, A., Collet, J.-P., Coman, I.M., Dean, V., Delgado, V., Fitzsimons, D., Gaemperli, O., Hindricks, G., Iung, B., Jüni, P., Katus, H.A., Knuuti, J., Lancellotti, P., Leclercq, C., McDonagh, T., Piepoli, M.F., Ponikowski, P., Richter, D.J., Roffi, M., Shlyakhto, E., Simpson, I.A., Zamorano, J.L., Kzhdryan, H.K., Mascherbauer, J., Samadov, F., Shumavets, V., Camp, G.V., Lončar, D., Lovric, D., Georgiou, G.M., Linhartova, K., Ihlemann, N., Abdelhamid, M., Pern, T., Turpeinen, A., Srbinovska-Kostovska, E., Cohen, A., Bakhutashvili, Z., Ince, H., Vavuranakis, M., Temesvári, A., Gudnason, T., Mylotte, D., Kuperstein, R., Indolfi, C., Pya, Y., Bajraktari, G., Kerimkulova, A., Rudzitis, A., Mizariene, V., Lebrun, F., Demarco, D.C., Oukerraj, L., Bouma, B.J., Steigen, T.K., Komar, M., Branco, D.M., Maria, L., Popescu, B.A., Uspenskiy, V., Foscoli, M., Jovovic, L., Simkova, I., Bunc, M., Prada, D., Vázquez, J.A., Stagmo, M., Kaufmann, B.A., Mahdhaoui, A., Bozkurt, E., Nesukay, E., Brecker, S.J.D., 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur. Heart J. 38, 2739–2791. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391

- Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J.B., Evangelista, A., Griffin, B.P., Iung, B., Otto, C.M., Pellikka, P.A., Quiñones, M., EAE/ASE, 2009. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur. J. Echocardiogr. J. Work. Group Echocardiogr. Eur. Soc. Cardiol. 10, 1–25. https://doi.org/10.1093/ejechocard/jen303
- Behrends, J., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, 2016. Duale Reihe Physiologie, 3. vollständig überarbeitete Auflage. ed, Duale Reihe. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart. ISBN: 978-3-13-138413-3
- Ben-Dor, I., Malik, R., Minha, S., Goldstein, S.A., Wang, Z., Magalhaes, M.A., Weissman, G., Okubagzi, P.G., Torguson, R., Lindsay, J., Satler, L.F., Pichard, A.D., Waksman, R., 2014. Coronary blood flow in patients with severe aortic stenosis before and after transcatheter aortic valve implantation. Am. J. Cardiol. 114, 1264–1268. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.054
- Biederman, R.W., Magovern, J.A., Grant, S.B., Williams, R.B., Yamrozik, J.A., Vido, D.A., Rathi, V.K., Rayarao, G., Caruppannan, K., Doyle, M., 2011. LV reverse remodeling imparted by aortic valve replacement for severe aortic stenosis; is it durable? A cardiovascular MRI study sponsored by the American Heart Association. J. Cardiothorac. Surg. 6, 53. https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-53
- Biernacka, A., Frangogiannis, N.G., 2011. Aging and Cardiac Fibrosis. Aging Dis. 2, 158– 173.
- Biglands, J.D., Radjenovic, A., Ridgway, J.P., 2012. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part II. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 14, 66. https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-66
- Bjørnstad, J.L., Sjaastad, I., Nygård, S., Hasic, A., Ahmed, M.S., Attramadal, H., Finsen, A.V., Christensen, G., Tønnessen, T., 2011. Collagen isoform shift during the early phase of reverse left ventricular remodelling after relief of pressure overload. Eur. Heart J. 32, 236–245. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq166

- Bochenek, T., Kusz, B., Mizia, M., Lelek, M., Turski, M., Wita, K., Ochała, A., Mizia-Stec, K., 2015. Echocardiographic evaluation of myocardial strain in patients after transcatheter aortic valve implantation. Postepy W Kardiologii Interwencyjnej Adv. Interv. Cardiol. 11, 95–99. https://doi.org/10.5114/pwki.2015.52281
- Bönner, F., Janzarik, N., Jacoby, C., Spieker, M., Schnackenburg, B., Range, F., Butzbach,
 B., Haberkorn, S., Westenfeld, R., Neizel-Wittke, M., Flögel, U., Kelm, M., 2015.
 Myocardial T2 mapping reveals age- and sex-related differences in volunteers. J.
 Cardiovasc. Magn. Reson. 17, 9. https://doi.org/10.1186/s12968-015-0118-0
- Bönner, F., Spieker, M., Haberkorn, S., Jacoby, C., Flögel, U., Schnackenburg, B., Horn,
 P., Reinecke, P., Neizel-Wittke, M., Kelm, M., Westenfeld, R., 2016. Myocardial T2
 Mapping Increases Noninvasive Diagnostic Accuracy for Biopsy-Proven Myocarditis.
 JACC Cardiovasc. Imaging 9, 1467–1469. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.11.014
- Bonow, R.O., Carabello, B., Leon, A.C. de, Edmunds, L.H., Fedderly, B.J., Freed, M.D., Gaasch, W.H., McKay, C.R., Nishimura, R.A., O'Gara, P.T., O'Rourke, R.A., Rahimtoola, S.H., Ritchie, J.L., Cheitlin, M.D., Eagle, K.A., Gardner, T.J., Garson, A., Gibbons, R.J., Russell, R.O., Ryan, T.J., Smith, S.C., 1998. Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Circulation 98, 1949–1984. https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.18.1949
- Brandes, R., Lang, F., Schmidt, R.F., 2019. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie,32. komplett überarbeitete Auflage. ed. Springer-Verlag. ISBN: 978-3-662-56467-7
- Buss, S., Matheis, P., Breuninger, K., Kammerer, R., Sander, Y., Krautz, B., Rust, L., Galuschky, C., Korosoglou, G., Giannitsis, E., 2013. Feature tracking in cardiac magnetic resonance imaging to evaluate normal myocardial function. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 15, E51. https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-S1-E51
- Carità, P., Coppola, G., Novo, G., Caccamo, G., Guglielmo, M., Balasus, F., Novo, S., Castrovinci, S., Moscarelli, M., Fattouch, K., Corrado, E., 2016. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. J. Geriatr. Cardiol. JGC 13, 489–498. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.06.001

