

**Unterschiede der linksventrikulären Kontraktilität
zwischen Aortenklappenstenosen mit hohem und niedrigem
Druckgradienten mittels kardialen Magnetresonanz-Feature Tracking**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Brönneke,
Hannah Christina Margareta
aus Osnabrück

Gießen (2021)

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
und ihres Fachbereiches Medizin

Gutachter/in: PD Dr. Andreas Rolf

Gutachter/in: Prof. Dr. Aßmus

Tag der Disputation: 15.06.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aortenklappenstenose	2
1.1.1	Definition	2
1.1.2	Ätiologie und Prävalenz	2
1.1.3	Symptome	3
1.1.4	Diagnostik und Klassifikation	3
1.1.5	Pathophysiologie	5
1.1.6	Therapie	9
1.2	Deformation	11
1.2.1	Die physiologische Deformation des Herzens	11
1.2.2	Kardiale Deformationsparameter	13
1.2.3	Messmethoden kardialer Deformationsparameter	14
1.3	Wissenschaftliche Kenntnislücken und Zielsetzung	16
2	Methodik	18
2.1	Patientenkollektiv	18
2.2	Einteilung der Gruppen	18
2.3	Datenerhebung mittels CMR-FT	19
2.4	Statistische Analyse	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Patientencharakteristika	23
3.2	Deformation	24
3.2.1	Globaler Strain	24
3.2.2	Globale Strain-Rate (systolisch)	26
3.2.3	Globale Strain-Rate (diastolisch)	28
4	Diskussion	32
4.1	Strain und Strain Rate	32
4.2	Patientencharakteristika	40

4.3 CMR-FT	40
4.4 Limitationen.....	43
4.5 Schlussfolgerung und klinischer Ausblick.....	44
5 Zusammenfassung	45
6 Summary.....	46
7 Abkürzungsverzeichnis	47
8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	48
9 Literaturverzeichnis	49
10 Publikationsverzeichnis	70
11 Erklärung zur Dissertation.....	71

1 Einleitung

Die Aortenklappenstenose (AS) gehört mit der Mitralklappeninsuffizienz zu den beiden häufigsten Vitien und zählt bei älteren Menschen zu den häufigsten kardialen Erkrankungen überhaupt. (1–5) Ihre rechtzeitige Erkennung, Klassifizierung und Therapie ist für die Prognose entscheidend, wobei höhergradige Stenosen in der Regel durch einen operativen oder interventionellen Aortenklappenersatz (AKE bzw. TAVI) therapiert werden. (1,2)

Die Echokardiographie gilt als Goldstandard in der Diagnostik. Derzeit erfolgt dabei die Beurteilung des Schweregrades in erster Linie anhand der Öffnungsfläche, des Druckgradienten und der transaortalen maximalen Flussgeschwindigkeit. (1,2)

Die AS stellt jedoch ein komplexes Krankheitsbild mit weitreichenden hämodynamischen Auswirkungen dar und die Bestimmung ihres Schweregrades ist anhand dieser Kriterien nicht immer eindeutig möglich. Dies gilt insbesondere dann, wenn ein sogenannter Low-Flow-Status vorliegt, d.h. das Schlagvolumen ist aufgrund einer systolischen Herzinsuffizienz oder aufgrund einer starken Hypertrophie mit kleinem Ventrikel-Cavum erniedrigt. (6)

Neben der Echokardiographie hat sich die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) als Goldstandard zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion entwickelt. Aufgrund der guten örtlichen Auflösung und Darstellung des gesamten linken Ventrikels bietet die kardiale MRT die Möglichkeit, mittels Bestimmung der endsystolischen und enddiastolischen Volumina durch die sogenannte Volumetrie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) ähnlich der 3D-Echokardiographie exakt zu bestimmen. (7,8) Zusätzlich zur volumetrischen Bestimmung der linksventrikulären Funktion kann die Kinetik anhand von Deformationsparametern (i.e. Strain und Strain Rate) beurteilt werden. Die Quantifizierung von Strain und Strain Rate erfolgt durch Tracking von sogenannten Features, geometrischer Marker entlang der endokardialen Myokard/Blutpool Grenze. (9–11) Auf diese Weise können schon subtile Veränderungen der Kontraktilität detektiert werden, die visuell noch nicht auffällig sind. Somit kann genauer untersucht werden, inwiefern die AS bereits zu einer Schädigung des Myokards geführt hat.

Im Rahmen dieser Dissertation wird untersucht, inwiefern sich das Feature Tracking für die Diagnostik der AS und Phänotypisierung ihrer jeweiligen Subgruppen nutzen lässt.

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Definition

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan, das als Druck- und Saugpumpe für einen kontinuierlichen Blutfluss sorgt. Die vier Herzklappen kontrollieren hierbei die Richtung des Blutflusses. Die Klappe zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta wird als Aortenklappe bezeichnet und verhindert einen Rückfluss des Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel. (12,13) Eine gesunde Aortenklappe eines Erwachsenen öffnet sich während der Systole bis zu einem Durchmesser von 3 cm². Ist die Öffnungsfläche verengt, spricht man von einer Aortenklappenstenose (AS). Der linke Ventrikel muss somit gegen einen höheren Widerstand anpumpen, um einen ausreichenden Blutfluss aufrecht zu erhalten. In der Regel kommt es erst bei einer Verengung unter 1,5 cm² zu hämodynamischen Auswirkungen und Symptomen. (14,15)

1.1.2 Ätiologie und Prävalenz

Die AS wurde erstmals von Riverius im Jahr 1646 beschrieben. (16) Sie ist der häufigste Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika. (1–4) In unseren Breitengraden präsentiert sie sich meist als degenerative Veränderung bei älteren Patienten. (5,17) Hierbei kommt es - ähnlich wie bei der Atherosklerose von Blutgefäßen - durch Lipidablagerung, Entzündung und schließlich Kalzifizierung im Krankheitsverlauf zu einer zunehmenden Einschränkung der Beweglichkeit der Aortenklappensegel. (18–20) Bei jüngeren Patienten spielen dagegen häufig kongenitale Ätiologien – wie beispielsweise die bikuspidale Aortenklappe - eine entscheidende Rolle, während postentzündliche rheumatische Ursachen durch den flächendeckenden Einsatz von Antibiotika inzwischen selten geworden sind. (21,22) Die Prävalenz steigt hier zu Lande im Alter deutlich an und liegt bei über 65-Jährigen bei 2–7 %. (2) Das bedeutet allerdings auch, dass eine Großzahl der Patienten mit therapiebedürftigen Aortenklappenstenosen aufgrund ihres Alters unter zahlreichen Komorbiditäten leiden, die zu einem erhöhten Operationsrisiko führen. (3–5,17,21,23,24)

