

# **LV Strain als Prognoseparameter des kardialen Outcomes 12 und 24 Monate nach TAVI**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Theresa Lampert

aus Bad Salzungen

Gießen 2024

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Abteilung für Kardiologie

Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Rolf

Gutachter: Prof. Dr. Khodr Tello

Tag der Disputation: 11.11.2024

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie der Aortenklappenstenose.....	1
1.2	Einteilung und Diagnostik.....	1
1.2.1	Formen der Aortenklappenstenose.....	2
1.2.2	Echokardiographie .....	2
1.2.3	Dobutamin-Stressechokardiographie (DSE) und Kontraktilitätsreserve ...	3
1.2.4	Myokardialer Strain und Strain Rate .....	4
1.2.5	Strain Mess Verfahren .....	4
1.3	Interventionelle Therapie – Transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI) .....	7
1.3.1	Indikation und Kontraindikationen .....	7
1.3.2	Risikostratifizierung.....	9
1.3.3	Prozedurenplanung.....	11
1.3.4	Durchführung.....	12
1.3.5	Komplikationen.....	13
1.3.6	Outcome .....	14
2	Ziel der Arbeit .....	17
3	Material und Methoden .....	19
3.1	Patientenkollektiv .....	19
3.2	Untersuchungsablauf.....	19
3.2.1	Dobutamin-Stressechokardiographie.....	19
3.2.2	Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR).....	20
3.2.3	Myokardiale Strainanalyse und Tissue-Tracking .....	22

3.3	Datenerhebung.....	24
3.4	Statistik.....	24
4	Ergebnisse.....	26
4.1	Patientenkollektiv .....	26
4.2	Kardiovaskuläre Risikoscores .....	27
4.3	Reproduzierbarkeit linksventrikulärer Strainparameter .....	28
4.3.1	Interobservervariabilität der Strain-und Strain-Rate-Parametern .....	28
4.3.2	Intraobservervariabilität der Strain-und Strain-Rate-Parameter .....	29
4.3.3	Korrelation der linksventrikulären Strainparameter mit der Ejektionsfraktion (EF) 30	
4.4	Einfluss des Strains auf die Prognose 12 Monate nach TAVI .....	30
4.4.1	Einfluss auf die Mortalität.....	30
4.4.2	Auswirkungen auf das NYHA-Stadium .....	31
4.4.3	Auswirkungen auf das B-natriuretische Peptid (BNP) .....	32
4.5	Einfluss des Strains auf die Mortalität 24 Monate nach TAVI .....	33
4.5.1	Auswertung mittels Log-rank Test .....	33
4.5.2	Unterscheide des GLS nach 24 Monaten zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten.....	34
4.5.3	GLS dichotomisiert in Bezug auf die Zweijahresmortalität .....	34
5	Diskussion .....	35
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	35
5.2	Bezug auf die Fragestellung .....	35
5.3	Kritik.....	35
5.4	Vergleich mit der Literatur.....	36

5.4.1 Reproduzierbarkeit linksventrikulärer Strainparameter .....	36
5.4.2 Strain als Prognoseparameter .....	37
5.4.3 Limitationen .....	42
5.4.4 Schlussfolgerungen .....	42
6 Zusammenfassung .....	44
7 Abstract.....	46
8 Literaturverzeichnis.....	47
9 Anhang.....	51
9.1 Abkürzungsverzeichnis .....	51
9.2 Tabellenverzeichnis .....	53
9.3 Abbildungsverzeichnis .....	54
10 Erklärung .....	55
11 Danksagung .....	56

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) zählt in den Industrienationen zu den häufigsten Herzklappenerkrankungen [1]. Mehr als 4% der über 75-jährigen Amerikaner und Europäer sind von diesem Klappenvitium betroffen. Überwiegend ist eine degenerative Kalzifikation der Aortenklappe als Ursache auszumachen. Hinsichtlich des zunehmenden durchschnittlichen Lebensalters steigt folglich auch die Prävalenz der AS. Der demographische Wandel wird einen nennenswerten Einfluss auf die Anzahl der Patienten mit AS haben. Zudem ist diese Erkrankung mit einer höheren Morbidität und Mortalität behaftet als andere Herzklappenerkrankungen. Bei Patientengruppen unter 70 Jahren ist ein wesentlich geringeres Auftreten der AS zu beobachten. Als Ursache liegt meist eine bikuspidale Aortenklappe zugrunde, welche mit einer Prävalenz von 1,4% einhergeht. Populationsbasierte Studien bezüglich der Prävalenz der degenerativen AS in Afrika, Asien und Südamerika sind nicht vorhanden. Jedoch spielt die postreumatische Erkrankung der Herzklappen eine übergeordnete Rolle in Entwicklungsländern [2, 3].

## 1.2 Einteilung und Diagnostik

Die Aortenklappenstenose kann anhand der Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) in eine leichte, mittelschwere und schwere Stenose eingeteilt werden. Die Schweregradeinteilung basiert auf den drei hämodynamischen Parametern Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF), mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe ( $p_{\text{mean}}$ ) und maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit ( $V_{\text{max}}$ ). Diese Kennzahlen werden mithilfe der Dopplerechokardiographie bestimmt, welche den diagnostischen Goldstandard zur Bestimmung der AS darstellt [4]. Tabelle 1 zeigt die Schweregradeinteilung der AS [3].

Tabelle 1 Schweregradeinteilung der AS

	KÖF in cm <sup>2</sup>	p <sub>mean</sub> in mmHg	V <sub>max</sub> in m/s
Leichte AS	1,5-2,0	<20	2,5-3,0
Mittelschwere AS	1-1,5	20-40	3,0-4,0
Schwere AS	<1	>40	>4

### 1.2.1 Formen der Aortenklappenstenose

Nicht jeder Patient mit einer schweren AS hat einen Gradienten von >40 mmHg und somit eine High-Gradient AS (HG AS) [4]. Ein Grund dafür kann eine eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion darstellen. Dadurch ist die Kontraktilität reduziert und der Fluss über der Aortenklappe nicht groß genug, um einen entsprechenden Gradienten zu erzeugen. In diesem Fall spricht man von einer Low-Flow-Low-Gradient Aortenklappenstenose (LF-LG AS). Weiterhin ist es möglich, dass trotz erhaltener systolischer Funktion der mittlere Gradient über der Klappe minimiert ist. Dies kommt zustande, wenn das Schlagvolumen des linken Ventrikels unter 35 ml beträgt. Eine solche Gegebenheit lässt sich oftmals bei stark hypertrophierten Ventrikeln beobachten und wird als Paradoxe-Low-Flow-Low-Gradient Aortenklappenstenose (PLF-LG AS) bezeichnet [5]. Patienten mit einer LF-LG AS oder einer PLF-LG AS haben eine schlechtere Prognose als jene, die mit einer klassischen schweren AS diagnostiziert wurden [6].

### 1.2.2 Echokardiographie

Der Goldstandard zur Bestimmung des Schweregrads der Aortenklappenstenose ist die zweidimensionale Doppler-Echokardiographie, die entweder transthorakal (TTE) oder transösophageal (TEE) durchgeführt werden kann. Als Erstes wird die Aortenklappe morphologisch untersucht, um deren Verkalkungsgrad zu beurteilen. Visuell kann überprüft werden, wie die Klappe in verschiedenen Anlotungsebenen öffnet. Danach folgen die dopplerechographischen Messungen. Diese beinhalten, wie bereits zu Beginn dieses Abschnitts beschrieben, die Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF), den mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe (p<sub>mean</sub>) und die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (V<sub>max</sub>). Diese Parameter sind nötig zur Einschätzung des Schweregrades der AS. Dazu werden V<sub>max</sub> und p<sub>mean</sub> mit dem „Continuous-wave“ (CW)-Doppler-Verfahren

bestimmt. Die KÖF kann anhand der Kontinuitätsgleichung ermittelt werden. Das Dopplersignal sollte dabei möglichst parallel zum Blutfluss gemessen werden, da bei schräger Messung falsch-niedrige Geschwindigkeiten bestimmt werden [4]. Der mittlere Druckgradient ergibt sich aus dem höheren linksventrikulären Druck und dem niedrigeren Aortendruck, welcher direkt über der Aortenklappe während der Systole gemessen wird. Der Gradient zeigt den Grad des Klappenwiderstandes gegen die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) an. Durch die Verengung der Klappe strömt das Blut wie durch eine Ventilöffnung. Die maximale Flussgeschwindigkeit wird somit aus dem entstehenden Jet über der Klappenöffnung gemessen. Je schmaler die Öffnung, desto schneller die Geschwindigkeit. Die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit ist ein direktes Maß für die Schweregradeinteilung und einer der besten Schätzwerte für das klinische Outcome. Weiterhin lassen sich Aussagen über Größe des linken Ventrikels, die Ejektionsfraktion und die pulmonalen Drücke treffen. Zudem kann beurteilt werden, ob weitere Klappenvitien vorliegen [2].

### ***1.2.3 Dobutamin-Stressechokardiographie (DSE) und Kontraktilitätsreserve***

Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin, welches direkt an den  $\beta_1$ -Rezeptoren des Myokards ansetzt. Damit bewirkt es eine Steigerung der Herzfrequenz und Kontraktilität sowie eine Verbesserung der atrioventrikulären Überleitung. Nach dem Nachweis des Einflusses von Dobutamin auf die Myokardvitalität im Jahr 1990 wurde es seitdem in der Stressechokardiographie eingesetzt [7]. Die Stessechokardiographie dient der Differenzierung zwischen einer echten LF-LG AS und einer pseudoschweren AS, bei der die Klappe in Ruhe durch fehlenden adäquaten Fluss nicht weiter öffnet [8]. Bei Patienten mit einer echten LF-LG AS beobachtet man nach Low-Dose Dobutamingabe (10-50 $\mu$ g/kg KG) eine Erhöhung des mittleren Druckgradienten und der maximalen transvalvulären Geschwindigkeit, jedoch nur eine minimale Veränderung der Klappenöffnungsfläche. Bei der pseudoschweren AS hingegen lässt sich eine deutliche Zunahme der KÖF (>0,3cm<sup>2</sup>) bei geringer Veränderung des mittleren Druckgradienten und maximalen Flussgeschwindigkeit feststellen [9]. Des Weiteren lassen sich mithilfe der Stressechokardiographie Rückschlüsse auf die Kontraktilitätsreserve ziehen. Diese beschreibt die Änderung der Kontraktilität ausgehend vom Ruhezustand bis hin zur maximalen  $\beta$ -adrenergen Stimulation durch Dobutamin oder physiologische Aktivität. Demzufolge gibt die kontraktile Reserve einen Hinweis auf die maximale Menge, um die das Herzminutenvolumen aus seinem Ruhezustand erhöht werden kann [10]. Das Vorhandensein einer

kontraktilen Reserve ist definiert als eine prozentuale Zunahme des Schlagvolumens  $\geq 20\%$  während der DSE [11].

#### ***1.2.4 Myokardialer Strain und Strain Rate***

Die nichtinvasive Beurteilung der Myokardfunktion besitzt große Bedeutung auf dem Gebiet der kardiovaskulären Medizin, um Erkrankungen zu diagnostizieren, therapeutische Interventionen zu planen und klinische Ergebnisse vorherzusagen. Besonders Strain Imaging bietet eine genaue, nicht-invasive Auswertung der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion, da sie Kontraktilitätsmuster in verschiedenen hämodynamischen Situationen charakterisieren kann [12, 13]. Per Definition ist Strain ein Maß für die regionale Deformation des Myokards. Strain ist eine dimensionslose Größe und wird durch Anwendung von Spannung erzeugt. Mithilfe des Strains wird die Veränderung der Dehnung des Myokards gegenüber der diastolischen Ausgangslage dargestellt. Durch die verschiedenen Bewegungsrichtungen, in denen sich das Myokard verformt, können ein longitudinaler, ein radialer und ein zirkumferentieller Strain berechnet werden. Der longitudinale Strain stellt die Längsverkürzung von der Basis bis zum Apex dar und wird durch negative Werte ausgedrückt. Der radiale Strain ist die radial gerichtete myokardiale Verformung zur Mitte des Ventrikels hin und zeigt die Verdickungs- und Verdünnungsbewegung des Ventrikels während des Herzzyklus an. Er wird durch positive Werte ausgedrückt. Der zirkumferentielle Strain leitet sich aus der Verkürzung der Myokardfasern entlang des kreisförmigen Umfangs Ventrikels ab. Er wird in der Kurzsachsenansicht erhoben und durch negative Werte ausgedrückt [14]. Die Strain Rate (SR) ist die zeitliche Ableitung des Strains und ist Ausdruck der Myokardeformation pro Zeit. Ihre Einheit wird in 1/s angegeben [15].

#### ***1.2.5 Strain Mess Verfahren***

Die Technologie des Strains gehört zu der Kategorie von Bildnachbearbeitungsverfahren. Dies kann zum einen als "Feature-Tracking" (FT) auf Routine-MRT-Akquisitionen angewendet werden. Eine ähnliche Technik ist die Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE; 2-dimensional [2D] und 3-dimensional [3D]) [16, 17]. Bei beiden Techniken können Herzmuskelbewegung und -verformung gemessen werden. Die Funktionsweise des Strains beruht auf der Identifikation eines speziellen Musters entlang einer Kurve auf einem Bild, wie z.B. der Endokardgrenze. Das gleiche Muster wird in einem zweiten Bild, welches wenige Augenblicke später aufgenommen wird, wieder erkannt. Auf diese Weise

kann die Deformation des Myokards durch die Verschiebung von Myokardsegmenten geschätzt werden. Zur Verfolgung dieser Muster können verschiedene „Fenstergrößen“ gewählt werden [18]. Verschiebt sich ein Muster über die Grenzen eines kleinen Suchfensters hinaus, wird ein größeres Fenster benötigt, da die Fenstergröße mit dem Zeitintervall zwischen den Rahmen ansteigen muss. Dies kann jedoch die Genauigkeit der Ergebnisse beeinflussen, weil Musterähnlichkeiten über einen großen Bereich erfasst werden. Die Wahl eines kleineren Fensters kann die Erkennungsgenauigkeit des Musters im Fenster verbessern, allerdings ist es schwieriger aufeinanderfolgende Muster zu erfassen. In der kardiologischen Bildgebung müssen „Speckles“ oder „Features“ einige Pixel betragen und die Abmessungen des Fensters erfordern mindestens 8 x 8 Pixel [16]. Mit den Strain Technologien lassen sich eine Fülle von Parametern für die Myokardbewegung und Deformation, wie Geschwindigkeiten, Strain- und Strain-Rate, beschreiben. In der klinischen Praxis haben sich jedoch nur der globale longitudinale Strain (GLS) und der globale zirkumferentielle Strain (GCS) als reproduzierbar erwiesen. Die Tracking-Techniken liefern zudem robustere Werte für globale als für regionale Parameter [18].