- Cerqueira, M.D., Weissman, N.J., Dilsizian, V., Jacobs, A.K., Kaul, S., Laskey, W.K., Pennell, D.J., Rumberger, J.A., Ryan, T., Verani, M.S., American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging, 2002. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation 105, 539–542.
- Cheitlin, M.D., Gertz, E.W., Brundage, B.H., Carlson, C.J., Quash, J.A., Bode, R.S., 1979. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. Am. Heart J. 98, 689–700.
- Chen, S., Yuan, J., Qiao, S., Duan, F., Zhang, J., Wang, H., 2014. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Global Strain Rate Imaging in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Simultaneous Speckle Tracking Echocardiography and Cardiac Catheterization Study. Echocardiography 31, 615–622. https://doi.org/10.1111/echo.12424
- Cho, G.-Y., Marwick, T.H., Kim, H.-S., Kim, M.-K., Hong, K.-S., Oh, D.-J., 2009. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 54, 618–624. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.061
- Chin, C.W.L., Everett, R.J., Kwiecinski, J., Vesey, A.T., Yeung, E., Esson, G., Jenkins, W., Koo, M., Mirsadraee, S., White, A.C., Japp, A.G., Prasad, S.K., Semple, S., Newby, D.E., Dweck, M.R., 2017. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc. Imaging 10, 1320–1333. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.10.007
- Cioffi, G., Stefenelli, C., 2002. Comparison of left ventricular geometry and left atrial size and function in patients with aortic stenosis versus those with pure aortic regurgitation. Am. J. Cardiol. 90, 601–606. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02563-8

- Conrad, C.H., Brooks, W.W., Hayes, J.A., Sen, S., Robinson, K.G., Bing, O.H., 1995. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. Circulation 91, 161–170.
- Cowie, M.R., Mendez, G.F., 2002. BNP and congestive heart failure. Prog. Cardiovasc. Dis. 44, 293–321.
- Cramariuc, D., Gerdts, E., Davidsen, E.S., Segadal, L., Matre, K., 2010. Myocardial deformation in aortic valve stenosis: relation to left ventricular geometry. Heart Br. Card. Soc. 96, 106–112. https://doi.org/10.1136/hrt.2009.172569
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Tron, C., Bauer, F., Agatiello, C., Nercolini, D., Tapiero, S., Litzler, P.-Y., Bessou, J.-P., Babaliaros, V., 2006. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. J. Am. Coll. Cardiol. 47, 1214–1223. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.049
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Tron, C., Bauer, F., Agatiello, C., Sebagh, L., Bash, A., Nusimovici, D., Litzler, P., Bessou, J.-P., Leon, M.B., 2004a. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. J. Am. Coll. Cardiol. 43, 698– 703. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.026
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Tron, C., Bauer, F., Agatiello, C., Sebagh, L., Bash, A., Nusimovici, D., Litzler, P.Y., Bessou, J.-P., Leon, M.B., 2004b. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. J. Am. Coll. Cardiol. 43, 698– 703. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.026
- Czarny, M.J., Resar, J.R., 2014. Diagnosis and Management of Valvular Aortic Stenosis. Clin Med Insights Cardiol 8, 15–24. https://doi.org/10.4137/CMC.S15716
- Davies, J.E., Baksi, J., Francis, D.P., Hadjiloizou, N., Whinnett, Z.I., Manisty, C.H., Aguado-Sierra, J., Foale, R.A., Malik, I.S., Tyberg, J.V., Parker, K.H., Mayet, J.,

Hughes, A.D., 2010. The arterial reservoir pressure increases with aging and is the major determinant of the aortic augmentation index. Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol. 298, H580–H586. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00875.2009

- Delgado, V., Tops, L.F., van Bommel, R.J., van der Kley, F., Marsan, N.A., Klautz, R.J., Versteegh, M.I.M., Holman, E.R., Schalij, M.J., Bax, J.J., 2009. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. Eur. Heart J. 30, 3037–3047. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp351
- Derumeaux, G., Mulder, P., Richard, V., Chagraoui, A., Nafeh, C., Bauer, F., Henry, J.-P., Thuillez, C., 2002. Tissue Doppler Imaging Differentiates Physiological From Pathological Pressure-Overload Left Ventricular Hypertrophy in Rats. Circulation 105, 1602–1608. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000012943.91101.D7
- Deutsche Gesellschaft für Kardiolgie- Herz- und Kreislaufforschung e.V. Positionspapier:Qualitaetskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI), 2014. DOI:10.1007/s12181-014-0622-8
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-und Kreislaufforschung e.V., PocketLeitlinien Herzklappenerkrankungen, 2014. Leitlinien Herzklappenerkrankungen (https://leitlinien.dgk.org/files/2013 Pocket-Leitlinien Herzinsuffizienz Update 2012 Internet.pdf). Zugrunde liegend: ESC/EACTS Guidelines on the management of Valvular Heart Disease (version 2012), doi: 10.1093/eurheartj/ehs109 und European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2012 doi: 10.1093/ejcts/ezs455)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-, und Kreislaufforschung e.V. PocketGuidelines Herzinsuffizienz, 2017.
 https://leitlinien.dgk.org/files/PLL_2017_HI_Auflage2.pdf. Zugrunde liegend: 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. European Heart Journal 2016- doi:10.1093/euheartj/ehw128