1.1.3 Symptome

Reicht die Muskelkraft des Herzens nicht mehr aus, um den höheren Widerstand durch die stenosierte Klappe zu überwinden, kommt es aufgrund der Unterversorgung des Körpers mit Sauerstoff und dem Rückstau des Blutes in die Lunge zu den klassischen Symptomen einer AS. Zu diesen zählen eingeschränkte Belastbarkeit, rasche Ermüdbarkeit, Atemnot, Angina pectoris, Schwindel und Synkopen. (15) Die AS ist eine Erkrankung mit schleichender Progredienz, bei der die meisten Patienten erst sehr spät im Krankheitsverlauf diese typischen Symptome entwickeln. Auch bei höhergradiger Stenose können die Patienten über viele Jahre asymptomatisch bleiben; hierbei ist die Prognose sehr gut. (25–28) Allerdings verschlechtert sich die Prognose entscheidend, sobald der Patient symptomatisch wird. Die durchschnittliche Überlebensdauer liegt dann lediglich bei wenigen Jahren. (25,26,29) Der Symptomatik des Patienten kommt somit eine große prognostische Bedeutung zu. Allerdings sind die Symptome der AS unspezifisch und können auch durch häufig begleitend auftretende Komorbiditäten, wie beispielsweise einer arteriellen Hypertonie, einer Herzinsuffizienz oder Adipositas, hervorgerufen werden. (15) Eine hinreichende Diagnostik mit solider Risikostratifizierung und Schweregradbeurteilung ist daher essentiell, um zu entscheiden, ob und von welcher Therapie der Patient am meisten profitiert.

1.1.4 Diagnostik und Klassifikation

Die Diagnostik erfolgt neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung in erster Linie durch die Echokardiographie, die als Goldstandardmethode der nichtinvasiven Diagnostik gilt. Bei unzureichender Qualität der nichtinvasiven Diagnostik ist zudem eine Beurteilung des Stenosegrades invasiv mittels Herzkatheteruntersuchung möglich. (1,2,15,30)

Klassischerweise wird die AS hierbei anhand ihrer **Öffnungsfläche** (aortic valve area, AVA), des **mittleren systolischen Druckgradienten** (Δp) und der **transaortalen maximalen Flussgeschwindigkeit** ($V_{\max}$) in eine leichte, moderate und schwere Form unterteilt (s. Tabelle 1). (1,15,21)

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose

	AVA	Δp mean	$V_{\max}$
leicht	$> 1,5 \text{ cm}^2$	$< 25 \text{ mmHg}$	$< 3,0 \text{ m/s}$
moderat	$1,0 - 1,5 \text{ cm}^2$	$25 - 40 \text{ mmHg}$	$3,0 - 4,0 \text{ m/s}$
schwer	$< 1,0 \text{ cm}^2$	$> 40 \text{ mmHg}$	$> 4,0 \text{ m/s}$

AVA = Aortenklappenöffnungsfläche, Δp mean = mittlerer systolischer Druckgradient, $V_{\max}$ = transaortale maximale Flussgeschwindigkeit

Die Kontinuitätsgleichung ($AVA_1 [\text{cm}^2] \cdot v_1 [\text{cm/s}] = AVA_2 [\text{cm}^2] \cdot v_2 [\text{cm/s}]$, mit AVA = Aortenklappenöffnungsfläche und v = Flussgeschwindigkeit) und die Bernoulli-Gleichung ($\Delta p [\text{mmHg}] = 4 \cdot v^2 [\text{cm/s}]$, mit Δp = Druckgradient und v = Flussgeschwindigkeit) erklären den Zusammenhang zwischen AVA, Druckgradient und Flussgeschwindigkeit: Bei konstantem Fluss kommt es bei einer stenosierten Klappe mit kleinerer Öffnungsfläche zu einer erhöhten Flussgeschwindigkeit und zu einem erhöhten Druckgradienten. (30–32)

In der klinischen Praxis finden sich allerdings immer wieder Patienten, die eine $AVA < 1,0 \text{ cm}^2$ aufweisen, was auf eine schwere Aortenklappenstenose (sAS) hinweist, diese jedoch gleichzeitig einen Druckgradienten $< 40 \text{ mmHg}$ zeigen, der lediglich für eine moderate AS spricht. Diese Diskrepanz der Messwerte findet sich bei bis zu 50 % der Patienten mit einer sAS. (6,33–36) Daher wird die sAS mit einer $AVA < 1,0 \text{ cm}^2$ inzwischen in drei weitere Subentitäten unterteilt:

- „Normal Flow, High-Gradient“ sAS (NFHG-sAS)
- klassische „Low-Flow, Low-Gradient“ sAS (cLFLG-sAS)
- paradoxe „Low-Flow, Low-Gradient“ sAS (pLFLG-sAS)

Diese drei Entitäten unterscheiden sich in den Messwerten für den mittleren systolischen Druckgradienten und der Ejektionsfraktion (EF). Die NFHG-sAS erfüllt die klassischen Kriterien einer sAS. Sie zeigt eine $AVA < 1 \text{ cm}^2$ und einen erhöhten Druckgradienten. Die LFLG-sAS zeigt dagegen zwar eine $AVA < 1 \text{ cm}^2$, jedoch einen Druckgradienten $< 40 \text{ mmHg}$. Sie lässt sich anhand der EF in zwei weitere Subgruppen differenzieren: Die cLFLG-sAS zeichnet sich durch eine erniedrigte, die pLFLG-sAS durch eine normwertige EF aus (s. Tabelle 2). (1,2)

Tabelle 2: Entitäten der schweren Aortenklappenstenose

	AVA	Δp mean	EF
NFHG-sAS	< 1,0 cm ²	> 40 mmHg	normwertig
cLFLG-sAS	< 1,0 cm ²	< 40 mmHg	erniedrigt
pLFLG-sAS	< 1,0 cm ²	< 40 mmHg	normwertig

AVA = Aortenklappenöffnungsfläche, Δp mean = mittlerer systolischer Druckgradient, EF = Ejektionsfraktion

1.1.5 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie unterscheidet sich bei Aortenklappenstenosen mit hohem und niedrigem Druckgradienten. Dies wird im Folgenden näher erläutert.