#### *Speckle-Tracking Echokardiographie (STE)*

Die STE ist ein schon seit längerer Zeit etabliertes Verfahren zur Bestimmung der linksventrikulären Strainparameter. Die hochauflösende Methode ermöglicht die Beurteilung globaler und regionaler longitudinaler, zirkumferentieller und radialer Strainparameter [19]. Hinter dem Speckle-Tracking steckt ein Post-Processing-Computer-Algorithmus. Dieser verwendet die Digitalbilder der Graustufen des Myokards, welche ein einzigartiges „Speckle“-Muster enthalten [20, 21]. „Speckles“ sind akustische Marker, die aus der Rückstreuung von Ultraschall aus Myokardgewebe stammen. Die Mikrostruktur des Myokards besteht aus einer spezifischen Orientierung von Muskelfasern, die mit verschiedenen Arten von Kollagen verflochten sind und somit in einer bestimmten Anordnung organisiert sind. Während des Herzzyklus verformt sich das Muskelfaser-Kollagen-Geflecht und verändert die Ausrichtung des einfallenden Ultraschallstrahls, was zur Umwandlung der Interferenzmuster und dadurch zur Entstehung von „Speckles“ führt. Da die Deformation relativ langsam und kohärent ist, ändern sich die verschiedenen Speckle-Muster des Myokards relativ langsam und können über mehrere Herzzyklen verfolgt werden. Daraus können anschließend die verschiedenen Strainparameter abgeleitet werden [16]. Die STE hat eine nachgewiesene höhere Sensitivität gegenüber kontraktile Veränderungen als die konservative Bestimmung der EF. Dabei weist der GLS die beste

Reproduzierbarkeit aller Strainparameter auf und wird deshalb in den aktuellen Richtlinien zur Beurteilung der LV-Funktion empfohlen [18]. Eine Einschränkung der STE-Technik ist die große Abhängigkeit von einer guten Bildqualität. Ebenfalls als nachteilig zu bewerten ist, dass die Echokardiographie-Bilder ein niedrigeres „Signal-zu-Rausch“-Verhältnis besitzen als die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) [16].

#### *Feature-Tracking (FT)*

Die Feature-Tracking-Technologie ist eine Nachbearbeitungsmethode, die auf routinemäßig erfasste Cine-CMR-Bilder angewendet werden kann. Dabei werden Steady State Free Percession (SSFP) Sequenzen verwendet [22]. Es handelt sich um ein „Optical-Flow-Verfahren“, welches darauf basiert, Merkmale in einem Bild zu identifizieren und sie in aufeinanderfolgenden Bildern der Sequenz zu verfolgen [16]. Auf diese Weise kann die Verschiebung von Myokardsegmenten gemessen werden. Die durch CMR-Feature-Tracking verfolgten Charakteristika sind anatomische Strukturen, die sich entlang der Grenze zwischen Lumen und Myokardgewebe befinden. Die automatische Grenzverfolgung der CMR-FT-Software beginnt nach der manuellen Definition der endokardialen und epikardialen Grenzen (ausgenommen Papillarmuskeln und Trabekel) und der Ringebene der Mitralklappe in der Enddiastole. Der GLS wird anhand von zwei langachsigen SSFP-Cine-Sequenzen geschätzt, während der zirkumferentielle und radiale Strain aus den kurzachsigen Cine-Sequenzen abgeleitet werden. FT wurde für zweidimensionale Bilder entwickelt. Artefakte aufgrund von Bewegungen durch die Ebene sind dabei nachteilig, da Merkmale, die sich aus der Ebene heraus bewegen, nicht verfolgt werden können [14, 18]. Diese Technologie kann jedoch auch angewendet werden, um dreidimensionale Bereiche zu verfolgen. Dies ermöglicht die gleichzeitige Erfassung aller Verformungsparameter, wodurch Artefakte aus der Bewegung durch die Ebene reduziert werden. Die Erfahrung mit dreidimensionalen Anwendungen ist jedoch noch begrenzt [16]. Das CMR-FT basiert auf der Annahme, dass die gemessene Verformung vom Myokard herrührt und die Blutbewegung keine Störquelle darstellt. Die Blutbewegung kann jedoch die Verfolgung in der Nähe der Endokardregionen beeinflussen, wodurch die Ergebnisse verfälscht werden können. Weiterhin ist CMR-FT durch die Pixelgröße begrenzt [14, 16]. Beim CMR-Feature-Tracking zeigen Studien, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. So sind die Werte der longitudinalen Strainparameter bei Frauen größer. Außerdem zeigte sich eine altersspezifische Abweichung beim zirkumferentiellen und radiellen Strain. Im Allgemeinen gelten zirkumferentielle und longitudinale

Strainparameter, die größer als -17 bzw. -20% sind, als pathologisch. Generell gelten globale Strainparameter als besser reproduzierbar im Vergleich zu den regionalen Strainparametern. Dabei gelten für die FT-CMR der globale zirkumferentielle Strain (GCS) und der globale longitudinalen Strain (GLS) als am besten reproduzierbar [14, 18].

### 1.3 Interventionelle Therapie – Transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI)

#### **1.3.1 Indikation und Kontraindikationen**

Seit der ersten erfolgreichen TAVI („transcatheter aortic valve implantation“) im Jahre 2002 durch Alain Cribier, hat sich das Verfahren bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose mit hohem und intermediärem Operationsrisiko als Standardverfahren etabliert. Seitdem ist die Anzahl der Prozeduren exponentiell angestiegen und übersteigt seit 2013 in Deutschland sogar die Anzahl des chirurgischen Aortenklappenersatzes (AKE). Neueste Ergebnisse zweier unabhängig randomisierten klinischen Studien zur Therapie der Aortenklappenstenose (PARTNER-3 und Evolut Low Risk Trial) deuten darauf hin, dass auch Patienten mit niedrigem operativen Risiko von dieser Behandlungsmethode profitieren können. Bei der PARTNER-3 Studie war die TAVI mittels Ballon-expandierender Klappe dem Aortenklappenersatz in den primären Endpunkten Tod, Schlaganfall und Rehospitalisation innerhalb eines Jahres überlegen, während im Evolut Low Risk Trial eine Nichtunterlegenheit der selbstexpandierenden Bioprothese in diesen Endpunkten festgestellt werden konnte [23-25]. Die Indikation für eine TAVI wird gemeinsam durch ein multidisziplinäres Heart Team, bestehend aus einem Herzchirurgen, einem Kardiologen und anderen Spezialisten, gestellt. Kommt ein Patient für eine TAVI in Betracht, erfolgt eine Abschätzung der Durchführbarkeit unter Berücksichtigung der Beurteilung des vaskulären Zugangswegs, der zugrundeliegenden Koronararterienkrankung und der Schwere der Aortenklappenstenose sowie des Vorhandenseins oder Fehlens einer linksventrikulären Dysfunktion. Diese Kombination von Einflussfaktoren und der Abwägung zwischen interventionellen Verfahren oder chirurgischer Maßnahme erfordert die Begutachtung und Expertise eines Heart Teams [26]. In Deutschland gilt als Qualifikation zur Durchführung einer TAVI das Vorhandensein einer herzchirurgischen Abteilung in der gleichen Klinik. Zudem müssen die Patienten eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr aufweisen und es sollte eine Verbesserung der Lebensqualität durch den Eingriff realisierbar sein [8].

*Kontraindikationen*

Zur Abschätzung der Kontraindikationen ist das multidisziplinäre Heart-Team notwendig, um sowohl klinische als auch anatomische Kontraindikationen zu evaluieren [27]. Die wichtigsten Kontraindikationen sind in Tabelle 2 zusammengefasst [28].

Tabelle 2: Kontraindikationen für TAVI

<p>Absolute Kontraindikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichtvorhandensein eines Heart Teams und keine Herzchirurgische Abteilung vor Ort</li> <li>• Fehlende Bestätigung der TAVI-Indikation durch das Heart Team</li> </ul>
<p>Klinische Kontraindikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• geschätzte Lebenserwartung &lt;1 Jahr</li> <li>• Verbesserung der Lebensqualität durch TAVI aufgrund von Komorbiditäten unwahrscheinlich</li> <li>• Andere schwere Klappenerkrankungen, welche zur Symptomatik beitragen und nur operativ behandelt werden können</li> </ul>
<p>Anatomische Kontraindikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inadäquate Anulusgröße (&lt;18mm, &gt;29mm)</li> <li>• Thromben im linken Ventrikel</li> <li>• Aktive Endokarditis</li> <li>• Erhöhtes Risiko für eine Koronarostiumobstruktion (asymmetrische Klappenverkalkung, geringe Entfernung zwischen Anulus und Koronarostium, kleine Sinus aortae)</li> <li>• Plaques mit beweglichen Thromben in der Aorta ascendens oder im Aortenbogen</li> <li>• Unzureichender Gefäßzugang bei der transfemorale/ subklavischen Methode (Gefäßgröße, Verkalkung, Gefäßschlängelung)</li> </ul>

Relative Kontraindikationen

- nicht-kalzifizierte Klappen
- Behandlungsbedürftige Koronararterienerkrankung, welche eine Revaskularisierung erfordert
- Hämodynamische Instabilität
- LVEF <20%
- Bei transapikalem Zugang: schwere Lungenerkrankung, Unzugänglichkeit der LV-Apex

### **1.3.2 Risikostratifizierung**

Der Risikoscore der Gesellschaft der Thoraxchirurgen (Society of Thoracic Surgeons, STS) und das „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“ (EuroSCORE) sind zwei Modelle, die verwendet werden, um das Risiko der Dreißigtagemortalität nach einer kardiochirurgischen Operation vorherzusagen. Diese Modelle können als Entscheidungshilfe für die Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens dienen. Somit kann nicht nur der Einfluss spezifischer klinischer Faktoren auf die Ergebnisse beurteilt werden, sondern auch die Auswahl der Behandlung und die Beratung der Patienten optimiert werden [29].

#### *EuroSCORE II*

Zwischen 1995 und 1999 wurde aus einer europäischen Datenbank von mehr als 19.000 herzchirurgischen Patienten der EuroSCORE entwickelt. Danach wurde der EuroSCORE in Europa, Nordamerika und Asien integriert, um sowohl das Risiko abzuschätzen als auch eine verbesserte operative Versorgung von herzchirurgischen Patienten zu ermöglichen. Die Weiterentwicklung der Kardiochirurgie im folgenden Jahrzehnt zeigte jedoch, dass der EuroSCORE die Mortalität für Patienten mit niedrigem operativen Risiko in der Realität überschätzte, während das Risiko für Hochrisikopatienten unterschätzt wurde. Dies und weitere Nachteile führte dazu, dass im Jahr 2012 der EuroSCORE zum EuroSCORE II überarbeitet wurde, um ihn für eine breitere Palette chirurgischer Eingriffe

anwendbar zu machen [29, 30]. Einen Überblick über die Risikofaktoren des EuroSCORE II liefert Tabelle 3 [30].

Tabelle 3 Risikofaktoren zur Errechnung des EuroSCORE II

<b>Patientenbezogene Faktoren</b>
Alter und Geschlecht
Größe und Gewicht
Pulmonale Erkrankungen
insulinpflichtiger Diabetes mellitus
Extrakardiale Arteriopathie
Niereninsuffizienz
Muskuloskeletale oder neurologische Dysfunktion
Kritischer präoperativer Zustand
<b>Kardiale Faktoren</b>
Symptomatischer Status
<ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCS</li> </ul>
LVEF oder LV-Funktion
Stattgehabter Myokardinfarkt
Systolischer pulmonalarterieller Druck
Aktive Endokarditis
<b>Frühere kardiochirurgische Operationen</b>
<b>Operationsbezogene Faktoren</b>
Dringlichkeit
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektiv</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dringend</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notfall</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• unter lebensrettenden Maßnahmen</li> </ul>
Art der durchgeführten Prozedur(en) im Detail
Operation an der thorakalen Aorta

### *STS-Score*

Der STS-Risiko-Score hat sich als sehr effektiv für die Bestimmung der kurz- und langfristigen Mortalität erwiesen und liefert zudem eine Risikovorhersage für weitere Endpunkte: Schlaganfall, Nierenversagen, Beatmung >24 h, tiefe Wundinfektion, Reoperation, Kombination aus den vorgenannten und Letalität („mortality/morbidity“) und Krankenhausverweildauer. Angewendet werden kann er nur bei bestimmten chirurgischen Eingriffen wie isolierte Koronararterielle Bypass-Operation (CABG), isolierter Aortenklappenersatz (AKE), isolierter Mitralklappenersatz, isolierte Mitralklappenreparatur, CABG mit AKE und CABG mit Mitralklappenersatz oder Mitralklappenreparatur. Aufgrund dieser Einschränkung kann das STS-Risiko-Scoring-System nicht für die Untersuchung anderer Arten von Operationen in der Herzchirurgie verwendet werden. Der STS-Risiko-Score kann über die STS-Website berechnet werden und wird im Laufe der Zeit kontinuierlich angepasst, um die Genauigkeit zu verbessern [29].

### **1.3.3 Prozedurenplanung**

Bedingt durch die komplexe dreidimensionale Struktur und Anatomie ist eine sorgfältige Bildgebung des Aortenannulus eine unverzichtbare Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung der TAVI [31]. Zum einen ist die bildgebende Bestimmung der Größe des Aortenannulus und der Aortenwurzel sowie der Verkalkungsgrad der Klappe unabdingbar, um die Auswahl der richtigen Prothesengröße zu treffen. Eine fälschliche Unterdimensionierung der Klappenprothese erhöht das Risiko einer paravalvulären Regurgitation. Eine Überdimensionierung hingegen erhöht das Risiko einer Koronarokklusion oder Ruptur des Anulusbereiches, was mit einer erhöhten Langzeitmortalität einhergeht. Weiterhin ist durch die präprozedurale Bildgebung eine detaillierte Planung möglicher Zugangswege und die Erkennung peri- und postoperativer Komplikationen (Blutungskomplikationen, Klappeninsuffizienzen, arterielle Dissektionen) realisierbar. Zu Beginn der TAVI-Implantation war das 2D-TEE Standardverfahren, um Anulusgröße und Aortenwurzeldurchmesser zu bestimmen. Die Beurteilung beschränkt sich jedoch nur auf die Herzanatomie

und -funktion, während periphere Zugangswege, einschließlich der Becken- und Bauch-aorta, unvollständig visualisierbar sind. Um die Komplexität der Anatomie des Aorten-anulus darzustellen, eignen sich dreidimensionale Verfahren. Zum Einsatz kommen 3D-TEE und kardiale MRT, wobei sich die Multidetektor-Computertomography (MDCT) als Standardverfahren etabliert hat. Mittels MDCT kann zuverlässig die Größe der Aorten-wurzel und der einzusetzenden Prothese sowie die Beschaffenheit des Zugangsweges und relevante Komorbiditäten erfasst werden. Umfangreiche Kenntnisse über den peripheren Gefäßzustand sind ein relevanter Aspekt vor TAVI-Planung. Die häufigsten Komplikati-onen werden durch schwere Atherosklerose und anatomische Veränderungen wie Schlän-gelung und Windung der arteriellen Gefäße bedingt. Die MDCT liefert detaillierte anatomi-sche Informationen über die peripheren Gefäße und den Zugangsweg [32, 33]. Die präoperative Bildgebung, mit besonderem Fokus auf die MDCT, spielt eine bedeutende Rolle in der Planung und Durchführung der TAVI und ist somit wesentlich für eine er-folgreiche Behandlung der AS [32].