- du Prel, J.-B., Röhrig, B., Hommel, G., Blettner, M., 2010. Choosing Statistical Tests. Deutsches Aerzteblatt Online. https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0343
- Dobson, L.E., Musa, T.A., Uddin, A., Fairbairn, T.A., Swoboda, P.P., Erhayiem, B., Foley, J., Garg, P., Haaf, P., Fent, G.J., Malkin, C.J., Blackman, D.J., Plein, S., Greenwood, J.P., 2016. Acute Reverse Remodelling After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Link Between Myocardial Fibrosis and Left Ventricular Mass Regression. Can. J. Cardiol. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.04.009
- Dweck, M.R., Joshi, S., Murigu, T., Gulati, A., Alpendurada, F., Jabbour, A., Maceira, A., Roussin, I., Northridge, D.B., Kilner, P.J., Cook, S.A., Boon, N.A., Pepper, J., Mohiaddin, R.H., Newby, D.E., Pennell, D.J., Prasad, S.K., 2012. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 14, 50.
- Fairbairn, T.A., Steadman, C.D., Mather, A.N., Motwani, M., Blackman, D.J., Plein, S., McCann, G.P., Greenwood, J.P., 2013. Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement: a cardiovascular magnetic resonance study. Heart 99, 1185–1191. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303927
- Fukui, M., Cavalcante, J.L., 2018. Strain Evaluation in TAVR—Current Evidence, Knowledge Gaps, and Future Directions. Curr. Cardiovasc. Imaging Rep. 11. https://doi.org/10.1007/s12410-018-9462-4
- Garcia, D., Pibarot, P., Kadem, L., Durand, L.-G., 2007. Respective impacts of aortic stenosis and systemic hypertension on left ventricular hypertrophy. J. Biomech. 40, 972–980. https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2006.03.020
- Garcia, J., Marrufo, O.R., Rodriguez, A.O., Larose, E., Pibarot, P., Kadem, L., 2012. Cardiovascular magnetic resonance evaluation of aortic stenosis severity using single plane measurement of effective orifice area. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 14, 23. https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-23

- Garcia-Dorado, D., Andres-Villarreal, M., Ruiz-Meana, M., Inserte, J., Barba, I., 2012. Myocardial edema: A translational view. J. Mol. Cell. Cardiol. 52, 931–939. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.01.010
- Gastl, M., Behm, P., Haberkorn, S., Holzbach, L., Veulemans, V., Jacoby, C., Schnackenburg, B., Zeus, T., Kelm, M., Bönner, F., 2018. Role of T2 mapping in left ventricular reverse remodeling after TAVR. Int. J. Cardiol. 266, 262–268. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.029
- Giorgi, D., Di Bello, V., Talini, E., Palagi, C., Delle Donne, M.G., Nardi, C., Verunelli, F., Mariani, M.A., Di Cori, A., Caravelli, P., Mariani, M., 2005. Myocardial function in severe aortic stenosis before and after aortic valve replacement: a Doppler tissue imaging study. J Am Soc Echocardiogr 18, 8–14.
- Glower, D.D., Spratt, J.A., Snow, N.D., Kabas, J.S., Davis, J.W., Olsen, C.O., Tyson, G.S., Sabiston, D.C., Rankin, J.S., 1985. Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. Circulation 71, 994–1009.
- Grabskaya, E., Becker, M., Altiok, E., Dohmen, G., Brehmer, K., Hamada-Langer, S., Kennes, L., Marx, N., Hoffmann, R., 2011. Impact of Transcutaneous Aortic Valve Implantation on Myocardial Deformation. Echocardiography 28, 397–401. https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2010.01378.x
- Grothues, F., Smith, G.C., Moon, J.C.C., Bellenger, N.G., Collins, P., Klein, H.U., Pennell, D.J., 2002. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. Am. J. Cardiol. 90, 29–34.
- Grube, E., Laborde, J.C., Gerckens, U., Felderhoff, T., Sauren, B., Buellesfeld, L., Mueller, R., Menichelli, M., Schmidt, T., Zickmann, B., Iversen, S., Stone, G.W., 2006.
 Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. Circulation 114, 1616–1624. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.639450

- Haskell, R.J., French, W.J., 1988. Accuracy of left atrial and pulmonary artery wedge pressure in pure mitral regurgitation in predicting left ventricular end-diastolic pressure. Am. J. Cardiol. 61, 136–141. https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)91319-7
- Herold, G., 2018. Innere Medizin. Gerold Herold und Mitarbeiter, Köln. ISBN: 978-3-9814660-7-2, Seiten 174-176
- Hess, O.M., Schneider, J., Turina, M., Carroll, J.D., Rothlin, M., Krayenbuehl, H.P., 1983. Asymmetric septal hypertrophy in patients with aortic stenosis: an adaptive mechanism or a coexistence of hypertrophic cardiomyopathy? J. Am. Coll. Cardiol. 1, 783–789. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(83)80191-0
- Higgins, C.B., Herfkens, R., Lipton, M.J., Sievers, R., Sheldon, P., Kaufman, L., Crooks, L.E., 1983. Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. Am. J. Cardiol. 52, 184–188.
- Hor, K.N., Gottliebson, W.M., Carson, C., Wash, E., Cnota, J., Fleck, R., Wansapura, J., Klimeczek, P., Al-Khalidi, H.R., Chung, E.S., Benson, D.W., Mazur, W., 2010. Comparison of Magnetic Resonance Feature Tracking for Strain Calculation With Harmonic Phase Imaging Analysis. JACC Cardiovasc. Imaging 3, 144–151. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.11.006
- Horwitz, L.D., Atkins, J.M., Leshin, S.J., 1972. Role of the Frank-Starling Mechanism In Exercise. Circ. Res. 31, 868–875. https://doi.org/10.1161/01.RES.31.6.868
- Imbriaco, M., Spinelli, L., Cuocolo, A., Maurea, S., Sica, G., Quarantelli, M., Pisani, A., Liuzzi, R., Cianciaruso, B., Sabbatini, M., Salvatore, M., 2007. MRI characterization of myocardial tissue in patients with Fabry's disease. AJR Am. J. Roentgenol. 188, 850– 853. https://doi.org/10.2214/AJR.05.0442
- Ito, S., Miranda, W.R., Nkomo, V.T., Connolly, H.M., Pislaru, S.V., Greason, K.L., Pellikka, P.A., Lewis, B.R., Oh, J.K., 2018. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Aortic Stenosis. J. Am. Coll. Cardiol. 71, 1313–1321. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.045