Aortenklappenstenosen mit hohem Druckgradienten

Bei der AS mit hohem Druckgradienten (i.e. NFHG-sAS) führt die Verengung der Aortenklappe zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels, der auf die zusätzliche Druckerhöhung mit einer konzentrischen Hypertrophie reagiert. Das Laplace-Gesetz liefert hierfür die Erklärung ($Wandspannung = p \cdot r \div (2 d)$, mit p = transmuraler Druck, r = Innenradius und d = Wanddicke). Die Zunahme der Wanddicke führt zu einer Kompensation der Wandspannung. Die nicht wesentlich eingeschränkte Herzmechanik spiegelt sich in einer erhaltenen EF sowie einem kompensierten Schlagvolumen wider. (37,38) Die hämodynamischen Auswirkung der verminderten AVA äußern sich hierbei in einer erhöhten transvalvulären Flussgeschwindigkeit und einem erhöhten Druckgradienten. (1,2,15)

Aortenklappenstenosen mit niedrigem Druckgradienten

Eine AS mit niedrigem Druckgradienten (i.e. cLFLG-sAS und pLFLG-sAS) kommt bei bis zu 50 % der Patienten mit einer AVA < 1 cm² vor. (6,33–36) Die Pathophysiologie, die hinter dieser Diskrepanz der Messdaten steckt, ist komplex und noch nicht vollständig verstanden. In der Literatur finden sich unterschiedliche Erklärungsmodelle. Als Hypothesen sind hierbei in erster Linie zu nennen **a)** ein erniedrigter Fluss („Low-Flow“), **b)** eine Pseudostenose, **c)** der Habitus des Patienten, **d)** eine arterielle Hypertonie und **e)** Messfehler bzw. falsch gesetzte Cut-off-Werte der führenden Parameter in den aktuellen Leitlinien. (1,2)

a) Die durch eine AS verursachten hämodynamischen Einschränkungen werden im Allgemeinen am besten durch die Flussgeschwindigkeit und den Druckgradienten erfasst. Beide sind jedoch abhängig vom transvalvulären Fluss. Der transvalvuläre Fluss (ml/s) beschreibt das Volumen an Blut, das pro Zeiteinheit durch die Aortenklappe fließt. Hierbei gilt, dass die Flussgeschwindigkeit linear zum Fluss und der Druckgradient proportional zum Quadrat des Flusses ansteigt. Eine geringe Absenkung des Flusses resultiert folglich in einer starken Reduktion des Druckgradienten. (30,32,39)

In der Literatur wurden mehrere Kriterien vorgeschlagen, um einen niedrigen Fluss („Low-Flow“) bei der AS zu definieren. Hierzu zählt beispielsweise ein Herzindex $< 3,0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (40) oder ein Schlagvolumenindex $< 35 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2}$. (6) Da der Druckgradient in höherem Maße vom Fluss pro Herzschlag (i.e. Schlagvolumen) als vom Fluss pro Minute (i.e. Herzindex) abhängig ist, wird inzwischen ein erniedrigter Schlagvolumenindex $< 35 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2}$ als Kriterium für einen erniedrigten Fluss empfohlen. (1,2)

Patienten mit einer klassischen LFLG-sAS (cLFLG-sAS) haben einen geringen transvalvulären Fluss aufgrund einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion mit reduzierter EF, die in einem verminderten Schlagvolumen resultiert. Die cLFLG-sAS präsentiert daher trotz einer starken Obstruktion einen geringen Druckgradienten. (1) Anstelle einer konzentrischen Hypertrophie findet sich häufiger ein dilatierter Ventrikel und eine begleitende – in der Regel ischämisch bedingte – Kardiomyopathie. (40–44)

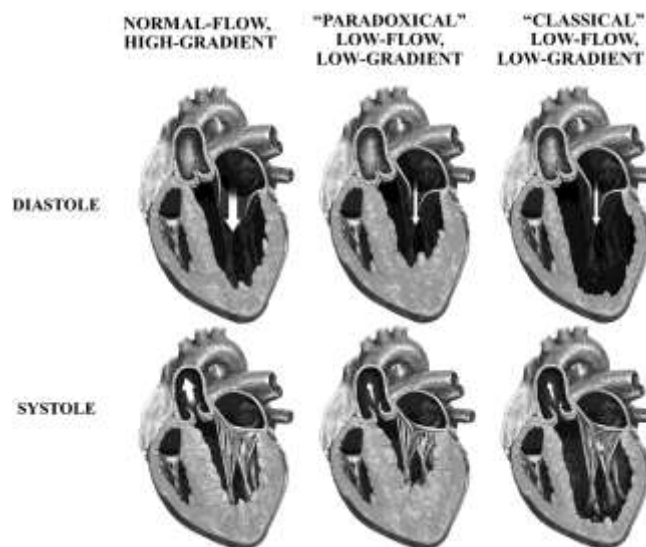
Die paradoxe LFLG-sAS (pLFLG-sAS) wurde erstmals durch Hachicha et al. beschrieben. (6) Sie zeichnet sich im Gegensatz zur cLFLG-sAS durch eine normwertige EF aus. Dies erscheint auf den ersten Blick paradox: Wenn eine geringe AVA vorliegt und die EF normal ist, erwartet man im Allgemeinen eine gute systolische Funktion des linken Ventrikels und einen erhöhten Druckgradienten.

Es wurde diskutiert, ob es sich bei der pLFLG-sAS um ein spezielles Stadium während des Entstehungsprozesses der NFHG-sAS handelt, oder ob die pLFLG-sAS eine neue eigene Subentität darstellt. (45–47) Die aktuelle Studienlage weist insgesamt auf eine schlechtere Prognose der pLFLG-sAS im Vergleich zur moderaten AS oder der NFHG-sAS hin (6,48–50), wobei vereinzelt Studien eine bessere Prognose vergleichbar mit einer moderaten AS aufzeigen. (51,52)

Laut Hachicha et al. zeichnet sich die pLFLG-sAS zumeist durch eine ausgeprägte Hypertrophie des linken Ventrikels in Kombination mit einem kleinen Ventrikel-Cavum aus

(s. Abbildung 1). Dies lässt sich im Zusammenhang mit einer diastolischen Dysfunktion sehen; die ausgeprägte Hypertrophie bei der pLFLG-sAS resultiert in einem verminderten Schlagvolumen. Dies ist bedingt durch ein Defizit während der Füllungsphase aufgrund des zu kleinen Ventrikel-Cavums und wird nicht hervorgerufen durch einen unzureichenden Auswurf während der Systole. Bei der pLFLG-sAS kommt es folglich trotz der erhaltenen systolischen Funktion zu einem erniedrigten transvalvulären Fluss, der nicht ausreicht, um einen entsprechenden Druckgradienten zu generieren. Eine normwertige EF sollte daher nicht als äquivalent zu einem normalen transvalvulären Fluss interpretiert werden. (6,53)

Abbildung 1: Linksventrikuläre Geometrie bei Aortenklappenstenosen mit hohem und niedrigem Druckgradienten



Die paradoxe „Low-Flow, Low-Gradient“-sAS zeichnet sich durch eine starke linksventrikuläre Hypertrophie aus. Für die klassische „Low-Flow, Low-Gradient“-sAS ist dagegen eine dilatative Kardiomyopathie charakteristisch; nach Pibarot et al. (182).