#### ***1.3.4 Durchführung***

Zur Durchführung einer TAVI werden bevorzugt die Edwards SAPIEN Herzklappe (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA) und die Medtronic CoreValve (Medtronic Inc., MN, USA) benutzt. Die Edwards-SAPIEN Klappe ist eine bioprothetische Klappe aus Rinderperikard bestehend aus drei Segeln, welche durch Ballon-expandierenden Stent montiert wird. Die Medtronic CoreValve besteht ebenfalls aus Perikardgewebe mit 3 Klappensegeln und wird mit einem selbstexpandierenden Stent in Position gebracht. Beide Verfahren sollten in einem Katheterlabor oder Hybrid-OP unter Vollnarkose und Verwendung der transösophagealen Echokardiographie (TEE) durchgeführt werden. Mögliche Gefäßzugänge bei Applikation einer Edwards SAPIEN Klappe bilden der trans-femorale und der transapikale Zugangsweg. Zur Implantation der Metronic CoreValve steht die A. femoralis, die A. subclavia und die Aorta ascendens zur Verfügung [27]. Bei der Standard Ballonvalvuloplastie mit Zugangsweg über die Femoralarterie wird eine Schleuse, deren Durchmesser abhängig von der gewählten Klappengröße ist, zum Vor-schieben des Pigtailkatheters bis hin zur Aorta verwendet [8]. Die bioprothetische Klappe kann nun über diesen Katether über die native Aortenklappe vorgeschoben werden. Über das venöse System erfolgt eine temporäre Schrittmacherimplantation, welche zum einen zu einer schnellen rechtsventrikulären Stimulation (Rapid Pacing) eingesetzt wird und zum anderen eine mögliche, durch die Intervention entstehende AV-Blockierung

therapieren kann [8]. Befindet sich nun die neue Klappe in der richtigen Position, wird während des Rapid-Pacings der Ballon (Edwards SAPIEN) oder der selbstexpandierende Nitinol-Rahmen (Medtronic CoreValve) aufgeblasen, die Klappenprothese aufgedehnt und auf Höhe des Aortenklappenannulus befestigt [27].

### ***1.3.5 Komplikationen***

Die klinisch wichtigsten Komplikationen nach TAVI-Implantation sind paravalvuläre Regurgitation (PVR), die Notwendigkeit zur permanenten Schrittmacherimplantation (PPI), ein Apoplex und Gefäß- und Ventrikelverletzungen [31].

#### *Paravalvuläre Regurgitation (PVR)*

Die PVR tritt üblicherweise unmittelbar nach TAVI-Implantation mit einer Inzidenz von 85% auf. Exzentrische Verkalkungen, unregelmäßige Verkalkungen innerhalb des ringförmigen Bereiches und falsch bemessene Prothesen gelten dabei als Risikofaktoren. Erfahrungsgemäß kann eine ausreichende Ballondilatation bei selbstexpandierenden Klappen die aortale paravalvuläre Regurgitation reduzieren. Außerdem kann bei stark verkalkten Klappen eine wiederholte Ballondilatation hilfreich sein, um die Prothese vollständig aufzudehnen. Weitreichende Bedeutung hat eine ausführliche präprozedurale Planung unter Einbeziehung von Echokardiographie und CT, um eine Unterdimensionierung der Klappenprothese zu vermeiden, welche einen signifikanten Einflussfaktor für eine PVR darstellt. Da sich die Regurgitation in den Tagen nach TAVI verändern kann, ist eine kontinuierliche Überwachung erforderlich. Zurzeit liegen keine Langzeitdaten bezüglich der klinischen Signifikanz oder einem Fortschreiten der PVR über die Zeit vor. Jedoch ist offenkundig, dass eine auftretende Regurgitation nicht mit erwünschten Ergebnissen einhergeht [27, 34].

#### *Permanente Schrittmacherimplantation*

Die interventionelle Implantation einer Aortenklappe ist mit einer erhöhten Inzidenz für verschiedene Blöcke, speziell das vermehrte Auftreten eines Linksschenkelblocks (LSB) mit 40% nach Eingriff, und der Notwendigkeit einer temporären oder permanenten Schrittmacherimplantation verbunden [35].

#### *Apoplex*

Ein Schlaganfall nach TAVI ist eine lebensbedrohliche Komplikation, welche laut der PARTNER-1 und der US-CoreValve-Studie zu 85% innerhalb von einer Woche nach

dem Eingriff auftreten kann, und mit einer gesteigerten Einjahresmortalität einhergeht. Ein Risikofaktor für ein zerebrovaskuläres Ereignis nach transfemorale TAVI ist ein erhöhter atrioventrikulärer Spitzengradient vor dem Eingriff. Bei der transapikal durchgeführten Methode spielen mehrfache intraprozedurale Dilatationen, eine hohe Anzahl an Durchführungen des „Rapid Pacings“ sowie eine nicht vorhandene präoperative duale Plättchenhemmung eine große Rolle [31, 36].

#### *Gefäß- und Ventrikelverletzungen*

Eine ventrikuläre Perforation stellt eine eher seltene Komplikation dar. Bei deren Auftreten kann als Behandlungsmöglichkeit eine Perikarddrainage und Eigenbluttransfusion durchgeführt werden, oder der Übergang zu einem operativen Zugangsweg mit anschließendem Verschluss der Perforation ist notwendig. Eine Verletzung der peripheren Gefäße ist ebenfalls selten, kann aber durch die Implantation eines ummantelten Stents korrigiert werden [27].

### **1.3.6 Outcome**

#### *Hochrisiko- und inoperable Patienten*

In den 2015 veröffentlichten PARTNER-1-Studien, die 5-jahres Ergebnisse umfassten, betrug das Risiko der Gesamtmortalität in der inoperablen Kohorte für die TAVI-Gruppe 71,8%, hingegen in der Gruppe mit Standardbehandlung 93,6%. Die mediane Überlebenszeit betrug 31 Monate für TAVI-Patienten und 11,7 Monate bei chirurgisch behandelten Patienten. Die TAVI-Patienten wiesen einen besseren NYHA-Status auf und hatten vergleichsweise weniger Krankenhausaufenthalte. Beim Schlaganfallrisiko konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (16 vs. 18,2%).

In der Gruppe der Hochrisikopatienten konnte nach 5 Jahren kein wesentlicher Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen TAVI und AKE festgestellt werden (67,8 vs. 62,4%). Die Anzahl der Rehospitalisationen, Schlaganfälle oder TIA sowie der funktionelle Status (z.B. NYHA-Klassifikation) zeigten ebenfalls vergleichbare Ergebnisse. In der PARTNER-1-Studie wurde die ballon-expandierende Klappenprothese Edwards SAPIEN zur Behandlung der schweren AS bei inoperablen und Hochrisikopatienten untersucht [31, 37, 38].

Gleichzeitig wurden in den Jahren 2014 und 2015 die Ergebnisse aus den US-Pivotal CoreValve-Studien veröffentlicht, welche die Anwendbarkeit und Sicherheit der Medtronic CoreValve als Therapiemöglichkeit bei schwerer AS prüften. Zudem erfolgte durch

CoreValve-Forscher eine separate multizentrische, randomisierte Kontrollstudie, welche die interventionell eingesetzte Klappenprothese mit dem chirurgischen AKE für Patienten mit hohem Operationsrisiko verglich. In den Einjahresergebnissen dieser Studie zeigte sich in der Hochrisikogruppe eine Überlegenheit in der Gesamtmortalität für TAVI-Patienten im Vergleich zur Standardbehandlung. Die echokardiographischen Auswertungen, NYHA-Funktionsklasse und Schlaganfallraten waren vergleichbar (Apolex 8,8 vs. 12,6%, TAVI vs. AKE). Jedoch ließ sich belegen, dass nach einem Jahr die Rate der Schrittmacherimplantationen nach TAVI gegenüber der chirurgischen Maßnahme signifikant erhöht waren (22,3% vs. 11,3%) [31, 39, 40].

Im Anschluss wurden die Ergebnisse der Daten nach 2 und 3 Jahren veröffentlicht. Im dritten Jahr betrug der Unterschied der Gesamtmortalität 6,2% für TAVI vs. AKE. Das Schlaganfallrisiko war nach 3 Jahren niedriger als beim operativen Eingriff (37,3 vs. 46,7%) und das Risiko einer permanenten Schrittmacherimplantation war nach 2 und 3 Jahren für die TAVI-Population immer noch höher als bei der konventionellen Methode (25,8 vs. 12,8% nach 2 Jahren; 28 vs. 14,5% nach 3 Jahren). Die Autoren der Studie kamen zu der Übereinkunft, dass die Medtronic CoreValve Klappenprothese für Patienten mit hohem Operationsrisiko einsetzbar ist [31, 41].

#### *Patienten mit mittlerem Operationsrisiko*

Für die Edwards Sapien XT-Klappe randomisierten die Leiter der PARTNER-2-Studie 2032 Patienten mit schwerer AS und mittlerem Operationsrisiko. Die TAVI-Prozedur war der chirurgischen Maßnahme im Hinblick auf Gesamtmortalität oder Schlaganfall nach 2 Jahren nicht unterlegen (19,3 vs 21,1% TAVI vs. AKE). Während bei der TAVI eine höhere Inzidenz von paravalvulärer Regurgitation vorlag als bei der AKE, konnten weniger Intensiv- oder Krankenhausaufenthalte in der TAVI-Kohorte festgestellt werden (Median 2 vs. 4 Tage und 6 vs. 9 Tage) [31, 42].

Der Nordic Aortic Valve Intervention Trial (NOTION) befasste sich mit Patienten mit mittlerem Operationsrisiko, bei denen das Medtronic CoreValve-System verwendet wurde. Sie schloss 280 Patienten im Alter von 70 Jahren und älter ein, die entweder in der TAVI oder AKE-Gruppe randomisiert wurden. In dieser Studie war das Outcome der Gesamttodesursachen, wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt, nach 1 und 2 Jahren ähnlich (13,1 vs 16,3%,  $p = 0,43$  und 15,8 vs 18,8%,  $p = 0,43$ ). 2017 wurde SURTAVI zur Untersuchung des Medtronic CoreValve für Patienten mit mittlerem Operationsrisiko in

der zweiten Generation vorgestellt. Eingeschlossen waren 1660 Patienten mit medianem operativem Risiko, die sich einer TAVI oder einem chirurgischen Eingriff unterzogen. Als primärer Endpunkt wurde der Gesamtkomplex aus jeglicher Todesursache oder Schlaganfall nach 24 Monaten festgelegt. Für die TAVI zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunkts gegenüber der AKE keine Unterlegenheit (12,6 vs. 14,0%) [31, 43].

#### *Niedriges Operationsrisiko*

Im Jahr 2019 wurden zwei Studien, PARTNER-3 und Evolut Low Risk Trial, auf dem Kongress des American College of Cardiology (ACC) in New Orleans vorgestellt. In beiden wurden jüngere Patienten (73 bzw. 74 Jahre) mit niedrigem OP-Risiko entweder zur AKE oder zur transfemorale TAVI randomisiert. Die PARTNER-3-Studie umfasste insgesamt 1000 Patienten (73 Jahre, STS-Score 1,9%). Während die TAVI-Patienten mit der ballon-expandierbaren Edwards Sapien 3-Prothese über einen transfemorale Zugang behandelt wurden, erhielten die AKE-Patienten eine biologische Klappenprothese. Als primärer Endpunkt wurde eine Kombination aus Tod, Schlaganfall und Rehospitalisation nach einem Jahr festgelegt. Dieser trat in der TAVI-Gruppe zu 8,5% im Vergleich zur OP-Gruppe mit 15,1% ein. Ebenfalls war die Mortalität der TAVI-Gruppe niedriger (1,0% TAVI vs. 2,5% AKE) [24].

Im Evolut Low Risk Trial wurden 1468 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 74 Jahren eingeschlossen, welche mit einem mittleren STS-Score von 1,9% dem Niedrig-Risiko-Kollektiv zugerechnet werden können. Die Patienten der TAVI-Gruppe wurden dabei mit einer von drei selbstexpandierenden Klappenprothesen (Medtronic Corevalve, Evolut R oder Evolut Pro) behandelt. Die Patienten, welche einem chirurgischen Klappenersatz (AKE) unterzogen wurden, erhielten alle eine biologische Klappenprothese. Die geschätzte Inzidenz des primären Endpunktes (Kombination aus Tod, Schlaganfall und Rehospitalisation) nach 24 Monaten war dabei in der TAVI-Gruppe 5,3% und in der AKE-Gruppe 6,7%. Somit konnte die Nicht-Unterlegenheit der TAVI-Gruppe klar nachgewiesen werden. Die geschätzte 2-Jahres-Mortalität war mit 4,5% in beiden Gruppen gleich niedrig [39].

## 2 Ziel der Arbeit

Die Aortenklappenstenose ist ein Krankheitsbild, dessen Prävalenz durch den demographischen Wandel zunehmend wächst. Somit kommt der Behandlung der AS eine enorme Bedeutung zu. Mit Einführung der interventionellen Therapie eröffnete sich eine neue, vielversprechende Behandlungsmethode, die mittlerweile als Standardverfahren bei inoperablen und Hochrisikopatienten, sowie Patienten mit intermediärem Operationsrisiko mit schwerer AS gilt. Aktuell stellt die AKE das Standardverfahren für Patienten mit niedrigem Operationsrisiko und schwerer AS dar. Mit Hilfe der PARTNER-3 Studie und des Evolut Low Risk Trials konnte gezeigt werden, dass für dieses Patientenprofil ebenfalls ein Klappenersatz durch transkathetrische TAVI erfolgsversprechend sein könnte. Diese exzellenten Ergebnisse belegen, dass das Anwendungsgebiet der TAVI nochmals erweiterungsfähig ist und möglicherweise zukünftig Einfluss auf die Indikationsstellung im klinischen Alltag haben könnte [24, 25].

Vor Umsetzung der TAVI ist eine genaue präinterventionelle Prozedurenplanung der Schlüssel zu einer sicheren Durchführung und einem späterem positivem Outcome [32]. Während sich die 2D-Echokardiographie und Dobutamin-Stressechokardiographie bereits in der Prozedurenplanung etabliert haben, hat die Bestimmung von Strainparametern noch nicht Einzug gehalten. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, bieten sowohl die Speckle-Tracking Echokardiographie, als auch das CMR-Feature-Tracking, reproduzierbare Messwerte globaler Strainparameter. Die CMR hat sich als Modalität der Wahl für die Bewertung der globalen linksventrikulären Funktion mittels Volumetrie etabliert und ist zudem ein leistungsfähiges, nicht-invasives diagnostisches Instrument zur Quantifizierung der regionalen systolischen und diastolischen Myokardfunktion [18]. Die Beurteilung der globalen Ventrikelfunktion und ihrer Indizes, wie z.B. die Ejektionsfraktion, sind Prädiktoren für zukünftige Ereignisse und können bei Verminderung mit einer schlechten Prognose einhergehen. Globale Messungen sind jedoch weniger anfällig gegenüber regionalen Leistungseinschränkungen des Myokards. In diesen Fällen kann eine normale Ejektionsfraktion eine zugrunde liegende regionale Dysfunktion verbergen. Daher haben sich unter anderem Messungen der Strainparameter als präzisere Instrumente zur Definition des Grades myokardialer Erkrankungen herausgestellt und können somit zur Früherkennung dieser beitragen [44].