- Joseph, J., Naqvi, S.Y., Giri, J., Goldberg, S., 2016. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. Am. J. Med. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.005
- Jungmann, P.M., Kraus, M.S., Alizai, H., Nardo, L., Baum, T., Nevitt, M.C., McCulloch, C.E., Joseph, G.B., Lynch, J.A., Link, T.M., 2013. Association of Metabolic Risk Factors With Cartilage Degradation Assessed by T2 Relaxation Time at the Knee: Data From the Osteoarthritis Initiative. Arthritis Care Res. 65, 1942–1950. https://doi.org/10.1002/acr.22093
- Kadem, L., Knapp, Y., Pibarot, P., Bertrand, E., Garcia, D., Durand, L.G., Rieu, R., 2005. A new experimental method for the determination of the effective orifice area based on the acoustical source term. Exp. Fluids 39, 1051. https://doi.org/10.1007/s00348-005-0038-0
- Kalam, K., Otahal, P., Marwick, T.H., 2014. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. Heart Br. Card. Soc. 100, 1673–1680. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305538
- Kappetein, A.P., Head, S.J., Généreux, P., Piazza, N., van Mieghem, N.M., Blackstone, E.H., Brott, T.G., Cohen, D.J., Cutlip, D.E., van Es, G.-A., Hahn, R.T., Kirtane, A.J., Krucoff, M.W., Kodali, S., Mack, M.J., Mehran, R., Rodés-Cabau, J., Vranckx, P., Webb, J.G., Windecker, S., Serruys, P.W., Leon, M.B., Valve Academic Research Consortium-2, 2013. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 145, 6–23. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.002
- Katz, A.M., Rolett, E.L., 2016. Heart failure: when form fails to follow function. Eur. Heart J. 37, 449–454. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv548
- Kellman, P., Hansen, M.S., 2014. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 16, 2. https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-2

- Kempny, A., Diller, G.-P., Kaleschke, G., Orwat, S., Funke, A., Radke, R., Schmidt, R., Kerckhoff, G., Ghezelbash, F., Rukosujew, A., Reinecke, H., Scheld, H.H., Baumgartner, H., 2013. Longitudinal left ventricular 2D strain is superior to ejection fraction in predicting myocardial recovery and symptomatic improvement after aortic valve implantation. Int. J. Cardiol. 167, 2239–2243. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.012
- Kockova, R., Kacer, P., Pirk, J., Maly, J., Sukupova, L., Sikula, V., Kotrc, M., Barciakova, L., Honsova, E., Maly, M., Kautzner, J., Sedmera, D., Penicka, M., 2016. Native T1 Relaxation Time and Extracellular Volume Fraction as Accurate Markers of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Valve Disease Comparison With Targeted Left Ventricular Myocardial Biopsy –. Circ. J. 80, 1202–1209. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1309
- Kowallick, J.T., Kutty, S., Edelmann, F., Chiribiri, A., Villa, A., Steinmetz, M., Sohns, J.M., Staab, W., Bettencourt, N., Unterberg-Buchwald, C., Hasenfuß, G., Lotz, J., Schuster, A., 2014. Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson. 16, 60. https://doi.org/10.1186/s12968-014-0060-6
- Krayenbuehl, H.P., Hess, O.M., Monrad, E.S., Schneider, J., Mall, G., Turina, M., 1989. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. Circulation 79, 744–755.
- La Manna, A., Sanfilippo, A., Capodanno, D., Salemi, A., Cadoni, A., Cascone, I., Polizzi, G., Figuera, M., Pittalà, R., Privitera, C., Tamburino, C., 2013. Left ventricular reverse remodeling after transcatheter aortic valve implantation: a cardiovascular magnetic resonance study. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 15, 39. https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-39
- Leon, M.B., Smith, C.R., Mack, M.J., Makkar, R.R., Svensson, L.G., Kodali, S.K., Thourani, V.H., Tuzcu, E.M., Miller, D.C., Herrmann, H.C., Doshi, D., Cohen, D.J., Pichard, A.D., Kapadia, S., Dewey, T., Babaliaros, V., Szeto, W.Y., Williams, M.R., Kereiakes, D.,

Zajarias, A., Greason, K.L., Whisenant, B.K., Hodson, R.W., Moses, J.W., Trento, A., Brown, D.L., Fearon, W.F., Pibarot, P., Hahn, R.T., Jaber, W.A., Anderson, W.N., Alu, M.C., Webb, J.G., 2016. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. New England Journal of Medicine 374, 1609–1620. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616

- Lorell, B.H., Carabello, B.A., 2000. Left Ventricular Hypertrophy. Circulation 102, 470– 479. https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.4.470
- Ma, H., Wu, W.-C., Xie, R.-A., Gao, L.-J., Wang, H., 2016. Correlation of Global Strain Rate and Left Ventricular Filling Pressure in Patients with Coronary Artery Disease: A 2-D Speckle-Tracking Study. Ultrasound Med. Biol. 42, 413–420. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.09.022
- Maayan, K., Simon, B., Yan, T., Yigal, A., Ofer, H., Eyal, B.-A., Eran, L.-R., Yaron, A., Gad, K., Shmuel, B., Ariel, F., 2014. Predictors of improvement in diastolic function after transcatheter aortic valve implantation. J. Echocardiogr. 12, 17–23. https://doi.org/10.1007/s12574-013-0195-8
- Maciver, D.H., Townsend, M., 2008. A novel mechanism of heart failure with normal ejection fraction. Heart Br. Card. Soc. 94, 446–449. https://doi.org/10.1136/hrt.2006.114082
- Maganti, K., Rigolin, V.H., Sarano, M.E., Bonow, R.O., 2010. Valvular Heart Disease: Diagnosis and Management. Mayo Clin. Proc. 85, 483–500. https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0706
- Mahmod, M., Francis, J.M., Pal, N., Lewis, A., Dass, S., De Silva, R., Petrou, M., Sayeed, R., Westaby, S., Robson, M.D., Ashrafian, H., Neubauer, S., Karamitsos, T.D., 2014.
 Myocardial perfusion and oxygenation are impaired during stress in severe aortic stenosis and correlate with impaired energetics and subclinical left ventricular dysfunction. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 16, 29. https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-29