Gleichwohl wird bei vielen Patienten die Problematik komplexer durch eine myokardiale Dysfunktion, die eine Erniedrigung der EF – trotz ihrer Normwertigkeit – bedingt. Tatsächlich weisen viele Patienten mit einer sAS und konzentrischer Hypertrophie eine erhöhte EF ($> 70\%$) auf, um das Defizit während der Füllungsphase zu kompensieren. (54–56) Dies unterstreicht, dass die Evaluation der linksventrikulären Funktion umfassender vorgenommen und weitere Parameter (i.e. Strain/Strain Rate) miteinbezogen werden sollten, anstatt ausschließlich die Entleerung des linken Ventrikels in Form der EF in Betracht zu ziehen.

b) Bei einer verminderten AVA, einem erniedrigten Druckgradienten und einer schlechten Pumpfunktion des linken Ventrikels mit erniedrigtem Fluss ist es zudem wichtig, zwischen einer echten schweren Obstruktion und einer Pseudostenose zu differenzieren. Der grundlegende Mechanismus der Pseudostenose ist ein insuffizient pumpender linker Ventrikel, der die Aortenklappe nicht mehr hinreichend zu öffnen vermag. Dies führt dazu, dass eine Verengung der Aortenklappe vorzuliegen scheint. Mit Hilfe des Dobutamin-Stress-Testes kann zwischen einer echten und einer Pseudostenose differenziert und die kontraktile Reserve des linken Ventrikels ermittelt werden (57–61): Durch den positiven inotropen Effekt des Dobutamins kommt es bei einer Pseudostenose durch eine Erhöhung des Flusses zu einer größeren Öffnung der Aortenklappe. Bei einer echten schweren Stenose bleibt dieser Effekt aus. Stattdessen kommt es zu einer Zunahme des Druckgradienten. Bei fehlender kontraktile Reserve sollte zusätzlich der Verkalkungsgrad der Aortenklappe untersucht und anhand des Calcium-Score der CT-Untersuchung beurteilt werden. (2,62–64)

c) Der Habitus des Patienten sollte ebenfalls bei der Interpretation diskrepanter Messwerte beachtet werden. Ein kleiner Patient mag eine AVA kurz unterhalb des Cut-off-Wertes von $1,0 \text{ cm}^2$ noch gut tolerieren, während ein größerer Patient schon eine deutliche Symptomatik zeigen kann. Daher wird für den AVA ein Cut-off-Wert empfohlen, der sich an der Körpergröße des Patienten orientiert. Dieser liegt für eine schwere Stenose bei $< 0,6 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$. (1,21,65) Laut Jander et al. zeichnen sich besonders Patienten mit einer pLFLG-sAS durch eine geringere Körpergröße aus. (51) Menschen mit einer geringeren Körpergröße und dementsprechend kleinerem linken Ventrikel zeigen ein geringes - wenn auch normales - Schlagvolumen. Ein geringes Schlagvolumen reicht bei kleiner Körpergröße aus, um den niedrigeren Sauerstoffbedarf zu decken und ist daher nicht zwangsläufig pathologisch.

d) Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer AS häufig eine doppelte Nachlast des linken Ventrikels aufweisen, die einerseits von der AS per se ausgeht und andererseits durch das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie mit reduzierter Compliance der Aorta bedingt ist. Eine arterielle Hypertonie führt hierbei dazu, dass niedrigere Werte für den Druckgradienten gemessen werden. (66,67) Die doppelte Nachlast durch Klappenstenose und arterielle Hypertonie kann durch die valvuloarterielle Impedanz (Z_{va}) beschrieben werden und spricht bei erhöhten Werten ($> 4,5 \text{ mmHg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{m}^2$) für eine relevante Obstruktion der Aortenklappe mit ungünstiger Prognose. (6,68,69) Bei

Patienten mit niedrigem Druckgradienten konnten erhöhte Werte der Z_{va} gefunden werden. (6,44,48,69) Bei einer arteriellen Hypertonie sollten Patienten daher stets in einem normotensiven Zustand erneut untersucht und gegebenenfalls reklassifiziert werden. (2)

e) Auch Messfehler und falsch gesetzte Cut-off-Werte in den Leitlinien werden kritisiert und verantwortlich gemacht für die Diskrepanz aus AVA, niedrigem Druckgradienten und EF: Aufgrund methodischer Unsicherheiten kann die AVA falsch bestimmt werden. Die Berechnung der AVA anhand der Kontinuitätsgleichung basiert auf der Annahme eines kreisrunden linksventrikulären Ausflusstraktes. Die Variabilität des linksventrikulären Ausflusstraktes und die Winkelabhängigkeit des Dopplers vermindert unter anderem die präzise Bestimmung der AVA. (30,32,70,71)

Der Druckgradient ist, wie bereits erläutert, flussabhängig. Ein deutlich erhöhter Druckgradient ist daher nur wenig sensitiv, um den Stenosegrad aufzuzeigen. (49,72,73)

Auch die EF als Surrogatparameter der systolischen Funktion wird hinterfragt: Die EF wird von der Geometrie des Ventrikels beeinflusst. Eine normale EF ist ein Kennzeichen für eine gute Myokardfunktion bei normaler Geometrie des Ventrikels; bei einer konzentrischen Hypertrophie gilt dies hingegen nur eingeschränkt. Die erhöhte Wanddicke resultiert in einer größeren endokardialen Verlagerung nach innen während der Kontraktion. Die Cut-off-Werte der EF müssen daher bei einer konzentrischen Hypertrophie höher gesetzt werden. (54–56) Hieraus lässt sich ableiten, dass aufgrund der erheblichen konzentrischen Hypertrophie bei der pLFLG-sAS die EF nicht mehr als normal angesehen werden sollte.