Da die Strainparameter demnach schon Einschränkungen der Funktion erkennen können, die der visuellen und quantitativen Analyse der EF verborgen bleiben, könnten sie mutmaßlich auch eine verbesserte Vorhersage der Prognose erlauben.

Unter Verwendung von CMR-Feature Tracking wurden Strainparameter von Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion vor Durchführung einer TAVI gewonnen.

Die TAVI-Kohorte der Kerckhoff-Klinik ist ein sehr gut kontrolliertes Kollektiv, das postinterventionell regelmäßig ambulant nachkontrolliert wird.

Zielsetzung dieser Arbeit ist es daher, die Strainparameter als Prädiktor des kardialen Outcomes zu validieren und als Möglichkeit der individuellen Risikostratifizierung vor einer geplanten Intervention zu Nutzen zu machen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Im Zusammenhang mit dieser Arbeit wurden retrospektiv Daten von 33 Patienten der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim erhoben, welche Teil eines bereits publizierten Kollektivs zu Lateenhancement bei TAVI Patienten waren.

Als zugrunde liegende Baselinecharakteristika wurden Größe, Gewicht, Body Surface Area, Alter, Kreatinin, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, das enddiastolische und endsystolische Schlagvolumen, die Aortenklappenöffnungsfläche in Ruhe, die linksventrikuläre myokardiale Masse und der Euro Score II, sowie der STS-Score ausgewählt. In die Auswertung der Daten wurden nur Patienten eingeschlossen, welche eine Dobutamin-Stressechokardiographie als Voruntersuchung erhielten. Zudem wurde bei jedem Patienten zwischen 2012 und 2016 ein transfemoraler Aortenklappenersatz (TAVI) durchgeführt.

Alle Patienten wurden über die durchgeführten Maßnahmen entsprechend vor den Untersuchungen aufgeklärt, und unterzeichneten dies in einer Einverständniserklärung. Durch die retrospektive Auswertung der Daten ist für keinen der Betroffenen ein zusätzlicher Aufwand oder zusätzliches Risiko entstanden.

Die Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt. Das betreffende Ethikvotum wurde unter dem Aktenzeichen 176/12 erteilt.

### 3.2 Untersuchungsablauf

Präinterventionell bekam jeder Patient eine kardiale MRT-Aufnahme, eine Echokardiographie und eine Stress-Echokardiographie wenige Tage bis 8 Monate vor dem TAVI-Termin.

#### **3.2.1 Dobutamin-Stressechokardiographie**

Für diese Untersuchung wurden die Patienten in Linksseitenlage auf der Untersuchungs-liege positioniert. Es wurde eine Venenverweilkanüle gelegt, über die das Dobutamin als venöse Infusion verabreicht wurde. Zudem wurden EKG-Elektroden und Blutdruckmessgerät angelegt, um eine kontinuierliche Überprüfung der Herz- und Kreislauffunktion zu haben. Danach wurde mit der Untersuchung begonnen, indem in regelmäßigen Abständen

die Infusionsdosis des Dobutamis schrittweise erhöht wurde. Dazu wurden Dosierungen von 10, 20, 30, 40 und 50  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  verabreicht, um so eine immer schnellere und stärkere Herzarbeit zu erreichen. In definierten zeitlichen Abständen erfolgte eine echokardiographische Untersuchung, bei der die einzelnen Abschnitte des Myokards hinsichtlich ihrer Pumpfunktion analysiert wurden. Die Infusion wurde beendet, wenn sich pectangiöse Beschwerden oder Dyspnoe einstellten oder die für das Patientenalter errechnete maximale Herzfrequenz erreicht wurde. Wurde trotz der maximalen Dobutamindosis kein ausreichender Herzfrequenzanstieg erzielt, wurde zusätzlich 0,25 mg Atropin verabreicht.

### **3.2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)**

#### *Untersuchung*

Die Untersuchung wurde mit dem 1,5 Tesla MRT-Gerät Magnetom Sonata von Siemens AG, Medical Solutions, Erlangen, Germany® durchgeführt. Jeder Patient erhielt zuvor eine EKG-Aufzeichnung, eine Blutdruckmessung und eine Pulsoxymetrie. Die Patienten wurden in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch gelagert. Zudem wurde ein intravenöser Zugang in eine der beiden Ellenbeugen gelegt und mit einem vollautomatischen Kontrastmittelinjektor verbunden. Das verwendete Kontrastmittel Dotarem des Herstellers Guerbet enthält Gadotersäure in 0,5 molarer Konzentration mit der Dosierung von 0,2 mmol/kg\*KG. Zur Injektion wurde das elektrische Injektionssystem (MR Spectris) der Firma Medrad® benutzt, welches eine Injektionsgeschwindigkeit von 4ml/sec besitzt. Dies ist gefolgt von einem Chaser Bolus von 20 ml 0,9% NaCl-Lösung. Vor den eigentlichen MRT-Aufnahmen wurden Planungsebenen (Localizer und Scouts) in Steady State Free Precession (SSFP) Sequenzen erstellt. Zur Bestimmung der Flüsse in der Aortenklappe wurde eine Through Plane Messung durchgeführt, wobei eine orthogonale Messebene durch die Aortenklappe gelegt wurde. Um diese Messebene zu positionieren wurden zuvor Planungsebenen aufgenommen. Die Phasenkontrast MR Messungen erfolgten mit einer 2D-Phasenkontrast Fast Low Angle Shot (FLASH) Gradienten Echo Cine Sequenz mit einer Venc von  $\pm 150$  cm/sec. Um eine minimale TR von 11,2 zu schaffen, umfasste eine Sequenz 60 Bilder mit einer Schichtdicke von 5,0mm, TE 2,8 ms und Receiver Bandwidth 1220. Der Flipwinkel betrug  $30^\circ$ , zeitliche Auflösung von 23 ms, matrix 256 x 129, in plane resolution 1,5 x 2 mm. Während der Messung wurde frei geatmet mit der Durchführung von drei signal averages.

Für die Arbeit wurde von jedem Patienten ein Vierkammerblick, ein Zweikammerblick des linken Ventrikels, ein Dreikammerblick mit Aorta und ein Zweikammerblick in der kurzen Achse erstellt.

#### *Generierung der Schnittebenen und Bildanalyse*

Für die Volumetrie-Daten wurden der Zwei- und Vierkammerblick der langen Achse und die kurze Achse benötigt. Dazu erfolgten zunächst Übersichtsscans in niedriger Bildauflösung. Das Ausgangsbild ist ein axiales Bild durch den linken Ventrikel. Auf Grundlage dieses Bildes wurde eine Schicht zwischen Apex und der Mitte der Mitralklappe geplant, was den vorläufigen Zweikammerblick darstellt. Für den vorläufigen Vierkammerblick wird ebenfalls eine Schicht zwischen Apex und Mitralklappenmitte geplant, diese aber um einige Millimeter nach kaudal verschoben. Aus dem vorläufigen Vierkammerblick wiederum wurde ein Bildstapel senkrecht zum Kammerseptum platziert, um daraus die vorläufigen Kurzachsenschichten zu akquirieren. Diese drei Übersichtsscans bilden nun den Ausgangspunkt für die endgültigen Schichtebenen.

#### *Erstellung des Zweikammerblicks*

In dem vorläufigen Kurzachsenbild wurde eine senkrechte Ebene erstellt. Diese verläuft durch die Mitte des linken Ventrikels und ist parallel zu den kranialen und kaudalen Berührungspunkten beider Ventrikel ausgerichtet. Im nun entstandenen Zweikammerblick können das linke Atrium, die Mitralklappe und der linke Ventrikel beurteilt werden.

#### *Erstellung des Vierkammerblicks*

Erneut wird das vorläufige Kurzachsenbild zur Akquisition verwendet. Auf dessen Grundlage wird eine Schichtebene durch linken Ventrikel und dem Apex des rechten Ventrikels geplant. Auf dem Vierkammerblick sind beide Vorhöfe, die Mitralklappe und Trikuspidalklappe sowie beide Ventrikel einsehbar.

#### *Erstellung der kurzen Herzachse*

Der endgültige Vierkammerblick wird dazu verwendet, dass eine neue Schichtebene senkrecht zum Ventrikelseptum eingezeichnet wird. Daraus entsteht die wahre kurze Achse, die den kreisrunden linken Ventrikel mit angelagertem rechtem Ventrikel darstellt.

### ***3.2.3 Myokardiale Strainanalyse und Tissue-Tracking***

Zur Durchführung der Volumetrie und des Feature Trackings wurde mit der Tissue Tracking Software cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada®) gearbeitet. Zunächst wurde mit der Volumetrie des linken Ventrikels begonnen, um EF, EDV, ESV, SV und die diastolische myokardiale Masse zu generieren. Bevor mit der Erhebung der Parameter begonnen werden konnte, wurde die Bildqualität nach Anzahl der vorhandenen Schichten und dem Auftreten von Artefakten beurteilt. Für die Volumetrie wurde der Zweikammerblick der kurzen Achse verwendet. Jede kurze Achse enthält mehrere „Stacks“, welche von basal nach apikal den linken Ventrikel durchgliedern. Jede dieser Schichten stellt den zeitlichen Ablauf des Herzzyklus dar, in welchem Endsystole und Enddiastole zur Erhebung der Volumetrie verwendet wurden. Die Endsystole wurde durch den Untersucher manuell ermittelt, indem man die Phase auswählte, in der sich der Ventrikeldurchmesser am geringsten darstellte. Zudem sind in dieser Phase alle Herzklappen geschlossen: die Mitralklappe hat sich gerade geschlossen, während die Aortenklappe noch geschlossen ist. Um die Enddiastole zu verifizieren bestimmte man die Phase, die den größten Ventrikeldurchmesser aufwies. Auch in dieser Phase sind alle Klappen geschlossen: die Mitralklappe ist noch geschlossen, während die Aortenklappe schon geschlossen ist. In der erwähnten Endsystole und Enddiastole wurden nun die endokardialen und epikardialen Konturen des linken Ventrikels manuell mit dem Cursor nachgezeichnet („Tracing“), indem in regelmäßigen Abständen Fixpunkte setzte, die durch einen Konturglättungsalgorithmus verbunden wurden. Diese Prozedur kann auch durch automatisches Zeichnen des Programms („Tracking“) erfolgen, jedoch wurde dann jede einzelne Schicht auf mögliche Fehler nachkontrolliert. Dies wurde in jeder Schicht der kurzen Achse, von der Herzbasis bis zum Apex, wiederholt. Zur Abgrenzung der basalen Schicht diente die 50%-Regel. Das bedeutet, dass eine Schicht zum Ventrikel als zugehörig betrachtet wurde, wenn mindestens die Hälfte ihrer Zirkumferenz Myokard aufwies. Mit Hilfe der endokardialen und epikardialen Konturen wurde die angeschnittene Kavum- und Myokardfläche planimetriert. Daraus errechnete die Software die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), das enddiastolische Volumen (EDV), das endsystolische Volumen (ESV) und die diastolische myokardiale Masse.

Die Strainanalyse wurde mit Hilfe der Tissue-Tracking Funktion, unter Verwendung des Zweikammer- und Vierkammerblicks der langen Achse, vollzogen. Alle Patienten wurden im Sinusrhythmus untersucht. Je nach Zykluslänge wurden 20-25 Zyklusphasen

analysiert. Dazu wurde zunächst manuell die Klappenebene markiert, deren Senkrechte zum Apex des linken Ventrikels führt. Im Anschluss erfolgte eine erneute Bestimmung der endokardialen und epikardialen Konturen (Abbildung 3.1). Danach kann mit der Strainanalyse begonnen werden. Die Software errechnete zu den Dehnungskurven des globalen longitudinalen (GLS), globalen radialen (GRS) und globalen zirkumferentiellen Strains (GCS) auch die Strain Rate (Abbildung 3.2). Die Kurven und deren Parameter wurden vom Untersucher einzeln validiert und auf mögliche Fehler untersucht. Bei Auftreten von visuellen Fehlern, wurden die manuellen Konturen erneut überprüft und eventuell korrigiert oder komplett aus der Berechnung der Strainkurven entfernt. Nach Überprüfung der Strainkurven, wurden die Werte als Bericht gespeichert und in einer Excell-Tabelle zusammengetragen.

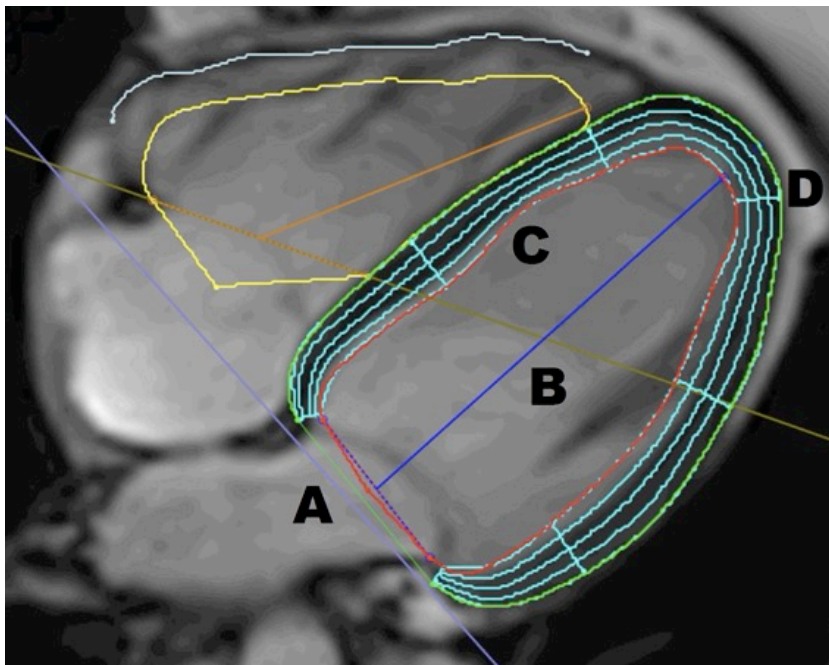


Abbildung 1 Strainanalyse des linken Ventrikels mit der Tissue-Tracking Software Circle CVI42®

SSFP Cine-Sequenz der langen Achse; A Klappenebene; B Senkrechte zum Apex des linken Ventrikels; C endokardiale Konturen (rot); D epikardiale Konturen (grün)

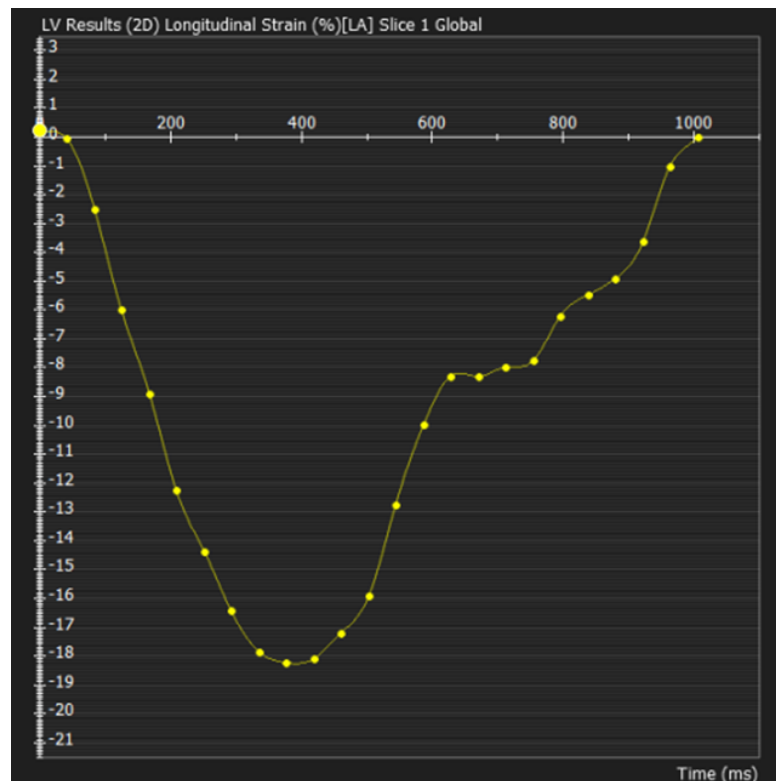


Abbildung 2 Ableitung der Strainkurve der langen Achse

### 3.3 Datenerhebung

Dieser Arbeit liegt eine retrospektive Datenerhebung zugrunde. Die Berechnungen erfolgten anhand von MRT-Datensätzen, welche mit Hilfe des Auswertungsprogrammes cvi42 bearbeitet wurden. Die Daten wurden danach in Form einer Excel-Tabelle zusammengetragen. Einige Daten wurden aus Patientenakten und KIS gewonnen.