- Marie, P.Y., Angioï, M., Carteaux, J.P., Escanye, J.M., Mattei, S., Tzvetanov, K., Claudon, O., Hassan, N., Danchin, N., Karcher, G., Bertrand, A., Walker, P.M., Villemot, J.P., 2001. Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence. J. Am. Coll. Cardiol. 37, 825–831. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01196-7
- Mattke, S., Schneider, S., Orr, P., Lakdawalla, D., Goldman, D., 2019. Temporal Trends in 30-Day and 1-Year Mortality Rates After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. J Am Coll Cardiol 73, 1091. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(19)31698-5
- McLenachan, J.M., Dargie, H.J., 1990. Ventricular Arrhythmias in Hypertensive Left Ventricular HypertrophyRelationship to Coronary Artery Disease, Left Ventricular Dysfunction, and Myocardial Fibrosis. Am. J. Hypertens. 3, 735–740. https://doi.org/10.1093/ajh/3.10.735
- Mehta, C.R., Patel, N.R., 1995. Exact logistic regression: Theory and examples. Stat. Med. 14, 2143–2160. https://doi.org/10.1002/sim.4780141908
- Meier, D., 2010. MRI Grundlagen. Books on Demand GmbH, Norderstedt, Zürich. Ein Lehrbuch über die physikalischen Prinzipien und die grundlegenden Methoden der Kernspinresonanz in der Medizin für Aerzte und medizinisch technisches Personal der Radiologie. Books on Demand GmbH, Norderstedt, Zürich. ISBN-13: 9783842338302
- Messalli, G., Imbriaco, M., Avitabile, G., Russo, R., Iodice, D., Spinelli, L., Dellegrottaglie, S., Cademartiri, F., Salvatore, M., Pisani, A., 2012. Role of cardiac MRI in evaluating patients with Anderson-Fabry disease: assessing cardiac effects of longterm enzyme replacement therapy. Radiol. Med. (Torino) 117, 19–28. https://doi.org/10.1007/s11547-011-0710-9
- Messroghli, D.R., Nordmeyer, S., Dietrich, T., Dirsch, O., Kaschina, E., Savvatis, K., O h-Ici, D., Klein, C., Berger, F., Kuehne, T., 2011. Assessment of diffuse myocardial fibrosis in rats using small-animal Look-Locker inversion recovery T1 mapping. Circ. Cardiovasc. Imaging 4, 636–640. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.966796

- Messroghli, D.R., Moon, J.C., Ferreira, V.M., Grosse-Wortmann, L., He, T., Kellman, P., Mascherbauer, J., Nezafat, R., Salerno, M., Schelbert, E.B., Taylor, A.J., Thompson, R., Ugander, M., van Heeswijk, R.B., Friedrich, M.G., 2017. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J. Cardiovasc. Magn. Reson. 19. https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8
- Mihl, C., Dassen, W.R.M., Kuipers, H., 2008. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. Neth. Heart J. 16, 129–133.
- Mohammed, N.M.A., Mahfouz, A., Achkar, K., Rafie, I.M., Hajar, R., 2013. Contrastinduced Nephropathy. Heart Views 14, 106–116. https://doi.org/10.4103/1995-705X.125926
- Moon, J.C., Messroghli, D.R., Kellman, P., Piechnik, S.K., Robson, M.D., Ugander, M., Gatehouse, P.D., Arai, A.E., Friedrich, M.G., Neubauer, S., Schulz-Menger, J., Schelbert, E.B., Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging, Cardiovascular Magnetic Resonance Working Group of the European Society of Cardiology, 2013. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson. 15, 92. https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-92
- Morganroth, J., Maron, B.J., Henry, W.L., Epstein, S.E., 1975. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. Ann. Intern. Med. 82, 521–524.
- Nagata, Y., Takeuchi, M., Wu, V.C.-C., Izumo, M., Suzuki, K., Sato, K., Seo, Y., Akashi, Y.J., Aonuma, K., Otsuji, Y., 2015. Prognostic value of LV deformation parameters using 2D and 3D speckle-tracking echocardiography in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and preserved LV ejection fraction. JACC Cardiovasc. Imaging 8, 235–245. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.12.009

- Nadjiri, J., Nieberler, H., Hendrich, E., Will, A., Pellegrini, C., Husser, O., Hengstenberg, C., Greiser, A., Martinoff, S., Hadamitzky, M., 2016. Prognostic value of T1-mapping in TAVR patients: extra-cellular volume as a possible predictor for peri- and post-TAVR adverse events. Int. J. Cardiovasc. Imaging 32, 1625–1633. https://doi.org/10.1007/s10554-016-0948-3
- Nguyen, J.S., Lakkis, N.M., Bobek, J., Goswami, R., Dokainish, H., 2010. Systolic and Diastolic Myocardial Mechanics in Patients with Cardiac Disease and Preserved Ejection Fraction: Impact of Left Ventricular Filling Pressure. J. Am. Soc. Echocardiogr. 23, 1273–1280. https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.09.008
- Nilsson, J., Algotsson, L., Höglund, P., Lührs, C., Brandt, J., 2004. Early mortality in coronary bypass surgery: the EuroSCORE versus The Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. Ann. Thorac. Surg. 77, 1235-1239; discussion 1239-1240. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.08.034
- Nishii, T., Kono, A.K., Shigeru, M., Takamine, S., Fujiwara, S., Kyotani, K., Aoyama, N., Sugimura, K., 2014. Cardiovascular magnetic resonance T2 mapping can detect myocardial edema in idiopathic dilated cardiomyopathy. Int. J. Cardiovasc. Imaging 30 Suppl 1, 65–72. https://doi.org/10.1007/s10554-014-0414-z
- Otto, C.M., Burwash, I.G., Legget, M.E., Munt, B.I., Fujioka, M., Healy, N.L., Kraft, C.D., Miyake-Hull, C.Y., Schwaegler, R.G., 1997. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 95, 2262–2270.
- Park, C.H., Choi, E.-Y., Yoon, Y.W., Kwon, H.M., Hong, B.K., Lee, B.K., Min, P.-K., Greiser, A., Paek, M.Y., Hwang, S.H., Kim, T.H., 2015. Quantitative T2 mapping after reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction: A comparison with late gadolinium enhancement and cine MR imaging. Magn. Reson. Imaging 33, 1246–1252. https://doi.org/10.1016/j.mri.2015.08.008
- Petersen, S.E., Aung, N., Sanghvi, M.M., Zemrak, F., Fung, K., Paiva, J.M., Francis, J.M., Khanji, M.Y., Lukaschuk, E., Lee, A.M., Carapella, V., Kim, Y.J., Leeson, P., Piechnik,