1.1.6 Therapie

Der einzige kurative Ansatz zur Behandlung bei der AS ist der operative oder interventionelle Aortenklappenersatz (AKE). Dieser erfolgt in der Regel mittels Sternotomie. (1,2) Im Jahr 2002 wurde der erste kathetergestützte Aortenklappenersatz (TAVI= Transcatheter Aortic Valve Implantation) durchgeführt. Diese neue Methode, die ursprünglich für inoperable Patienten entwickelt wurde, hat sich in den letzten Jahren erheblich weiterentwickelt und steht nun als Alternative zum klassischen AKE mittels Sternotomie als neues Therapieverfahren zur Verfügung. Inzwischen gilt die TAVI als Standardverfahren bei Patienten mit einem hohen Operationsrisiko und wird zunehmend auch auf Patienten mit intermediärem Risiko ausgeweitet. (2,74–81)

Die AS mit erhöhtem Druckgradienten bietet keine speziellen Schwierigkeiten in Bezug

auf die Diagnostik und die Therapie, da alle erhobenen Parameter (AVA, Druckgradient und Flussgeschwindigkeit) für eine schwere Stenose sprechen. Für das therapeutische Management der NFHG-sAS existieren daher eindeutige Klasse-I-Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien (1,2), die auf zahlreichen klinischen Studien der letzten Jahrzehnte basieren: Der AKE mittels Sternotomie oder die TAVI wird empfohlen für alle Patienten mit einem Druckgradienten > 40 mmHg, die symptomatisch sind oder eine Reduktion der systolischen Funktion anhand einer verminderten EF aufweisen. Die operative Therapie zeigt hierbei einen deutlichen Vorteil gegenüber der rein konservativen medikamentösen Therapie und geht einher mit einer Linderung der Symptome und Verbesserung des Langzeitüberlebens. (1,2,25,82–84)

Ein sinnvolles therapeutisches Management ist bei einer AS mit niedrigem Druckgradienten anspruchsvoller als bei Patienten mit erhöhten Gradienten. Bei der cLFLG-sAS besteht die höchste Mortalitätsrate sowohl bei rein konservativer als auch bei operativer Therapie. Aufgrund der häufigen Assoziation mit ischämisch bedingten Kardiomyopathien ist die perioperative Mortalität erhöht und es kommt zu einem geringeren Benefit nach einer Operation. (43,85–87) Trotz dieser Einschränkungen zeigt die aktuelle Studienlage, dass die meisten Patienten mit einer cLFLG-sAS von der chirurgischen Intervention profitieren. (40–43,85,88–92) Es besteht daher eine Klasse-Ic-Empfehlung für einen operativen oder interventionellen AKE unter der Voraussetzung, dass mittels des Dobutamin-Stress-Tests eine Pseudostenose ausgeschlossen und eine hinreichende kontraktile Reserve gezeigt werden konnte. (2) Bei einer Pseudostenose eignet sich dagegen in erster Linie eine konservative medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz. (1,2,40,93,94)

Für die pLFLG-sAS existieren Klasse-IIa-Empfehlungen für einen chirurgischen AKE bzw. TAVI in den aktuellen Leitlinien unter der Bedingung, dass eine schwere Stenose mittels multimodaler Diagnostik nachgewiesen werden kann und die Symptomatik des Patienten am wahrscheinlichsten durch die AS erklärt wird. (1,2) Ähnlich wie bei der cLFLG-sAS weisen auch hier die vorhandenen Studien darauf hin, dass trotz einer erhöhten operativen Mortalität entsprechende Patienten von einem frühzeitigen operativen oder interventionellen AKE profitieren. (6,50,86,92,95–97) Zudem gibt es erste Hinweise, dass die TAVI der AKE mittels Sternotomie bei der pLFLG-sAS aufgrund eines geringeren Prothesen-Patienten-Missverhältnis überlegen sein könnte. (85,98)

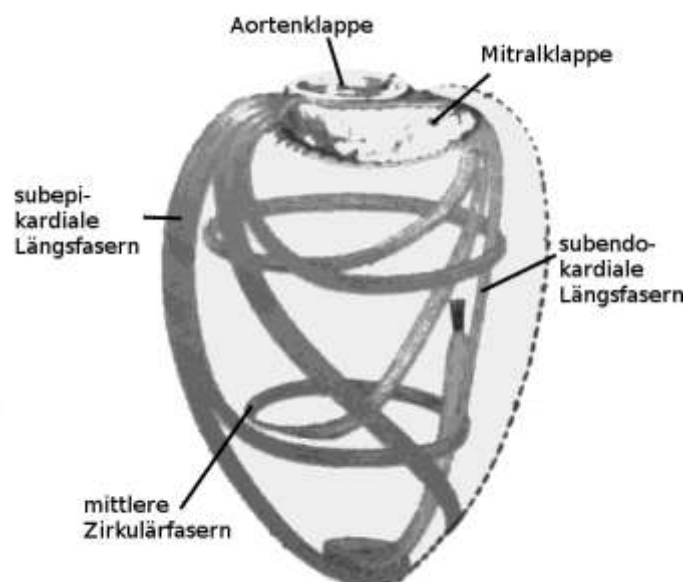
1.2 Deformation

In der vorliegenden Dissertation wird das Krankheitsbild der AS anhand von Deformationsparametern untersucht. Im nächsten Kapitel werden daher die physiologische Deformation des Herzens (Kapitel 1.2.1), die Deformationsparameter (i.e. Strain und Strain Rate - Kapitel 1.2.2) und die Messmethoden der kardialen Deformationsparameter (Kapitel 1.2.3) näher erläutert.

1.2.1 Die physiologische Deformation des Herzens

Das Herz besteht aus drei Wandschichten: Dem Endokard, dem Myokard und dem Epikard. Während das Endo- und Epikard die innere und äußere Begrenzungsschicht bilden, handelt es sich beim Myokard um die Arbeitsmuskulatur des Herzens. Die Muskelfasern des Myokards zeichnen sich durch eine komplizierte räumliche Anordnung aus. (12) Sie haben einen helikalen Verlauf, wobei die subendokardialen Fasern vorwiegend longitudinal angeordnet sind; in der Mitte folgen sie einer zirkumferenziellen Ausrichtung und verlaufen subepikardial wieder longitudinal. Hierbei sind die äußeren Spiralen gegen den Uhrzeigersinn und die inneren Spiralen im Uhrzeigersinn ausgerichtet (s. Abbildung 2). (99–102)