### 3.4 Statistik

Die Auswertung der Inter- und Intraobservervariabilität wurde in Form einer deskriptiven Statistik mit Konkordanzanalyse nach Lin und Pearsons Korrelation durchgeführt. Zudem wurde das Outcome mit Hilfe der logistischen Regression, der ordinal logistischen Regression und der deskriptiv logistischen Regression ermittelt. Die logistische Regression wurde sowohl in bivariater und in multivariater Analyse durchgeführt. Weiterhin wurden zur Auswertung der Chi<sup>2</sup>-Test, der Log-rank-Test und der T-Test benutzt, um die

Unterschiede zwischen dem verstorbenen und überlebenden Patientenkollektiv deutlich zu machen. Als signifikant wurde ein p-Wert von  $<0,05$  angesehen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms Stata 11® der Firma StataCorp LP, Texas.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Es wurden die Daten von 33 Patienten mit Aortenklappenstenose, die zwischen 2012 und 2016 ein kardiales MRT, eine Stressechokardiographie und eine TAVI erhielten, ausgewertet. Dabei wurden 20 Männer und 13 Frauen einbezogen. Die Patienten waren zwischen 55 und 87 Jahren alt, wobei das Durchschnittsalter bei 79,12 Jahren lag (Standardabweichung  $\pm$  6,6 Jahre). Tabelle 4 liefert Informationen bezüglich präinterventioneller Komorbiditäten und Operationen des ausgewählten Patientenkollektivs.

Tabelle 4 Komorbiditäten und Voroperationen des Patientenkollektivs

Komorbiditäten	Anzahl (%)
NYHA-Stadium	
0	2 (6,1)
1	0 (0)
2	4 (12,1)
3	22 (66,7)
4	5 (15,2)
Arterielle Hypertonie	30 (90,9)
Diabetes mellitus	14 (42,4)
Hypercholesterinämie	16 (48,5)
COPD	7 (21,2)
KHK	25 (75,8)
Myokardinfarkt	9 (27,3)
<b>Voroperationen</b>	
Aortokoronarer-Bypass	8 (24,2)
AKE	0 (0)

Arterielle Verschlusskrankheit	10 (30,3)
Schlaganfall	1 (3,0)
Vorhofflimmern	16 (48,5)
Mitralinsuffizienz	
Grad 0	5 (15,2)
Grad I	22 (66,7)
Grad II	6 (18,2)

#### 4.2 Kardiovaskuläre Risikoscores

Zur Risikostratifizierung der Patienten wurden präinterventionell der EuroScore II und der STS-Score herangezogen. Beide Modelle dienen der Ermittlung des postoperativen Mortalitätsrisikos. Der Mittelwert und die Standardabweichung sind in Tabelle 5 dargestellt. Die hohen Mittelwerte des STS-Score und EuroScore II spiegeln das multimorbide Patientenkollektiv wider.

Tabelle 5 Kardiovaskuläre Risikoscores

	Mittelwert	Standardabweichung
EuroScore II	8,9	5,7
STS-Score	5,7	2,5

Tab.: Abgebildet sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung in % für den EuroScore II und STS-Score. Je höher der Wert, desto höher ist das operative kardiovaskuläre Risiko.

### 4.3 Reproduzierbarkeit linksventrikulärer Strainparameter

Zur Objektivierung der Reproduzierbarkeit wurde mittels Konkordanzanalyse nach Lin und Bland & Altman die Übereinstimmung der Messungen zweier unabhängiger Untersucher ermittelt.

#### 4.3.1 Interobservervariabilität der Strain- und Strain-Rate-Parametern

Tabelle 6 zeigt die Werte der einzelnen Strain- und Strain-Rate-Parameter von zwei Messwertreihen zweier unabhängiger Untersucher. Beide werteten dasselbe Patientenkollektiv aus. Anhand der Bland & Altman Methode berechnet sich die mean difference und das 95% Limits of Agreement. Nach Bland & Altman sind beide als Übereinstimmung und Toleranzintervall zu verstehen.

Tabelle 6 Konkordanzanalyse der Interobservervariabilität

	Konkordanzmaß nach Lin (rho_c)	Pearson's r	Rho_c/r	mean difference	95% Limits of Agreement nach Bland & Altman	
GRS	0,96	0,96	1	-0,16	-7,66	6,38
GCS	0,95	0,95	1	0,19	-3,63	3,2
GLS	0,69	0,72	0,95	-0,37	-9,94	7,92
GRSR	0,84	0,85	1	-0,18	-0,74	0,76
GCSR	0,65	0,65	0,96	-0,31	-0,58	0,49
GLSR	0,63	0,64	0,93	0,41	-0,41	0,51

Tab.: In Zeile 1-6 sind jeweils die Werte für den globalen longitudinalen Strain (GLS), den globalen radialen Strain (GRS), den Globalen zirkumferentiellen Strain (GCS) sowie die globale longitudinale Strain-Rate (GLSR), die globale radiale Strain-Rate (GRSR) und die globale zirkumferentielle Strain-Rate (GCSR) aufgelistet.

### 4.3.2 Intraobservervariabilität der Strain-und Strain-Rate-Parameter

Tabelle 6 zeigt die Werte der einzelnen Strain-und Strain-Rate-Parameter von zwei Messwertreihen desselben Untersuchers. Beide werteten dasselbe Patientenkollektiv aus. Anhand der Bland & Altman Methode berechnet sich die mean difference und das 95% Limits of Agreement. Nach Bland & Altman beide sind als Übereinstimmung und Toleranzintervall zu verstehen.

Tabelle 7 Konkordanzanalyse der Intraobservervariabilität

	Konkordanzmaß nach Lin (rho_c)	Pearson's r	Rho_c/r	Korrelation nach Bland & Altman	95% Limits of Agreement nach Bland& Altman	
GRS	0,93	0,93	1	-0,14	-8,96	9,71
GCS	0,91	0,92	1	-0,15	-4,17	4,20
GLS	0,77	0,78	0,99	-0,15	-8,40	6,94
GRSR	0,84	0,84	1	-0,02	-0,69	0,76
GCSR	0,56	0,56	0,99	0,14	-0,58	0,64
GLSR	0,68	0,71	0,95	-0,41	-0,47	0,41

Tab.: In Zeile 1-6 sind jeweils die Werte für den globalen longitudinalen Strain (GLS), den globalen radialen Strain (GRS), den Globalen zirkumferentiellen Strain (GCS) sowie die globale longitudinale Strain-Rate (GLSR), die globale radiale Strain-Rate (GRSR) und die globale zirkumferentielle Strain-Rate (GCSR) aufgelistet.

### 4.3.3 Korrelation der linksventrikulären Strainparameter mit der Ejektionsfraktion (EF)

Alle drei Strainparameter korrelieren stark mit der EF, wie der folgenden Tabelle zu entnehmen ist.

Tabelle 8 Korrelation der Ejektionsfraktion mit den Strainparametern

Korrelation EF und Strain	r	p-Wert
GLS	0,83	0,0001
GCS	0,9	0,0001
GRS	0,87	0,0001

## 4.4 Einfluss des Strains auf die Prognose 12 Monate nach TAVI

### 4.4.1 Einfluss auf die Mortalität

Nach 12 Monaten verstarben 8 von 33 Patienten. Die Auswertung erfolgte mittels Log-rank Test. In der Gruppe 1 lagen die Werte unterhalb der medianen Strainwerte. In der zweiten Gruppe oberhalb. Der Median der einzelnen Strainparameter lässt sich der Tabelle 9 entnehmen. Für den GLS konnte in der Kaplan Meier Analyse ein Trend zum Überlebensvorteil angedeutet werden, für GRS und GCS hingegen nicht.

Tabelle 9 Strainparameter und postinterventionelle Mortalität nach 12 Monaten

1-jahres Mortalität	Median	p-Wert	Gruppe	Observed events	Expected events
GLS	-9,30	0,09	1	2	4,39
			2	6	3,61
GRS	18,19	0,98	1	4	3,97
			2	4	4,03
GCS	-10,95	0,79	1	4	4,37
			2	4	3,63

Tab.: In Zeile 1-3 sind jeweils die Werte für den globalen longitudinalen Strain (GLS), den globalen radialen Strain (GRS) und den Globalen zirkumferentilen Strain (GCS) aufgelistet.

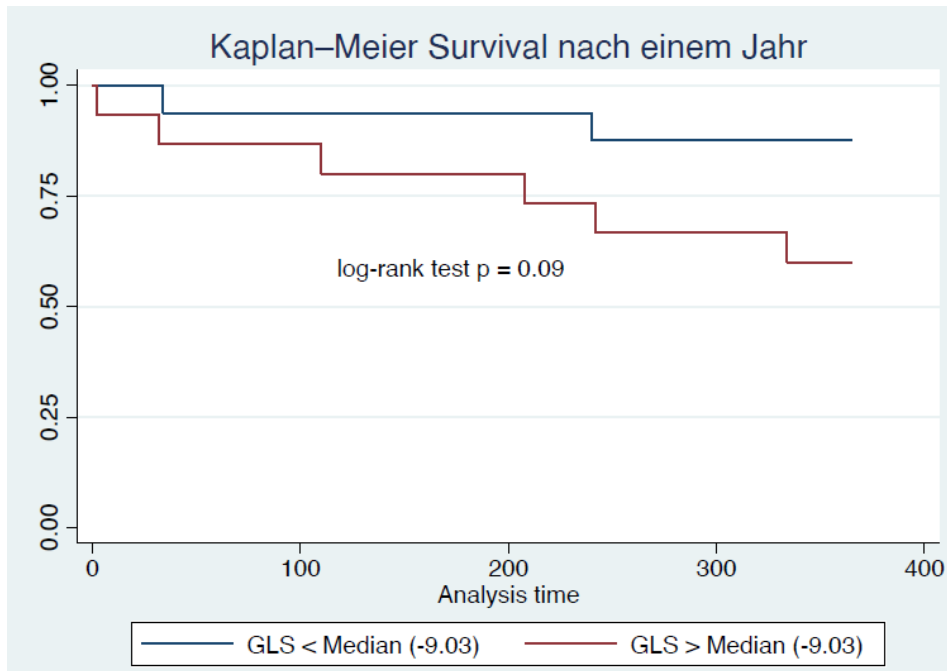


Abbildung 3 Graphische Darstellung der Überlebensrate nach einem Jahr

#### 4.4.2 Auswirkungen auf das NYHA-Stadium

Vor TAVI-Intervention klagten 31 Patienten über Dyspnoe. Die genaue NYHA-Verteilung lässt sich aus Tabelle 4 entnehmen. Diese Auswertung erfolgte mittels Ordered logistic regression. Das Signifikanzniveau liegt bei  $p < 0,05$ . Die Strainparameter konnten somit das NYHA-Stadium nach 30 Tagen nicht vorhersagen.

Tabelle 10 Strainparameter in Bezug auf das NYHA-Stadium 30 Tage postinterventionell

NYHA nach 30 Tagen	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
GLS	0,40	-0,10	0,24
GRS	0,63	-0,04	0,07
GCS	0,89	-0,15	0,13
GLSR	0,46	-4,10	2,29
GRSR	0,76	-0,94	1,29
GCSR	0,85	-2,62	3,18

Tab.: In Zeile 1-6 sind jeweils die Werte für den globalen longitudinalen Strain (GLS), den globalen radialen Strain (GRS), den Globalen zirkumferentiellen Strain (GCS) sowie die globale longitudinale Strain-Rate (GLSR), die globale radiale Strain-Rate (GRSR) und die globale zirkumferentielle Strain-Rate (GCSR) aufgelistet.

#### 4.4.3 Auswirkungen auf das B-natriuretische Peptid (BNP)

Nach einem Jahr konnte kein Zusammenhang zwischen den Strain- und Strain-Rate-Parametern und dem BNP nachgewiesen werden. Nach dieser Auswertungszeit lagen, aufgrund von erschwerten Nachsorgebedingungen, lediglich von 7 Patienten die BNP-Werte zur Verfügung. Zur Auswertung wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ .

Tabelle 11 Zusammenhang zwischen Strainparametern und B-natriuretischem Peptid 12 Monate postinterventionell

BNP nach 12 Monaten	n	p-Wert	Koeffizient	95%-Konfidenzintervall	
GLS	7	0,89	23,02	-389,87	435,90
GRS	7	0,94	-7,16	-223,86	209,54
GCS	7	0,85	42,84	-525,79	611,47
GLSR	7	0,94	225,37	-7312,39	7763,14
GRSR	7	0,82	-345,43	-4152,20	3461,34
GCSR	7	0,99	37,27	-7884,63	7959,17

Tab.: In Zeile 1-6 sind jeweils die Werte für den globalen longitudinalen Strain (GLS), den globalen radialen Strain (GRS), den Globalen zirkumferentiellen Strain (GCS) sowie die globale longitudinale Strain-Rate (GLSR), die globale radiale Strain-Rate (GRSR) und die globale zirkumferentielle Strain-Rate (GCSR) aufgelistet.