S.K., Neubauer, S., 2017. Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK Biobank population cohort. J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson. 19, 18. https://doi.org/10.1186/s12968-017-0327-9

- Piazza, N., Jaegere, P. de, Schultz, C., Becker, A.E., Serruys, P.W., Anderson, R.H., 2008. Anatomy of the Aortic Valvar Complex and Its Implications for Transcatheter Implantation of the Aortic Valve. Circ. Cardiovasc. Interv. 1, 74–81. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.780858
- Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Falk, V., González-Juanatey, J.R., Harjola, V.-P., Jankowska, E.A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J.T., Pieske, B., Riley, J.P., Rosano, G.M.C., Ruilope, L.M., Ruschitzka, F., Rutten, F.H., van der Meer, P., Authors/Task Force Members, Document Reviewers, 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of failure. J. Heart Fail. 18. 891-975. acute and chronic heart Eur. https://doi.org/10.1002/ejhf.592
- Popma, J.J., Deeb, G.M., Yakubov, S.J., Mumtaz, M., Gada, H., O'Hair, D., Bajwa, T., Heiser, J.C., Merhi, W., Kleiman, N.S., Askew, J., Sorajja, P., Rovin, J., Chetcuti, S.J., Adams, D.H., Teirstein, P.S., Zorn, G.L., Forrest, J.K., Tchétché, D., Resar, J., Walton, A., Piazza, N., Ramlawi, B., Robinson, N., Petrossian, G., Gleason, T.G., Oh, J.K., Boulware, M.J., Qiao, H., Mugglin, A.S., Reardon, M.J., 2019. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. New England Journal of Medicine 380, 1706–1715. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885
- Poulin, F., Carasso, S., Horlick, E.M., Rakowski, H., Lim, K.-D., Finn, H., Feindel, C.M., Greutmann, M., Osten, M.D., Cusimano, R.J., Woo, A., 2014. Recovery of left ventricular mechanics after transcatheter aortic valve implantation: effects of baseline ventricular function and postprocedural aortic regurgitation. J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr. 27, 1133–1142. https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.001

- Poulsen, S.H., Søgaard, P., Nielsen-Kudsk, J.E., Egeblad, H., 2007. Recovery of left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides. J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr. 20, 877–884. https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.11.020
- Puri, R., Iung, B., Cohen, D.J., Rodés-Cabau, J., 2016. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. Eur. Heart J. 37, 2217–2225. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv756
- Reardon, M.J., Van Mieghem, N.M., Popma, J.J., Kleiman, N.S., Søndergaard, L., Mumtaz, M., Adams, D.H., Deeb, G.M., Maini, B., Gada, H., Chetcuti, S., Gleason, T., Heiser, J., Lange, R., Merhi, W., Oh, J.K., Olsen, P.S., Piazza, N., Williams, M., Windecker, S., Yakubov, S.J., Grube, E., Makkar, R., Lee, J.S., Conte, J., Vang, E., Nguyen, H., Chang, Y., Mugglin, A.S., Serruys, P.W.J.C., Kappetein, A.P., SURTAVI Investigators, 2017. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N. Engl. J. Med. 376, 1321–1331. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456
- Ridgway, J.P., 2010. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 12, 71. https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-71
- Riffel, J.H., Andre, F., Maertens, M., Rost, F., Keller, M.G.P., Giusca, S., Seitz, S., Kristen, A.V., Müller, M., Giannitsis, E., Korosoglou, G., Katus, H.A., Buss, S.J., 2015.
 Fast assessment of long axis strain with standard cardiovascular magnetic resonance: a validation study of a novel parameter with reference values. J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson. 17, 69. https://doi.org/10.1186/s12968-015-0171-8
- Ross, J., Braunwald, E., 1968. Aortic stenosis. Circulation 38, 61–67. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033408
- Rossebø, A.B., Pedersen, T.R., Boman, K., Brudi, P., Chambers, J.B., Egstrup, K., Gerdts,
 E., Gohlke-Bärwolf, C., Holme, I., Kesäniemi, Y.A., Malbecq, W., Nienaber, C.A., Ray,
 S., Skjaerpe, T., Wachtell, K., Willenheimer, R., SEAS Investigators, 2008. Intensive

lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N. Engl. J. Med. 359, 1343–1356. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804602

- Rottbauer, W., Greten, T., Müller-Bardorff, M., Remppis, A., Zehelein, J., Grünig, E., Katus, H.A., 1996. Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. Eur. Heart J. 17 Suppl F, 3–8.
- Schild, H., 2005. MRI made easy. Schering AG, Berlin/ Bergkamen. Retrieved from papers://e10472a9-d7b6-4cc3-b1fd-411b2c1ecba0/Paper/p15820. ISBN: 978-3-921817-41-4
- Schulz-Menger, J., Bluemke, D.A., Bremerich, J., Flamm, S.D., Fogel, M.A., Friedrich, M.G., Kim, R.J., von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Kramer, C.M., Pennell, D.J., Plein, S., Nagel, E., 2013. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 15, 35. https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-35
- Schuster, A., Morton, G., Hussain, S.T., Jogiya, R., Kutty, S., Asrress, K.N., Makowski, M.R., Bigalke, B., Perera, D., Beerbaum, P., Nagel, E., 2013. The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. Eur. J. Radiol. 82, 296–301. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.11.012
- Schwitter, J., Saeed, M., Wendland, M.F., Derugin, N., Canet, E., Brasch, R.C., Higgins, C.B., 1997. Influence of Severity of Myocardial Injury on Distribution of Macromolecules: Extravascular Versus Intravascular Gadolinium-Based Magnetic Resonance Contrast Agents. Journal of the American College of Cardiology 30, 1086–1094. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00245-3
- Sharony, R., Grossi, E.A., Saunders, P.C., Schwartz, C.F., Ciuffo, G.B., Baumann, F.G., Delianides, J., Applebaum, R.M., Ribakove, G.H., Culliford, A.T., Galloway, A.C., Colvin, S.B., 2003. Aortic valve replacement in patients with impaired ventricular function. Ann. Thorac. Surg. 75, 1808–1814.