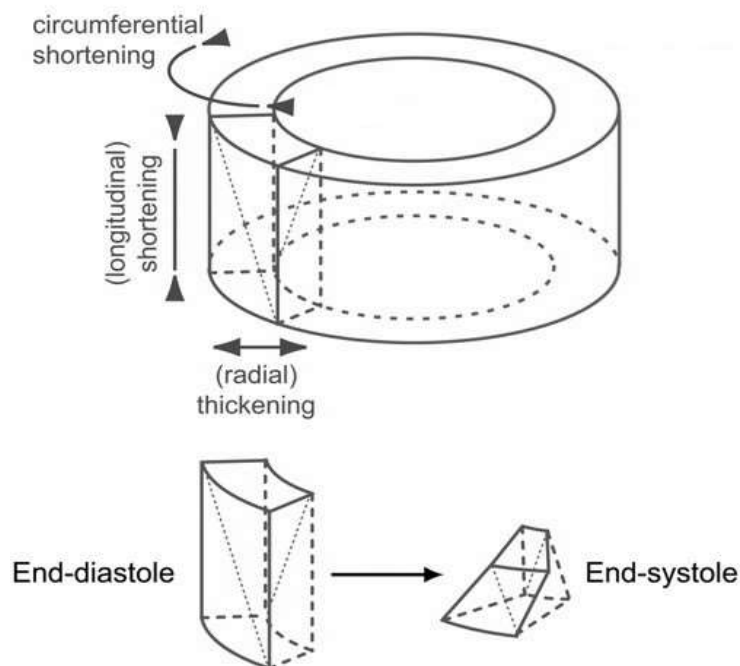
Abbildung 2: Faserverläufe des Myokards



Die subendokardialen und subepikardialen Fasern verlaufen vorwiegend longitudinal. In der Mitte des Myokards haben die Fasern dagegen in erster Linie eine zirkumferenzielle Ausrichtung. Modifiziert nach Benninghof et al. (12).

Diese komplizierte räumliche Anordnung der Fasern hat eine große funktionelle Bedeutung. Sie ermöglicht die Verformung bzw. Deformation der Herzmuskulatur während der Kontraktion in drei Richtungen - in radialer, longitudinaler und zirkumferenzieller Richtung. Die radiale Richtung bzw. Achse verläuft hierbei rechtwinklig zum Epikard von innen nach außen. Die longitudinale Achse erstreckt sich parallel zum Epikard von der Spitze zur Basis des Ventrikels und die zirkumferenzielle Achse ist rechtwinklig zu den beiden anderen Achsen. (103) Die longitudinalen und zirkumferenziellen Fasern verkürzen sich während der Systole. Aufgrund der Volumenkonstanz kommt es zu einer Dickenzunahme in radialer Ausrichtung. Dies führt zu einer Verkleinerung des Innenraumes des Herzens und Blut wird ausgeworfen (s. Abbildung 3). (104–106) In der Diastole entspannen sich die Muskelfasern wieder und das Herz gelangt in seine ursprüngliche Form.

Abbildung 3: Deformation



Während sich die longitudinalen und zirkumferenziellen Fasern verkürzen, kommt es zu einer Dickenzunahme in radialer Ausrichtung. Die radiale Achse verläuft dabei rechtwinklig zum Epikard; die longitudinale Achse verläuft parallel zum Epikard und die zirkumferenzielle Achse verläuft rechtwinklig zu den beiden anderen Achsen. Nach Bijmens et al. (106).

1.2.2 Kardiale Deformationsparameter

Bei der Einschätzung und Bewertung der Kontraktion des Myokards ist es wichtig, zwischen Bewegung und Deformation zu differenzieren. Bei einer **Bewegung** wechseln Objekte ihre Position; ihre Form bleibt dabei jedoch unverändert, da sich alle Teile des Objektes mit der gleichen Geschwindigkeit bewegen. Bewegung kann anhand von Verlagerung (mm) und Geschwindigkeit (mm/s) beschrieben werden. Bei einer **Deformation** bewegen sich unterschiedliche Teile des Objektes in unterschiedlicher Geschwindigkeit; dadurch verändert sich die Form des Objektes. Diese Verformung bzw. Deformation wird durch die Parameter Strain (%) und Strain Rate (s^{-1}) erfasst. (107)

Strain

Der Strain ist ein Parameter, um das *Ausmaß der Deformation* zu beschreiben. Er ist definiert als die Verlängerung bzw. Verkürzung eines Objektes relativ zu seiner Ausgangslänge und kann durch folgende Formel erfasst werden:

$$Strain = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)}$$

$L(t)$ steht für die Länge des Objektes zum Zeitpunkt t und $L(t_0)$ für die ursprüngliche Länge. Der Strain ist eine dimensionslose Größe. Häufig wird er in Prozent angegeben. (103,107)

In einem eindimensionalen Raum sind die möglichen Auswirkungen einer Deformation entweder eine Verlängerung oder eine Verkürzung. Durch die konventionell festgelegte Formel ergeben sich die entsprechenden Vorzeichen des Strains: Eine Verlängerung wird stets durch einen positiven und eine Verkürzung durch einen negativen Strainwert angegeben. (103) Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, kommt es bei der Kontraktion des Herzens zu einer Verkürzung der longitudinalen und zirkumferenziellen Achse. Die entsprechenden Strainwerte sind daher negativ. Gleichzeitig kommt es zu einer Verdickung der Herzwand in radialer Ausrichtung. Der radiale Strain ist somit positiv.

Strain Rate

Die Strain Rate ist ein Parameter, um die *Geschwindigkeit einer Deformation* zu beschreiben. Sie ist die Ableitung des Strains über die Zeit und entspricht somit der Steigung des

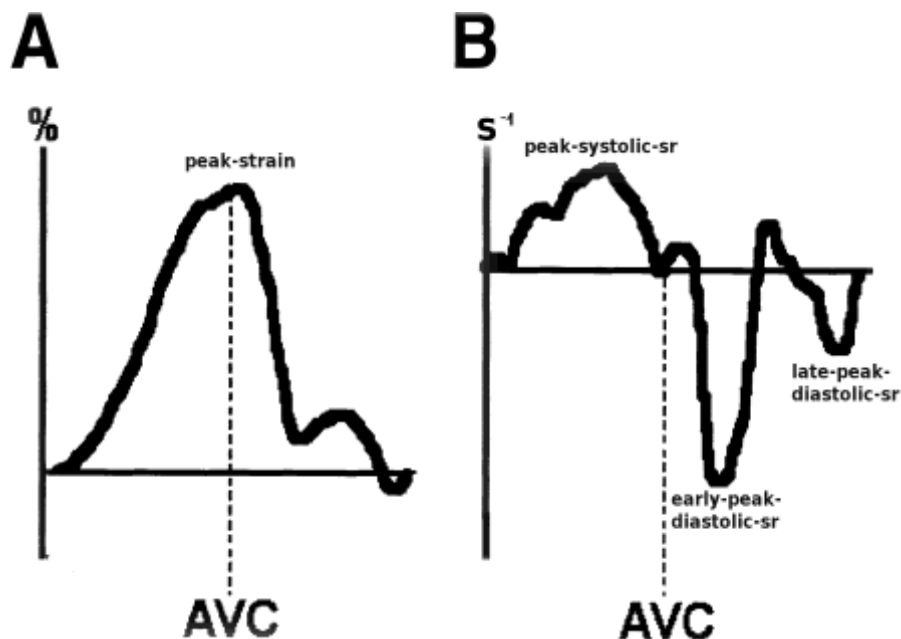
Kurvenverlaufs des Strains. Sie trägt daher die Einheit s^{-1} . Diese Einheit wird auch in der vorliegenden Arbeit verwendet. Folgende Formel beschreibt die Strain Rate:

$$Strain\ Rate = \frac{L'(t)}{L(t)} = \frac{Strain}{\Delta t}$$

Hierbei steht $L'(t)$ für die Deformationsrate (z.B. $(1,4\text{ cm} - 1\text{ cm}) \div 2\text{ s} = 0,2\text{ cm} \cdot s^{-1}$) und $L(t)$ für die Länge des Objektes zum Zeitpunkt t . (103,107)

Man kann zwischen der systolischen und diastolischen Strain Rate differenzieren. Der klassische Kurvenverlauf der Strain Rate zeichnet sich durch drei Spitzenwerte aus; in der Systole tritt ein Peak auf und in der Diastole je ein früh- und ein spätdiastolischer Peak (s. Abbildung 4). (9,108)

Abbildung 4: Klassischer Kurvenverlauf Strain und Strain Rate



Radiale Deformation während eines Herzzyklus, A: Kurvenverlauf Strain B: Kurvenverlauf Strain Rate (sr), AVC = Schluss der Aortenklappe. Modifiziert nach Weidemann et al. (108).

1.2.3 Messmethoden kardialer Deformationsparameter

Es gibt verschiedene Methoden, um kardiale Deformationsparameter wie den Strain und die Strain Rate zu bestimmen. Hierzu zählt in der Echokardiographie das Verfahren des Tissue Doppler Imaging (TDI) und des Speckle Trackings (STE) sowie die zwei MRT-

gestützten Verfahren Tagging und das in dieser Arbeit verwendete Feature Tracking (CMR-FT).

Das **TDI** war eines der ersten Verfahren zur Bestimmung von Deformationsparametern. Es wurde jedoch aufgrund seiner Abhängigkeit vom Betrachtungswinkel größtenteils durch das winkelunabhängige Verfahren des STE abgelöst. (109–111)

Das **STE** basiert auf der Verfolgung des einzigartigen myokardialen Fleckenmusters („*Speckles*“), das durch reflektierte Ultraschallsignale erzeugt wird. (112) Dieses Verfahren ist jedoch durch eine eingeschränkte Qualität der gewonnenen Graustufenbilder limitiert. (113,114)

Das **Tagging** mittels MRT galt lange Zeit als Goldstandardmethode. Dem Myokard wird hierbei durch Vorpulse, die die lokale Magnetisierung des Gewebes verändern, ein Grid aufgezeichnet, das sich während der Kontraktionsbewegung entsprechend bewegt und deformiert. Jedoch kann das Tracking dieser Grids nur mit speziellen Nachverarbeitungs-algorithmen quantifiziert werden und stellt eine zeitaufwendige und arbeitsintensive Methode dar. Zudem ist das Tagging durch eine niedrige räumliche und zeitliche Auflösung sowie durch ein Abblässen der Tagginglinien während der Diastole („*fading effect*“) limitiert. (11,115,116) Hinzukommt, dass die Tagging Sequenzen prospektiv geplant und in das Protokoll integriert werden müssen.

Das **CMR-FT** ist das modernste Verfahren, um Deformationsparameter zu bestimmen. Es konnte gezeigt werden, dass das CMR-FT gleichwertige Ergebnisse wie das STE und das Tagging liefert. (117–123) Das CMR-FT basiert auf einem vergleichbaren Prinzip wie das STE, wobei einzelne anatomische Merkmale („*Feature*“), wie beispielsweise die endokardiale Myokard/Blutpool Grenze, während des Herzzyklus verfolgt werden. Anhand der Verschiebung dieser zuvor festgelegten Feature können nun die Deformationsparameter wie der Strain und die Strain Rate errechnet werden. Der entscheidende Vorteil des CMR-FT beruht darauf, dass es zur Nachbearbeitung von zuvor erhobenen Daten genutzt werden kann („*post-processing method*“): Die Deformationsparameter können anhand bereits akquirierter MR-Sequenzen bestimmt werden, ohne dass zusätzliches Bildmaterial benötigt wird. Daher sind auch retrospektive Untersuchungen möglich. Zudem zeichnet sich das CMR-FT durch eine kurze Nachbearbeitungszeit und leichte Bedienbarkeit aus, was zu einer unkomplizierten Handhabung führt. (9–11)

1.3 Wissenschaftliche Kenntnislücken und Zielsetzung

Die AS ist eine der häufigsten kardialen Erkrankungen. (1–5) Der linke Ventrikel reagiert auf die erhöhte Druckbelastung - hervorgerufen durch die Obstruktion der Aortenklappe - mit einer konzentrischen Hypertrophie, um das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. (37,38) Bei ausgeprägter Überbelastung des linken Ventrikels kommt es im Rahmen von reaktiven geweblichen Umbauvorgängen („*Remodeling*“) zur Fibrosierung (124,125), die eine systolische und/oder diastolische Funktionsstörung bedingt und letztlich zu den klassischen Symptomen der AS wie Angina pectoris, Dyspnoe und Synkopen führen kann. (15)

Die klassischen Parameter zur Evaluation der AS beinhalten hämodynamische Parameter wie Druckgradienten, AVA sowie EF. (1,2) Seit Jahrzehnten werden zudem Deformationsparameter in der kardialen Diagnostik genutzt. (126) Anhand dieser ist es möglich, die Funktion der subendokardialen Längsfasern (longitudinaler Strain/Strain Rate) gegenüber der Funktion der Zirkulärfasern (zirkumferentieller Strain/Strain Rate) zu analysieren. Der radiale Strain/Strain Rate spiegelt beide funktionellen Einheiten wider (s. Abbildung 2 und 3). Eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß der Fibrosierung und somit Funktionsverlust der Myokardfasern auf der einen Seite und der Abnahme der entsprechenden Deformation gemessen anhand des Strain/Strain Rate auf der anderen Seite konnte bereits mehrfach gezeigt werden. (127,128) Zur Beschreibung der kontraktile Dysfunktion gelten Deformationsparameter daher inzwischen als geeignetere Parameter als die EF, da sie eine solche Funktionsstörung früher und sensitiver erkennen. (48,127,129)

Dahl et al. (46) vermutete, dass sich die pLFLG-sAS durch ihr Remodeling von den anderen Subentitäten der sAS unterscheidet. Die pLFLG-sAS zeichnet sich durch eine starke konzentrische Hypertrophie und ausgeprägte Fibrose des Subendokards aus. (6) Da hier die longitudinalen Fasern lokalisiert sind, liegt die Vermutung nahe, dass der longitudinale Strain bei der pLFLG-sAS besonders stark reduziert ist.