## 4.5 Einfluss des Strains auf die Mortalität 24 Monate nach TAVI

### 4.5.1 Auswertung mittels Log-rank Test

Nach 24 Monaten verstarben weitere drei und somit insgesamt 11 von 33 Patienten. Die Auswertung erfolgte mittels Log-rank Test. Es liegen dieselbe Gruppeneinteilung und derselbe Median wie bei den Ergebnissen nach einem Jahr zugrunde (Tabelle 9). Hiermit bestätigte sich auch nach zwei Jahren der Trend zu einer prognostischen Bedeutung des GLS, während GRS und GCS keine prognostische Bedeutung zeigen konnten.

Tabelle 12 Auswertung der Ergebnisse für die zwei Jahres Mortalität nach Log-rank Test

Zweijahresmortalität	Median	Gruppe	p-Wert	Observed events	Expected events
GLS	-9,30	1	0,05	3	6,16
		2		8	4,48
GRS	18,19	1	0,93	5	5,14
		2		6	5,86
GCS	-10,95	1	0,87	7	6,75
		2		4	4,25

Tab.: In Zeile 1-3 sind jeweils die Werte für den globalen longitudinalen Strain (GLS), den globalen radialen Strain (GRS) und den Globalen zirkumferentiellen Strain (GCS) aufgelistet.

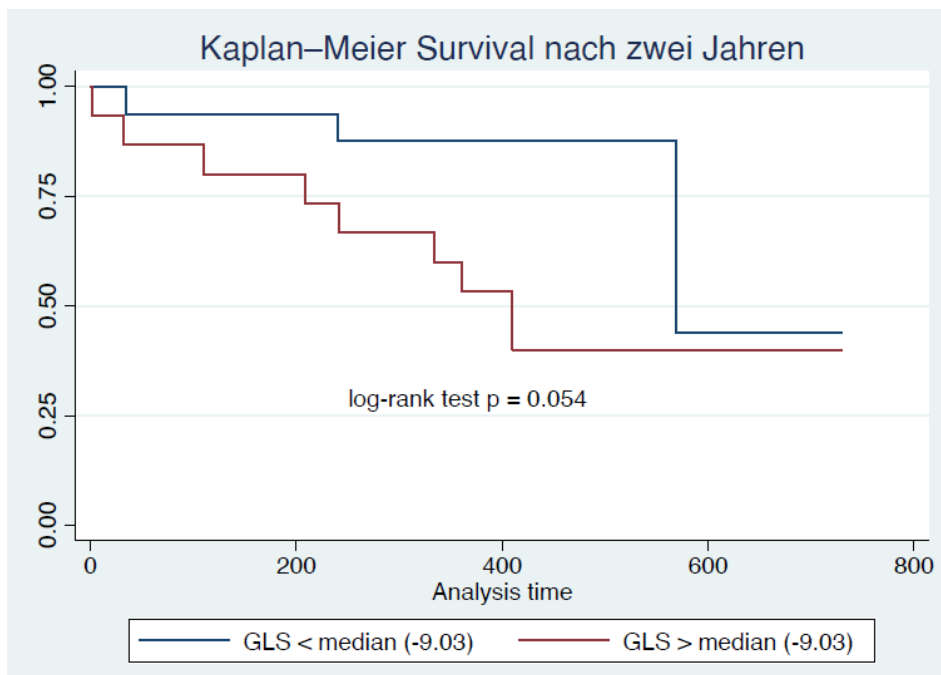


Abbildung 4 Graphische Darstellung der Überlebensrate nach zwei Jahren

#### 4.5.2 Unterscheide des GLS nach 24 Monaten zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten

Mittels T-Test wurde der Unterschied zwischen dem GLS der Verstorbenen und der überlebenden Patienten aus dem Kollektiv ermittelt. Es wurde ein Signifikanzniveau  $p < 0,05$  festgelegt. Der Unterschied zwischen den Gruppen konnte nach dieser Auswertungsmethode somit nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 13 Auswertung des Zusammenhangs der Zweijahresmortalität und des GLS durch T-Testung

	Gruppe	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall	
GLS median	0	22	-10,80	4,47	-12,78	-8,82
	1	11	-8,86	4,81	-12,09	-5,62
p-Wert	0,13					

#### 4.5.3 GLS dichotomisiert in Bezug auf die Zweijahresmortalität

Diese Auswertung zeigt die Dichotomisierung des GLS im Vergleich zu Überlebenden und Verstorbenen des Patientenkollektivs. Die Auswertung erfolgte durch einen Chi-Quadrat-Test. Auch hier lagen in der Gruppe 1 die Werte unterhalb des medianen GLS und in der zweiten Gruppe oberhalb. In der ersten Gruppe, in welcher die Werte näher am Idealwert liegen, kann ebenfalls ein Trend aufgezeigt werden.

Tabelle 14 Auswertung des Zusammenhangs der Zweijahresmortalität und des GLS durch Dichotomisierung

Zweijahresmortalität	Median	Gruppe	p-Wert	Überlebendes Patientenkollektiv	Verstorbenes Patientenkollektiv
GLS median	-9,30	1	0,05	14	3
		2		8	8
Total				22	11

Tab.: In Zeile 1 und 2 sind die Werte für den globalen longitudinalen Strain (GLS) aufgelistet.

## 5 Diskussion

Zielsetzung dieser Arbeit war es, Strainparameter als Prädiktor des kardialen Outcomes vor TAVI zu validieren und als Möglichkeit der individuellen Risikostratifizierung vor einer geplanten Intervention zu Nutze zu machen. Es wurden 33 Patienten einbezogen.

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Untersuchung der Inter- und Intraobservervariabilität veranschaulicht die Reproduzierbarkeit linksventrikulärer Strainparameter. Dies machen die nach der Bland & Altman Methode erhobenen Korrelationen für die einzelnen Strain- und Strain-Rate-Werte deutlich. Damit lässt sich keine systematische Abweichung oder Verzerrung der von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführten Messungen beobachten. Weiterhin zeigen der Konkordanz-Korrelationskoeffizient nach Lin und der Korrelationskoeffizient nach Pearson Werte nahe 1.

In den durchgeführten Überlebensanalysen zeigte der GLS einen Trend zur Signifikanz als Prädiktor des Überlebens. Dichotomisiert am Median waren nach zwei Jahren mehr Patienten in der Gruppe oberhalb des Medians verstorben. Für GCS und GRS konnte dies allerdings nicht gezeigt werden.

Weiterhin korrelierten alle linksventrikulären Strainparameter in der Auswertung mit der Ejektionsfraktion.

In Bezugnahme auf das NYHA-Stadium und das BNP nach 30 Tagen konnte kein Zusammenhang in den Auswertungen hergestellt werden.

### 5.2 Bezug auf die Fragestellung

Wir konnten nachweisen, dass der präinterventionell erhobene globale longitudinale Strain einen möglichen Überlebensunterschied bezüglich des kardialen Outcomes andeutet und dass alle Strainparameter mit der Ejektionsfraktion korrelieren.

### 5.3 Kritik

In diese Arbeit wurden 33 Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion (LVEF  $34 \pm 16,13\%$ ) und schwerer Aortenklappenstenose (KÖF  $0,85 \pm 0,19 \text{ cm}^2$ ) einbezogen. Alle erhielten ein CMR und eine Stressechokardiographie vor TAVI-Intervention. Im Verlauf konnten nicht alle Patientendaten zur Berechnung der Strainparameter einbezogen werden, da nicht alle Messwerte reproduzierbar waren. Zudem handelt es sich

um eine retrospektive Arbeit und um ein sehr kleines Patientenkollektiv, was die Aussagekraft dieser Studie beeinflusst.

## 5.4 Vergleich mit der Literatur

### **5.4.1 Reproduzierbarkeit linksventrikulärer Strainparameter**

Die Auswertung der Inter- und Intraobservervariabilität hat die Reproduzierbarkeit linksventrikulärer Strainparameter mittels CMR-FT erwiesen. Sowohl die Messwertreihen eines Untersuchers als auch die Messwertreihen zweier unabhängiger Untersucher zeigten eine enge Korrelation (siehe Tabelle 6 und 7). Diese Ergebnisse lassen sich ebenfalls in der Literatur nachweisen [45, 46]. Schmidt et al. wiesen die Anwendbarkeit sowohl links- als auch rechtsventrikulärer Strainparameter bei gesunden Probanden und Myokarditis-Patienten nach. Das Akquirieren der Daten erfolgte an 20 gesunden Probanden und 20 Myokarditis-Patienten unter Verwendung der TOMTEC-Software. Zur statistischen Analyse der Daten wurden zur Testung der Intra- und Inter-Observer-Reproduzierbarkeit Bland-Altman-Analysen, Intraklassen-Korrelation (ICC) und Variationskoeffizienten (CV) herangezogen. Dabei haben vier Untersucher alle Strain- und Strain-Rate-Parameter zweimal erhoben. Die Intraobserver-Reproduzierbarkeit der globalen linksventrikulären Strain- und der Strain-Rate-Parameter war ausgezeichnet. Die Intraklassen-Korrelationen reichten von 0,90 (GRS) über 0,94 (GLS) bis 0,97 (GCS). Die Parameter für die GLSR (ICC 0,81) und GCSR (ICC 1,0) zeigten ähnlich gute Ergebnisse. Die einzige Ausnahme bildete die globale radiale SR mit einer schlechten Reproduzierbarkeit (ICC 0,23). Die Parameter der Interobservervariabilität waren etwas schlechter als die der Intraobservervariabilität, aber immernoch gut bis ausgezeichnet für alle globalen und longitudinalen (GLS 0,86, GLSR 0,77) und zirkumferentiellen (GCS 0,96, GCSR 0,92) Strain- und Strain-Rate-Parameter. Die Interobserver-Reproduzierbarkeit der radialen Strain- und Strain-Rate-Parameter (GRS 0,75, GRSR 0,57) war dagegen nur mäßig.

In Bezugnahme zu dieser Arbeit arbeiteten Schmidt et al. mit einem größeren Patientenkollektiv (40 Probanden). Da mehr als zwei Beobachter vorhanden waren wurde mit der Intraklassen-Korrelation (ICC) gearbeitet, welche Werte zwischen -1 und 1 annehmen kann. Dabei spiegelt ein hoher Betragswert der ICC eine geringe Varianz zwischen den Untersuchungen der Beobachter wider. In dieser Arbeit wurde mit dem Konkordanz-Maß gearbeitet, da nur zwei Beobachter einbezogen wurden. Die betragsmäßig hohen Werte

(Tabelle 6 und 7) zeigen, dass in dieser Arbeit ebenfalls eine große Reproduzierbarkeit und wenig Varianz der Werte vorliegen [45].

In einer anderen Studie, welche regionale und globale zirkumferentielle Strainwerte von 18 Patienten mit moderater bis schwerer Aortenklappenstenose (KÖF 0,71-1,01 cm<sup>2</sup>) einschloss, konnte ebenfalls eine gute Interobserver-Reproduzierbarkeit nachgewiesen werden [46]. Dabei wurden 8 Patienten, wie auch in dieser Arbeit, mit einem 1,5 Tesla-MRT Gerät (Avanto, Siemens Medical Imaging, Germany®) untersucht. 10 bekamen eine Analyse mittels 3 Tesla-MRT Gerät (Skyra, Siemens Medical Imaging, Germany®) [46].

#### ***5.4.2 Strain als Prognoseparameter***

Myokardiale Strain- und Strain-Rate-Parameter sind wichtige Werkzeuge für die linksventrikuläre Funktion und haben bei vielen kardialen Erkrankungen einen prognostischen Wert. Es hat sich gezeigt, dass sie frühe Marker einer kontraktiven Dysfunktion sind und einer Abnahme der Ejektionsfraktion (EF) vorausgehen [46] [47]. Bislang wurden die meisten Studien, die sich mit diesem Thema befassen, von der zweidimensionalen Speckle-Tracking-Echokardiographie abgeleitet [48]. Ng et al. konnten belegen, dass Patienten mit einer AS trotz normaler LVEF Hinweise auf eine subklinische myokardiale Dysfunktion zu Beginn des Krankheitsprozesses besitzen. Dabei scheint die myokardiale Dysfunktion im Subendokard zu beginnen und sich mit zunehmenden Schweregrad der AS zu einer transmuralen Dysfunktion zu entwickeln. Das Patientenkollektiv umfasste 420 Patienten mit Aortenklappensklerose sowie leichter, mittlerer und schwerer Aortenklappenstenose. Die Strainparameter wurden mittels 2D-Speckle-Tracking Echokardiographie erhoben [47]. Laffite et al. beurteilten 65 asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose ebenfalls mittels 2D-Echokardiographie. Dabei zeigte sich, dass eine Beeinträchtigung des GLS mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse assoziiert ist [49]. Strain- und Strain-Rate-Parameter haben daher das Potenzial, wichtige prognostische Marker bei dem Krankheitsbild der AS zu sein [46]. Zudem zeigten Vollema et al., dass eine subklinische myokardiale Dysfunktion, welche durch einen gestörten LV-GLS gekennzeichnet ist, häufig bei Patienten mit asymptomatischer schwerer AS vorliegt. Auch hier bedienten sich die Untersucher für die Erhebung der Strainparameter der Methodik der STE. Ein beeinträchtigter GLS zu Beginn der Erkrankung ist mit einem erhöhten Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung in das symptomatische Stadium und der Notwendigkeit einer Aortenklappenintervention verbunden [50].

Die Methodik des CMR-FT nutzten Buckert et al. in einer Studie mit 30 Probanden mit symptomatischer schwerer AS. Dabei wurde erwiesen, dass das Outcome nach Intervention auch von der Subgruppe der AS abhängig ist [51]. Alle diese Patienten bekamen eine TAVI. Das Patientenkollektiv wurde in 3 verschiedene Subgruppen unterteilt. Eine HF-HG-AS wurde bei 11 Patienten (36,7%) beobachtet. Sechs Probanden (20,0%) wurden in der LF-LG-Gruppe kategorisiert. Eine PLF-LG-Situation wurde in 13 Fällen (43,3%) diagnostiziert. Die linksventrikulären Strainparameter wurden vor und nach TAVI mittels Feature Tracking Cardiac Magnetic Resonance Imaging (FT-CMR) erhoben. Vor TAVI zeigten die Patienten der HF-HG-Gruppe einen leicht, aber statistisch signifikant reduzierten GLS im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ebenso die Probanden der LF-LG-Gruppe. Die PLF-LG-Gruppe zeigte erhaltene Strainparameter. Nach TAVI-Prozedur war bei den Patienten der HF-HG-Gruppe ein signifikanter Anstieg des GLS zu bemerken. Damit erreichten diese Patienten Werte, die mit den gesunden Kontrollen vergleichbar sind. Eine signifikante Zunahme des GLS konnte auch für die LF-LG-Gruppe beobachtet werden. Bei Patienten der PLF-LG-Gruppe gab es keine Verbesserung der Dehnungsparameter. Die GC- und GR-Strainparameter waren für alle AS-Untergruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert. Eine Korrelation zwischen diesen Parametern und dem hämodynamischem Zustand konnte nicht beobachtet werden. Diese Studie veranschaulicht, dass die Strainanalyse mittels FT-CMR stark mit der hämodynamischen Situation bei Patienten mit schwerer AS korreliert und in der Lage ist, das Remodeling nach TAVI vorherzusagen [51]. In dieser Arbeit wurde eine prognostische Wertigkeit der präinterventionell erhobenen Strain- und Strain-Rate-Parameter bezüglich verschiedener Endpunkte mit Hilfe des CMR-Feature-Trackings untersucht. Der GLS zeigte einen Trend als möglicher Prognoseparameter (Tabelle 9, 12, 13, 14).