- Smith, C.R., Leon, M.B., Mack, M.J., Miller, D.C., Moses, J.W., Svensson, L.G., Tuzcu,
 E.M., Webb, J.G., Fontana, G.P., Makkar, R.R., Williams, M., Dewey, T., Kapadia, S.,
 Babaliaros, V., Thourani, V.H., Corso, P., Pichard, A.D., Bavaria, J.E., Herrmann, H.C.,
 Akin, J.J., Anderson, W.N., Wang, D., Pocock, S.J., 2011. Transcatheter versus Surgical
 Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. N. Engl. J. Med. 364, 2187–2198.
 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510
- Spieker, M., Haberkorn, S., Gastl, M., Behm, P., Katsianos, S., Horn, P., Jacoby, C., Schnackenburg, B., Reinecke, P., Kelm, M., Westenfeld, R., Bönner, F., 2017.
 Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 19. https://doi.org/10.1186/s12968-017-0350-x
- Stewart, B.F., Siscovick, D., Lind, B.K., Gardin, J.M., Gottdiener, J.S., Smith, V.E., Kitzman, D.W., Otto, C.M., 1997. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease fn1. J. Am. Coll. Cardiol. 29, 630–634. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00563-3
- Sveälv, B.G., Olofsson, E.L., Andersson, B., 2008. Ventricular long-axis function is of major importance for long-term survival in patients with heart failure. Heart Br. Card. Soc. 94, 284–289. https://doi.org/10.1136/hrt.2006.106294
- Thavendiranathan, P., Walls, M., Giri, S., Verhaert, D., Rajagopalan, S., Moore, S., Simonetti, O.P., Raman, S.V., 2012. Improved Detection of Myocardial Involvement in Acute Inflammatory Cardiomyopathies Using T2 MappingClinical Perspective. Circ. Cardiovasc. Imaging 5, 102–110. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.967836
- Thornhill, M.H., Dayer, M., Lockhart, P.B., Prendergast, B., 2017. Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis. Curr Infect Dis Rep 19. https://doi.org/10.1007/s11908-017-0564-y
- Treibel, T.A., López, B., González, A., Menacho, K., Schofield, R.S., Ravassa, S., Fontana, M., White, S.K., DiSalvo, C., Roberts, N., Ashworth, M.T., Díez, J., Moon, J.C., 2018. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and

non-invasive study in 133 patients. Eur. Heart J. 39, 699–709. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx353

- Tzikas, A., Piazza, N., Dalen, B.M. van, Schultz, C., Geleijnse, M.L., Geuns, R.-J. van, Galema, T.W., Nuis, R.-J., Otten, A., Gutierrez-Chico, J.-L., Serruys, P.W., Jaegere, P.P. de, 2010. Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. Catheter. Cardiovasc. Interv. 75, 43–49. https://doi.org/10.1002/ccd.22197
- Uddin, A., Fairbairn, T.A., Swoboda, P.P., Kidambi, A., Motwani, M., Ripley, D.P., Musa, T.A., McDiarmid, A.K., Plein, S., Greenwood, J.P., 2014. CMR evaluation of change in myocardial strain following transcatheter aortic valve implantation. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 16, P260. https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-S1-P260
- Uretsky, S., Supariwala, A., Nidadovolu, P., Khokhar, S.S., Comeau, C., Shubayev, O., Campanile, F., Wolff, S.D., 2010. Quantification of left ventricular remodeling in response to isolated aortic or mitral regurgitation. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 12, 32. https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-32
- Utsunomiya, H., Mihara, H., Itabashi, Y., Siegel, R.J., Chakravarty, T., Jilaihawi, H., Makkar, R.R., Shiota, T., 2017. Impact of Mitral Annular Displacement on Left Ventricular Diastolic Function Improvement After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1105
- van Heeswijk, R.B., Feliciano, H., Bongard, C., Bonanno, G., Coppo, S., Lauriers, N., Locca, D., Schwitter, J., Stuber, M., 2012. Free-breathing 3 T magnetic resonance T2mapping of the heart. JACC Cardiovasc. Imaging 5, 1231–1239. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.06.010
- Vermes, E., Childs, H., Faris, P., Friedrich, M.G., 2014. Predictive value of CMR criteria for LV functional improvement in patients with acute myocarditis. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging 15, 1140–1144. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu099
- von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Mueller, A.-K., Prothmann, M., Hennig, P., Dieringer, M.A., Schmacht, L., Greiser, A., Schulz-Menger, J., 2016. Cardiac Fibrosis in Aortic
Stenosis and Hypertensive Heart Disease Assessed by Magnetic Resonance T1 Mapping. J. Heart Valve Dis. 25, 527–533.

- von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Schulz-Menger, J., 2016. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. J Cardiovasc Magn Reson 18, 6. https://doi.org/10.1186/s12968-016-0225-6
- Waksman, R., 2016. TAVR for patients with low risk for mortality is here for investigation.
 Cardiovascular Revascularization Medicine 17, 1–2.
 https://doi.org/10.1016/j.carrev.2016.01.001
- Waksman, R., Rogers, T., Torguson, R., Gordon, P., Ehsan, A., Wilson, S.R., Goncalves, J., Levitt, R., Hahn, C., Parikh, P., Bilfinger, T., Butzel, D., Buchanan, S., Hanna, N., Garrett, R., Asch, F., Weissman, G., Ben-Dor, I., Shults, C., Bastian, R., Craig, P.E., Garcia-Garcia, H.M., Kolm, P., Zou, Q., Satler, L.F., Corso, P.J., 2018. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. J. Am. Coll. Cardiol. 72, 2095–2105. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1033
- Walther, T., Simon, P., Dewey, T., Wimmer-Greinecker, G., Falk, V., Kasimir, M.T., Doss, M., Borger, M.A., Schuler, G., Glogar, D., Fehske, W., Wolner, E., Mohr, F.W., Mack, M., 2007. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. Circulation 116, 1240-245. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677237
- Wang, H., Liu, J., Yao, X., Li, J., Yang, Y., Cao, T., Yang, B., 2012. Multidirectional myocardial systolic function in hemodialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction and different left ventricular geometry. Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc. 27, 4422–4429. https://doi.org/10.1093/ndt/gfs090
- Wassmuth, R., Prothmann, M., Utz, W., Dieringer, M., von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Greiser, A., Schulz-Menger, J., 2013. Variability and homogeneity of cardiovascular magnetic resonance myocardial T2-mapping in volunteers compared to patients with edema. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 15, 27. https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-27

- Webb, J.G., Chandavimol, M., Thompson, C.R., Ricci, D.R., Carere, R.G., Munt, B.I., Buller, C.E., Pasupati, S., Lichtenstein, S., 2006. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. Circulation 113, 842–850. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582882
- Weber, K.T., 1989. Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen network. J. Am. Coll. Cardiol. 13, 1637–1652. https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90360-4
- Weidemann, F., Herrmann, S., Störk, S., Niemann, M., Frantz, S., Lange, V., Beer, M., Gattenlöhner, S., Voelker, W., Ertl, G., Strotmann, J.M., 2009. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. Circulation 120, 577–584. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847772
- Wendler, O., Walther, T., Schroefel, H., Lange, R., Treede, H., Fusari, M., Rubino, P., Thomas, M., SOURCE investigators, 2013. Transapical aortic valve implantation: midterm outcome from the SOURCE registry. Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg. 43, 505-511; discussion 511-512. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs297
- Wilkenshoff, U., Kruck, I., Mühr-Wilkenshoff, F., 2017. Handbuch der Echokardiographie,
 6., aktualisierte und überarbeitete Auflage. ed. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio. ISBN: 978-3-13-138016-6. Internet-DOI: 10.1055/b-004-132259.
- Wolfe, R.R., Driscoll, D.J., Gersony, W.M., Hayes, C.J., Keane, J.F., Kidd, L., O'Fallon, W.M., Pieroni, D.R., Weidman, W.H., 1993. Arrhythmias in patients with valvar aortic stenosis, valvar pulmonary stenosis, and ventricular septal defect. Results of 24-hour ECG monitoring. Circulation 87, 189-101.
- Yip, G., Wang, M., Zhang, Y., Fung, J.W.H., Ho, P.Y., Sanderson, J.E., 2002. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? Heart 87, 121–125.

- Zanettini, R., Gatto, G., Mori, I., Pozzoni, M.B., Pelenghi, S., Martinelli, L., Klugmann, S., 2014. Cardiac rehabilitation and mid-term follow-up after transcatheter aortic valve implantation. J. Geriatr. Cardiol. JGC 11, 279–285. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.001
- Zia, M.I., Ghugre, N.R., Connelly, K.A., Strauss, B.H., Sparkes, J.D., Dick, A.J., Wright, G.A., 2012. Characterizing Myocardial Edema and Hemorrhage Using Quantitative T2 and T2* Mapping at Multiple Time Intervals Post ST Elevation Myocardial Infarction. Circ. Cardiovasc. Imaging CIRCIMAGING.112.973222. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.973222

Quellennachweise Abbildungen:

Abb.1: Abbildung Herz mit Aortenklappe.

Modifiziert nach Creative Commons Attribution: http://www.servier.com/Powerpoint-image-bank / Creative Commons Attribution 3.0 Unported license-Share Alike 4.0 International license, Servier Medical Art, Anatomy of the human body, cardiovascular system, heart

VI. Anhang

VII. Danksagung

PD Dr. med Florian Bönner danke ich besonders für die Erstellung, Leitung, Betreuung und Begutachtung meiner Arbeit. Ihre Anmerkungen und kritischen Kommentare haben zum guten Fortschritt dieser Arbeit beigetragen. Des Weiteren möchte ich mich für Ihre Offenheit und Ihre konstruktiven Vorschläge bedanken, die mir wichtige Anregungen für Konzept und Aufbau gegeben und meine Herangehensweise wesentlich geprägt haben. Außerdem bedanke ich mich nicht nur für die Begutachtung, sondern auch für den Freiraum, den Sie mir für die Fertigstellung der Arbeit in den letzten Jahren eingeräumt haben.

Meiner *Arbeitsgruppe* danke ich für die nette und harmonische Stimmung, wodurch die Tage an der Universität und die Auswertungen am CMR immer wieder ein bisschen angenehmer wurden. *Juliane Geisler* danke ich für die Betreuung der Patienten und Anfertigung der CMR Bilder.

Mein besonderer Dank gilt *Dr. med. Mareike Gastl,* die mir als Betreuerin mit ihrem Wissen und ihrer Unterstützung geholfen hat, diese Arbeit fertigzustellen. Ihre Anregungen, Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit haben zum guten Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Bei meiner *Familie* und insbesondere bei meinen *Eltern Lilo und Bernd* möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken, dafür dass sie mir ermöglicht haben meine Träume zu verwirklichen, für ihre Unterstützung, Liebe und dass sie immer für mich da sind.

Meinem *Partner Marius* danke ich für seinen ewigen Optimisumus und seine uneingeschränkte Unterstützung auf all meinen Wegen.

Für die Formatierung, Korrekturen und Anmerkungen dieser Arbeit bedanke ich mich bei Marius, Lilo, Jessica, Daria, Clara und Christine.