#### *Auswirkungen auf die Mortalität*

Es wurde überprüft, ob die präinterventionell erhobenen globalen Strainparameter (GLS, GCS, GRS) einen prognostischen Wert bezüglich der 1-jahres Mortalität nach TAVI besitzen. Die Auswertung dieser Arbeit zeigte dabei einen Trend zu einer Prädiktion der Mortalität des GLS nach ein und zwei Jahren (Tabelle 9, 12, 13 und 14). Für den GCS und GRS konnte kein Zusammenhang gezeigt werden. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der Literatur wider. Ein signifikantes Ergebnis zeigt der Chi-Quadrat Test im Vergleich der Verstorbenen oberhalb und unterhalb des Medians.

Bereits 2010 untersuchten Antoni et al. die prognostische Wertigkeit von Strain- und Strain-Rate-Parametern. Die Studienpopulation umfasste 659 Patienten nach akutem Myokardinfarkt (AMI). Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität. Als sekundärer Endpunkt wurde eine Kombination aus nicht-tödlichem Re-Infarkt mit koronarer Revaskularisierung und Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz festgelegt. Die durch die 2D-Speckle-Tracking Echokardiographie bestimmten Strain- und Strain-Rate-Parameter, welche früh nach dem AMI erhoben wurden, zeigten einen Zusammenhang mit dem primären Endpunkt Gesamtmortalität sowie den sekundären Endpunkten Re-Infarkt, Revaskularisierung und Krankenhausaufenthalt bei Herzinsuffizienz. Patienten mit einem globalen Strain  $\geq -15,1\%$  zeigten ein fünfmal erhöhtes Mortalitätsrisiko und ein doppelt so hohes Risiko für das Eintreten eines der sekundären Endpunkte. Patienten mit einer Strain-Rate  $\geq -1,06 \text{ s}^{-1}$  zeigten ein viermal höheres Mortalitätsrisiko und ein fünfmal höheres Risiko für das Eintreten eines sekundären Endpunktes. Es konnten Strain- und Strain-Rate-Parametern ein signifikanter prognostischer Wert bezüglich der Mortalität zugeschrieben werden [52].

Eine durch Sengeløv et al. durchgeführte Studie mit 1065 Probanden ermittelte den GLS als einen unabhängigen Prädiktor der Gesamtmortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF). Darüber hinaus war der GLS im Vergleich zu allen anderen echokardiographischen Parametern der überlegene Prädiktor [53].

In Bezug auf das Krankheitsbild der Aortenklappenstenose ergab sich bei Kamperidis et al., dass Patienten mit deutlich eingeschränktem GLS ( $\geq -15\%$ ) eine signifikant höhere Sterblichkeit 1, 2 und 3 Jahre nach Aortenklappenersatz haben als Patienten mit erhaltenem GLS (Sterblichkeitsrate 13,4%, 19,4%, und 22,4% gegenüber 1,5%, 3,1% bzw. 7,7%). Dabei wurden 134 Patienten mit hochgradiger AS mit Low-Flow State und LVEF  $> 50\%$  aus einem aus 514 Patienten bestehenden Register ausgewählt. 71 (53%) bekamen einen chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) und 63 (47%) eine TAVI. Die Strainanalyse erfolgte auch hier mittels 2D-Speckle-Tracking Echokardiographie. Die Patienten wurden außerdem auf der Grundlage niedriger ( $SV_i \leq 35 \text{ ml/m}^2$ ) oder normaler Schlagvolumenindices ( $SV_i \geq 35 \text{ ml/m}^2$ ) dichotomisiert. Außerdem wurden die Patienten nach dem linksventrikulären GLS in  $\leq -15\%$  und  $\geq -15\%$  unterteilt. Patienten mit hochgradig eingeschränktem globalen longitudinalen Strain ( $\geq -15\%$ ) und einem Schlagvolumenindex ( $SV_i$ ) von  $35 \text{ ml/m}^2$  hatten die schlechtere Prognose. Innerhalb der ersten 30 Tage nach Aortenklappenersatz starben 6 Patienten, 3 von ihnen erhielten eine TAVI.

Alle von ihnen wiesen einen beeinträchtigten GLS ( $\geq -15\%$ ) und 5 (83%) einen niedrigen Flow ( $\leq 35 \text{ ml/m}^2$ ) auf. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Patienten mit reduzierter LVEF, schwerer Low-Gradient AS und normalem Flow, oder einem nicht eingeschränkten LV-GLS ( $\leq -15\%$ ) insgesamt eine bessere Überlebensrate haben [54].

In einer von Musa et al. durchgeführten Studie wurden 98 Patienten mit schwerer AS mittels TAVI (52) oder AKE (46) therapiert. Sie erhielten präoperativ und 6 Monate postoperativ eine CMR-Analyse. Um festzustellen, ob der zirkumferentielle Strain mit der Prognose nach der Therapie der AS zusammenhängt, wurden zirkumferentielle Strain- und Strain-Rate-Parameter mittels CMR-Tagging (inTag©-Software) bestimmt. Dabei wurden nicht globale Werte bestimmt, sondern die Cine-Sequenzen wurden in der basalen, mittleren und apikalen LV-Ebene aufgenommen. Nach Auswertung der Studie konnte bei schweren symptomatischen AS-Patienten mit abnormalem zirkumferentiellen Strain keine Erholung dieser Strainparameter nach dem Klappenersatz (TAVI oder AKE) ermittelt werden. Jedoch waren reduzierte Ausgangswerte des mittleren linksventrikulären zirkumferentiellen Strains assoziiert mit einer höheren postoperativen Mortalität [55].

#### *Auswirkungen auf das NYHA-Stadium*

In diesem Patientenkollektiv wiesen 4 Patienten NYHA-Klasse II (12,9%), 22 NYHA-Klasse III (71%) und 5 Patienten NYHA-Klasse IV (16,1%) auf. Dass die Strainparameter prognostische Wertigkeit bezüglich der NYHA-Klasse besitzen, konnte in dieser Arbeit nicht festgestellt werden (Tabelle 9). In der Literatur untersuchten Chien et al. 69 Patienten mit rheumatischer Mitralstenose (MS). Es hatten 15 (22%) Patienten NYHA-Klasse I, 42 (61%) NYHA-Klasse II, und 12 (17%) NYHA-Klasse III. Mittels STE wurden Strainparameter des linken Atriums (LAS) sowie SR-Parameter (LASR) abgeleitet. Diese Ergebnisse wurden dann im Zusammenhang mit der NYHA-Funktionsklasse korreliert. Es wurde gezeigt, dass LAS und LASR mit der NYHA-Klasse bei Patienten mit rheumatischer MS korrelierten[56]. Dabei wurde eine Strainanalyse des linken Atriums anstatt des linken Ventrikels verwendet. Somit liegen unterschiedliche Voraussetzungen zu dieser Arbeit vor. In der Literatur wurde jedoch gezeigt, dass die Funktion des linken Atriums in engem Zusammenhang mit der Ventrikelfunktion steht [57].

#### *Auswirkungen auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)*

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv wies im Mittel eine LVEF von  $34 \pm 16,13 \%$  auf (LVEF-Bereich von 12-74 %). Dabei konnte eine Korrelation zwischen

den Strainparametern und der LVEF ermittelt werden (Tabelle 8). In der Literatur werden die Daten des LV-Strain als früher Marker der Kardiotoxizität angesehen, noch bevor es zu einer signifikanten Reduktion der LVEF kommt [58]. Gong et al. untersuchten in einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie 41 mit Trastuzumab behandelte Brustkrebspatientinnen. Dabei wurden die Probandinnen mittels CMR über 6, 12 und 18 Monate untersucht, um frühzeitig eine Trastuzumab induzierte ventrikuläre Dysfunktion festzustellen. Hierzu wurden neben der LVEF und den systolischen Strainparametern (GLS und GCS), die frühen diastolischen Strainrateparameter (GLSR-E, GCSR-E, GRSR-E) durch FT-Analyse bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass die systolischen Strainparameter mit einer LVEF-Reduktion korrelieren. Für die diastolischen Strainparameter ließ sich dies nicht nachweisen. Somit deuten die Ergebnisse darauf hin, dass der FT-CMR-abgeleitete systolische Strain und die LVEF ein größeres Potenzial zur Identifizierung der frühesten Anzeichen einer Myokardschädigung während der Trastuzumab-Therapie haben [58].

Onishi et al. untersuchten 73 Patienten im Alter von  $55 \pm 15$  Jahren, die sowohl für die CMR als auch für die Echokardiographie (EF-Bereich, 8%-78%) klinisch überwiesen wurden. Jeweils mit beiden Methoden wurden LV-GLS, GCS, Volumina und EF analysiert. Der GLS und GCS wurden jeweils mit Feature Tracking und mit STE ermittelt. Bei denselben Patienten korrelierte der FT-CMR-Strain eng mit dem Speckle-Tracking-Strain. Weiterhin waren sowohl die STE-Strainparameter, als auch die CMR-Strainparameter eng mit der durch CMR ermittelten LVEF korreliert. Somit könnten GCS und GLS in der klinischen Beurteilung der linksventrikulären Funktion eine Rolle spielen [59].

#### *Auswirkungen auf das B-natriuretische Peptid (BNP)*

Nach Auswertung dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang der erhobenen Strainparameter und des BNP nachgewiesen werden (Tabelle 11). Hierzu erfolgte mittels Feature-Tracking eine Analyse des linken Ventrikels. Kurt et al. führten eine Studie mit 62 Patienten durch, welche aus unterschiedlichen Gründen (z.B. KHK oder Herzinsuffizienz) eine Herzkatheterintervention bekamen. Die Strainparameter wurden durch 2D-Speckle-Tracking Echokardiographie akquiriert [57]. Dabei wurden die Strainparameter des linken Atriums anstatt des linken Ventrikels verwendet. In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass der LA-Strain während der LV-Systole eng mit dem NT-pro-BNP zusammenhängt.

### **5.4.3 Limitationen**

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Deshalb konnten nicht alle CMR-Sequenzen, aufgrund qualitativer Bildunterschiede ausgewertet werden. Zudem handelt es sich um ein kleines Patientenkollektiv (33 Probanden). Die Erhebung der Strainparameter dieser Arbeit erfolgte mittels CMR-FT. Bisher wurden die meisten Studien, die sich mit diesem Thema befassen, von der zweidimensionalen Speckle-Tracking-Echokardiographie abgeleitet [48]. Zudem ist es ein Kollektiv mit sehr kranken Patienten und ohnehin hoher Baseline-Sterblichkeit (hohe EuroII- und STS Scores), was die Power zur Detektion eines signifikanten Effektes der Strainparameter einschränkt.

### **5.4.4 Schlussfolgerungen**

Alle Patienten waren an einer schweren AS erkrankt und erhielten als Therapie eine TAVI. Alle Patienten hatten zudem eine schwergradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und einen hohen STS-Score. Dennoch gelang es in dieser Arbeit einen Trend zur prognostischen Bedeutung des GLS auch in diesem kleinen, hochmorbiden Kollektiv nachzuweisen.

In der Literatur ließen sich wenige Daten zu FT-CMR akquirierten Strainparametern und dem Krankheitsbild der AS finden.

Die Mehrzahl der Studien ermittelten Strainparameter mit der etablierten Methode der STE. Es wurde festgestellt, dass der durch FT-CMR erhobene Strain eng mit dem Speckle-Tracking-Strain korreliert [59]. Anhand der durch STE bestimmten Strainparameter konnte gezeigt werden, dass diese valide Informationen bezüglich der Prognose bei Patienten mit schwerer AS und TAVI liefern [47, 49, 50].

Dies konnten wir mittels CMR FT-Strain bestätigen. Es zeigt sich auch eine gute Übereinstimmung mit Ergebnissen, die anhand von anderen Krankheitsbildern erhoben wurden. Somit kann die Methode des CMR-FT ebenfalls wertvolle Daten bezüglich der Prognose bieten. [58, 59]. Bisher finden sich wenige Daten zum Krankheitsbild der AS und mittels CMR erhobenen Strainparametern. Jedoch konnte gezeigt werden, dass diese stark mit der hämodynamischen Situation bei Patienten mit schwerer AS korrelieren [51].

Anhand der Literatur lässt sich schlussfolgern, dass Strain-Imaging wichtige Prognose-daten zu bestimmten Krankheitsbildern und vor Interventionen bereitstellen kann. Nicht nur echokardiographische, sondern auch durch CMR gelieferte Daten (FT und Tagging) können dazu verwendet werden [47, 49-51, 53, 54]. Dabei hat sich vor allem der GLS als

wertvoller Parameter erwiesen. Musa et al. zeigten, dass auch der zirkumferentielle Strain als verlässlicher Parameter hinsichtlich der Mortalität dienen kann. Lediglich der GRS brachte keine signifikanten Werte [51].

Auch in dieser Arbeit konnte durch den FT-CMR-Strain ein Zusammenhang mit dem Outcome nach TAVI festgestellt werden. Anhand dieses Patientenkollektivs konnte, wie auch in der Literatur, eine prognostische Wertigkeit des GLS nachgewiesen werden. Zusätzlich bestätigte sich eine enge Korrelation der EF mit allen linksventrikulären Strain Parametern.

Zurzeit ist der durch FT-CMR abgeleitete Strain noch nicht als Standardparameter der linksventrikulären Funktion vor TAVI etabliert. Möglicherweise könnten aber mit einem größeren Patientenpool und einem prospektiven sowie multizentrischen Ansatz weitere Daten gewonnen werden, welche Strainparameter durch FT-CMR als Prognoseparameter validieren.

Zufriedenstellend waren in dieser Arbeit zudem die ausgezeichneten Werte der Inter- und Intraobservervariabilität. Diese veranschaulichen eine geringe Varianz zwischen den Untersuchern und damit die gute Reproduzierbarkeit der linksventrikulären Strainparameter. Auch in der Literatur zeigten sich der GLS und GCS als besonders gut reproduzierbar [18, 45].

## 6 Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose (AS) zählt in den Industrienationen zu den häufigsten Herzklappenerkrankungen. Durch den demographischen Wandel geht sie zudem mit einer steigenden Prävalenz einher. Bei Patienten mit schwerer AS und intermediärem bis hohem operativem Risiko stellt der interventionelle Aortenklappenersatz (TAVI) eine vielversprechende Behandlungsmethode dar. Vor TAVI ist eine genaue präinterventionelle Prozedurenplanung der Schlüssel zu einer sicheren Durchführung und einem späteren positiven Outcome. Während sich die 2D-Echokardiographie und Dobutamin-Stressechokardiographie bereits in der Prozedurenplanung etabliert haben, hat die Bestimmung von Strainparametern noch nicht Einzug gehalten. Strain-Imaging bietet eine genaue und nicht invasive Auswertung der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion, da sie Kontraktilitätsmuster in verschiedenen hämodynamischen Situationen charakterisieren kann. Strainparameter können zum einen durch "Feature-Tracking" (FT) auf Routine-CMR-Akquisitionen bestimmt oder durch die Technik der Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE) generiert werden. Die STE stellt den derzeitigen Goldstandard zur Bestimmung der linksventrikulären Strainparameter dar. Es soll gezeigt werden, dass durch CMR-Feature Tracking (CMR-FT) erhobene Strainparameter als Prädiktor des kardialen Outcomes dienen können sowie zur individuellen Risikostratifizierung vor einer geplanten Intervention nützlich sind.

Es wurden präinterventionell kardiale MRT-Aufnahmen und echokardiographische Daten (Echokardiographie und Stress-Echokardiographie) von 33 Patienten wenige Tage bis 8 Monate vor dem TAVI-Termin erhoben. Mit der Methode des CMR-FT wurden Strainparameter von Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion vor Durchführung einer TAVI gewonnen. Dabei wurde mit der Tissue Tracking Software cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada®) gearbeitet. Die Daten wurden in jeweils zwei Durchgängen durch zwei unabhängige Untersucher bestimmt.

Die Analyse der Inter- und Intraobservervariabilität zeigt signifikante Werte. Vor allem der GLS und der GCS erweisen sich als reproduzierbar für die CMR. Zu der hervorragenden Reproduzierbarkeit der Strainparameter lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem GLS und der Mortalität nach ein und zwei Jahren sowie eine Korrelation aller Strainparameter mit der EF nachweisen.

Die Bestimmung von Strainparametern durch CMR-FT ist präinterventionell noch nicht etabliert. Aus der Literatur und dieser Arbeit ergibt sich aber, dass Strain wichtige

Prognosedaten zu bestimmten Krankheitsbildern und vor Interventionen liefern kann. Ob Strain-Imaging durch CMR-FT ein zuverlässiger Prädiktor vor TAVI ist, muss durch weitere Studien untersucht werden.

## 7 Abstract

Aortic valve stenosis (AS) is one of the most common heart valve diseases in industrialized countries. It is also associated with an increasing prevalence due to demographic change. In patients with severe AS and intermediate to high surgical risk, interventional aortic valve replacement (TAVI) is a promising treatment modality. Prior to TAVI, accurate preinterventional procedure planning is key to safe performance and subsequent positive outcome. While 2D-echocardiography and dobutamine stress echocardiography are already established in procedure planning, the determination of strain parameters has not yet been adopted. Strain imaging provides an accurate and noninvasive evaluation of global and regional left ventricular function because it can characterize contractility patterns in various hemodynamic situations. Strain parameters can be determined firstly by "feature tracking" (FT) on routine CMR acquisitions, or generated by the technique of speckle tracking echocardiography (STE). STE represents the current gold standard for determining left ventricular strain parameters. To demonstrate that strain parameters collected by CMR feature tracking (CMR-FT) can serve as predictors of cardiac outcome as well as be useful for individual risk stratification before a planned intervention, preinterventional cardiac MRI images and echocardiographic data (echocardiography and stress echocardiography) were collected from 33 patients a few days to 8 months before the TAVI intervention. Strain parameters of patients with poor left ventricular function were obtained using the method of CMR-FT before performing TAVI. Tissue tracking software cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada®) was used. Data were determined in two runs each by two independent investigators.

Analysis of interobserver and intraobserver variability showed significant values. Especially the GLS and the GCS proved to be reproducible for the CMR. In addition to the excellent reproducibility of the strain parameters, a correlation between GLS and mortality after one and two years as well as a correlation of all strain parameters with EF can be demonstrated.

The determination of strain parameters by CMR-FT has not yet been established preinterventionally. However, from the literature and this work, it appears that strain can provide important prognostic data on specific disease patterns and before interventions. Whether strain imaging by CMR-FT is a reliable predictor before TAVI needs to be investigated by further studies.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Kanamori, N., et al., *Asymptomatic versus Symptomatic Patients with Severe Aortic Stenosis*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 10080.
2. Cary, T. and J. Pearce, *Aortic stenosis: pathophysiology, diagnosis, and medical management of nonsurgical patients*. Crit Care Nurse, 2013. **33**(2): p. 58-72.
3. Thaden, J.J., V.T. Nkomo, and M. Enriquez-Sarano, *The global burden of aortic stenosis*. Prog Cardiovasc Dis, 2014. **56**(6): p. 565-71.
4. Vogelgesang, A., G. Hasenfuß, and C. Jacobshagen, *[Diagnosis and treatment of aortic valve stenosis]*. Internist (Berl), 2018. **59**(12): p. 1279-1290.
5. Herrmann, H.C., et al., *Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis*. Circulation, 2013. **127**(23): p. 2316-26.
6. Sherwood, M.W. and T.L. Kiefer, *Challenges in Aortic Valve Stenosis: Low-Flow States Diagnosis, Management, and a Review of the Current Literature*. Curr Cardiol Rep, 2017. **19**(12): p. 130.
7. Picano, E., *Stress Echocardiography*. 2015: Cham.
8. Reinholz, A., *Strainanalyse vor und nach transfemoraler TAVI bei Patienten mit Aortenklappenstenose und mittel- bis hochgradig reduzierter LV-Pumpfunktion zur Frage der Vorhersagbarkeit des Outcomes*. 2018: Bochum.
9. Lange, R.A. and L.D. Hillis, *Dobutamine stress echocardiography in patients with low-gradient aortic stenosis*. Circulation, 2006. **113**(14): p. 1718-20.
10. Waddingham, P.H., et al., *Contractile reserve as a predictor of prognosis in patients with non-ischaemic systolic heart failure and dilated cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis*. Echo Res Pract, 2018. **5**(1): p. 1-9.
11. Ribeiro, H.B., et al., *Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: The TOPAS-TAVI Registry*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(12): p. 1297-1308.
12. Weidemann, F., et al., *Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. **283**(2): p. H792-9.
13. Weidemann, F., et al., *Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing--implications for quantitative stress echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2002. **15**(5): p. 416-24.
14. Scatteia, A., A. Baritussio, and C. Bucciarelli-Ducci, *Strain imaging using cardiac magnetic resonance*. Heart Fail Rev, 2017. **22**(4): p. 465-476.
15. Urheim, S., et al., *Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function*. Circulation, 2000. **102**(10): p. 1158-64.

16. Pedrizzetti, G., et al., *Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use*. J Cardiovasc Magn Reson, 2016. **18**(1): p. 51.
17. Hor, K.N., et al., *Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(2): p. 144-51.
18. Claus, P., et al., *Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(12): p. 1444-1460.
19. Aurich, M., et al., *Left ventricular mechanics assessed by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging: comparison of high-resolution speckle tracking and feature tracking*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016. **17**(12): p. 1370-1378.
20. Notomi, Y., et al., *Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(12): p. 2034-41.
21. Gorcsan, J., 3rd and H. Tanaka, *Echocardiographic assessment of myocardial strain*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(14): p. 1401-13.
22. Almutairi, H.M., et al., *Myocardial deformation assessment using cardiovascular magnetic resonance-feature tracking technique*. Br J Radiol, 2017. **90**(1080): p. 20170072.
23. Kim, W.K. and C.W. Hamm, *Transcatheter aortic valve implantation in Germany*. Clin Res Cardiol, 2018.
24. Mack, M.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1695-1705.
25. Popma, J.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1706-1715.
26. Holmes, D.R., Jr., et al., *The heart team of cardiovascular care*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(9): p. 903-7.
27. Sawa, Y., *Transcatheter aortic valve implantation*. Surg Today, 2015. **45**(5): p. 527-36.
28. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2451-96.
29. Ad, N., et al., *Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(2): p. 573-9.
30. Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.
31. Young, M.N. and I. Inglessis, *Transcatheter Aortic Valve Replacement: Outcomes, Indications, Complications, and Innovations*. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2017. **19**(10): p. 81.

32. Storz, C., et al., *Role of Imaging in Transcatheter Aortic Valve Replacement*. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2016. **18**(10): p. 59.
33. Lehmkuhl, L., et al., *Role of preprocedural computed tomography in transcatheter aortic valve implantation*. *Rofo*, 2013. **184**(10): p. 941-9.
34. Grube, E., et al., *Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **50**(1): p. 69-76.
35. Piazza, N., et al., *Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008. **1**(3): p. 310-6.
36. Kapadia, S., et al., *Insights Into Timing, Risk Factors, and Outcomes of Stroke and Transient Ischemic Attack After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves)*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016. **9**(9).
37. Mack, M.J., et al., *5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2015. **385**(9986): p. 2477-84.
38. Kapadia, S.R., et al., *5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2015. **385**(9986): p. 2485-91.
39. Popma, J.J., et al., *Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(19): p. 1972-81.
40. Kaul, S., *Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(10): p. 967.
41. Yakubov, S.J., et al., *2-Year Outcomes After Iliofemoral Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis Deemed Extreme Risk for Surgery*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(12): p. 1327-34.
42. Thourani, V.H., et al., *Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis*. *Lancet*, 2016. **387**(10034): p. 2218-25.
43. Thyregod, H.G., et al., *The Nordic aortic valve intervention (NOTION) trial comparing transcatheter versus surgical valve implantation: study protocol for a randomised controlled trial*. *Trials*, 2013. **14**: p. 11.
44. Shehata, M.L., et al., *Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2009. **11**(1): p. 55.
45. Schmidt, B., et al., *Intra- and inter-observer reproducibility of global and regional magnetic resonance feature tracking derived strain parameters of the left and right ventricle*. *Eur J Radiol*, 2017. **89**: p. 97-105.
46. Singh, A., et al., *Intertechnique agreement and interstudy reproducibility of strain and diastolic strain rate at 1.5 and 3 Tesla: a comparison of feature-tracking and*

- tagging in patients with aortic stenosis*. J Magn Reson Imaging, 2015. **41**(4): p. 1129-37.
47. Ng, A.C., et al., *Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking analysis*. Eur Heart J, 2011. **32**(12): p. 1542-50.
48. Buckert, D., et al., *Myocardial strain characteristics and outcomes after transcatheter aortic valve replacement*. Cardiol J, 2018. **25**(2): p. 203-212.
49. Lafitte, S., et al., *Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(3): p. 414-9.
50. Vollema, E.M., et al., *Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value*. JAMA Cardiol, 2018. **3**(9): p. 839-847.
51. Buckert, D., et al., *Longitudinal strain assessed by cardiac magnetic resonance correlates to hemodynamic findings in patients with severe aortic stenosis and predicts positive remodeling after transcatheter aortic valve replacement*. Clin Res Cardiol, 2018. **107**(1): p. 20-29.
52. Antoni, M.L., et al., *Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction*. Eur Heart J, 2010. **31**(13): p. 1640-7.
53. Sengeløv, M., et al., *Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(12): p. 1351-1359.
54. Kamperidis, V., et al., *Impact of flow and left ventricular strain on outcome of patients with preserved left ventricular ejection fraction and low gradient severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement*. Am J Cardiol, 2014. **114**(12): p. 1875-81.
55. Musa, T.A., et al., *Cardiovascular magnetic resonance evaluation of symptomatic severe aortic stenosis: association of circumferential myocardial strain and mortality*. J Cardiovasc Magn Reson, 2017. **19**(1): p. 13.
56. Chien, C.Y., et al., *Atrial deformation correlated with functional capacity in mitral stenosis patients*. Echocardiography, 2018. **35**(2): p. 190-195.
57. Kurt, M., et al., *Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012. **13**(6): p. 524-30.
58. Gong, I.Y., et al., *Early diastolic strain rate measurements by cardiac MRI in breast cancer patients treated with trastuzumab: a longitudinal study*. Int J Cardiovasc Imaging, 2019. **35**(4): p. 653-662.
59. Onishi, T., et al., *Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(5): p. 587-96.

## 9 Anhang

### 9.1 Abkürzungsverzeichnis

AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
BNP	B-natriuretisches Peptid
BSA	Körperoberfläche (body surface area)
CABG	Koronararterielle Bypass-Operation (coronary artery bypass graft)
DSE	Dobutamin Stressechokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
GCS	Globaler zirkumferentieller Strain
GCSR	Globale zirkumferentielle Strain Rate
GFR	Glomeruläre Flussrate
GLS	Globaler longitudinaler Strain
GLSR	Globale longitudinale Strain Rate
GRS	Globaler radialer Strain
GRSR	Globale radiale Strain Rate
HFrEF	Heart Failure with reduced ejection fraction
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAS	Linksatrialer Strain
LASR	Linksatriale Strain Rate

LF-LG-AS	Low-Flow-Low-Gradient Aortenstenose
LSB	Linksschenkelblock
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MS	Mitralstenose
NYHA	New York Heart Association
$P_{\text{mean}}$	Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SR	Strain Rate
STS	Society of Thoracic Surgeons
STE	Speckle-Tracking-Echokardiographie
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
TAVI	Transkatheter Aortenklappenersatz (Transcatheter Aortic Valve Implantation)
$V_{\text{max}}$	Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

## 9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Schweregradeinteilung der AS .....	2
Tabelle 2: Kontraindikationen für TAVI.....	8
Tabelle 3 Risikofaktoren zur Errechnung des EuroSCORE II .....	10
Tabelle 4 Komorbiditäten und Voroperationen des Patientenkollektivs.....	26
Tabelle 5 Kardiovaskuläre Risikoscores .....	27
Tabelle 6 Konkordanzanalyse der Interobservervariabilität.....	28
Tabelle 7 Konkordanzanalyse der Intraobservervariabilität.....	29
Tabelle 8 Korrelation der Ejektionsfraktion mit den Strainparametern .....	30
Tabelle 9 Strainparameter und postinterventionelle Mortalität nach 12 Monaten .....	30
Tabelle 10 Strainparameter in Bezug auf das NYHA-Stadium 30 Tage postinterventionell .....	31
Tabelle 11 Zusammenhang zwischen Strainparametern und B-natriuretischem Peptid 12 Monate postinterventionell .....	32
Tabelle 12 Auswertung der Ergebnisse für die zwei Jahres Mortalität nach Log-rank	33
Tabelle 13 Auswertung des Zusammenhangs der Zweijahresmortalität und des GLS durch T-Testung .....	34
Tabelle 14 Auswertung des Zusammenhangs der Zweijahresmortalität und des GLS durch Dichotomisierung .....	34

### 9.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Stainanalyse des linken Ventrikels mit der Tissue-Tracking Software Circle CVI <sub>42</sub> ®.....	23
Abbildung 2 Ableitung der Strainkurve der langen Achse.....	24
Abbildung 3 Graphische Darstellung der Überlebensrate nach einem Jahr .....	31
Abbildung 4 Graphische Darstellung der Überlebensrate nach zwei Jahren .....	33

## 10 Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort/Datum

---

Unterschrift

## 11 Danksagung

Meine besondere Dankbarkeit gilt PD Dr. Andreas Rolf für die zuverlässige Betreuung und freundliche Zusammenarbeit während der Entstehung dieser Arbeit. Zudem möchte ich mich für seine Unterstützung bei der Datenauswertung und statistischen Analyse bedanken.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, bedanken, die mir diese Ausbildung ermöglicht und mich immer geduldig unterstützt haben.