Die zentrale Fragestellung der hier vorliegenden Arbeit ist folglich, ob sich die drei Subentitäten der sAS anhand ihrer Deformationsparameter aufgrund ihres verschiedenen Remodelings unterscheiden lassen.

Mittels TDI, STE und Tracking wurden bereits Deformationsparameter bei der sAS untersucht. Als negativer prognostischer Marker gilt hierbei unter anderem eine erniedrigte

longitudinale Funktion, die sich auch bei der pLFLG-sAS nachweisen ließ. (48,130,131)

Das CMR-FT bietet eine moderne Möglichkeit, Deformationsparameter zu bestimmen. Es liegt die Vermutung nahe, dass sich mittels CMR-FT ähnliche oder sogar genauere Ergebnisse, als die zuvor mittels TDI, STE und Tracking beschriebenen, finden lassen.

In der vorliegenden Arbeit wird daher mittels CMR-FT untersucht, inwiefern es bei einer AS zu Veränderungen der Deformationsparameter (i.e. Strain und Strain Rate) kommt. Hierbei wird zwischen Aortenklappenstenosen mit erhöhten und erniedrigten Druckgradienten differenziert.

Die konkreten Fragestellungen der vorliegenden Arbeit lauten daher:

1. Lassen sich anhand des Strains und der Strain Rate, die mittels CMR-FT erhoben werden, signifikante Unterschiede zwischen der NFHG-sAS, cLFLG-sAS und pLFLG-sAS nachweisen?
2. Finden sich Alleinstellungsmerkmale der pLFLG-sAS im Gegensatz zu den beiden anderen Entitäten, die Rückschlüsse auf ihre Pathophysiologie und ihren Schweregrad zulassen?

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Die untersuchten Patientinnen und Patienten (im Folgenden unter Patienten zusammengefasst) gehörten zu einer bereits publizierten Kohorte von Kim et al. (132), bei denen zwischen Januar 2011 und September 2013 in der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim (Hessen) vor einer geplanten TAVI ein kardiales MRT durchgeführt wurde.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer $AVA < 1,0 \text{ cm}^2$, für die eine klinische Indikation des MRTs bestand (Messung der Annulus Parameter, Stress MRT etc.) und bei denen keine Kontraindikation für ein MRT-Untersuchung vorlagen. Aus dieser Kohorte wurden alle Patienten eingeschlossen, deren Bildqualität für die Messung des Feature Trackings ausreichend war. Von ursprünglich 107 Patienten erfüllten 88 diese Kriterien. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission am Fachbereich Medizin, Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen, genehmigt und orientiert sich an den Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Schriftliche Einverständniserklärungen lagen von allen Patienten vor.

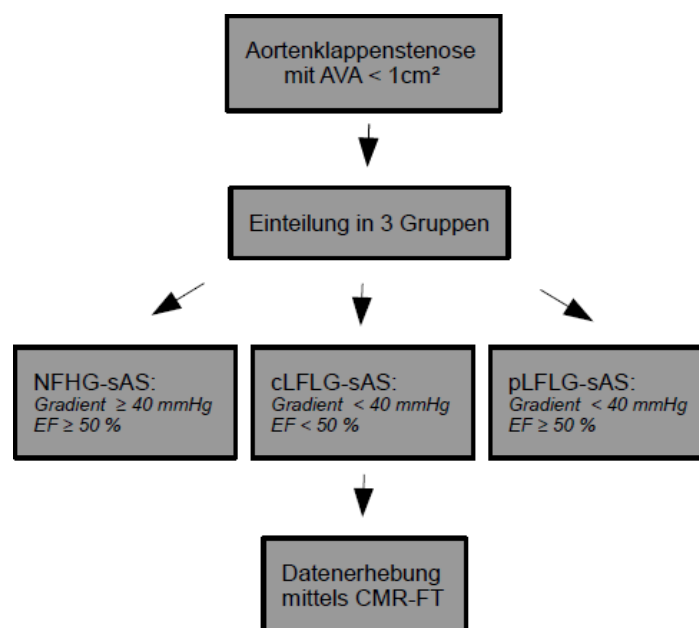
Zur Charakterisierung der Patienten wurden folgende Parameter bestimmt: das Alter (als metrische Variable), das Geschlecht (als dichotome Variable), Hypertension (als dichotome Variable), Diabetes (als dichotome Variable), Vorhofflimmern (als dichotome Variable), koronare Herzerkrankung (als dichotome Variable), EF (als metrische Variable), Schlagvolumenindex (als metrische Variable), die Masse (als metrische Variable) und die relative Wanddicke („*relative wall thickness*“ = RWT - als metrische Variable) (s. Tabelle 3).

2.2 Einteilung der Gruppen

Es erfolgte die Aufteilung der insgesamt 88 Patienten in drei Gruppen (NFHG-sAS, cLFLG-sAS und pLFLG-sAS). In die NFHG-Gruppe wurden alle Patienten mit einem mittleren systolischen Druckgradient $\geq 40 \text{ mmHg}$ und einer EF $\geq 50 \%$ eingeteilt. Die cLFLG-Gruppe umfasste alle Patienten mit einem mittleren systolischen Druckgradienten $< 40 \text{ mmHg}$ und einer EF $< 50 \%$ und die pLFLG-Gruppe bestand aus Patienten mit einem mittleren systolischen Druckgradienten $< 40 \text{ mmHg}$ und einer EF $\geq 50 \%$ (s. Abbildung 5).

Die Aortenklappenöffnungsfläche wurde nach der Kontinuitätsgleichung ($AVA_1 [cm^2] \cdot v_1 [cm/s] = AVA_2 [cm^2] \cdot v_2 [cm/s]$, mit $AVA = \text{Aortenklappenöffnungsfläche}$ und $v = \text{Flussgeschwindigkeit}$) aus der transthorakalen Echokardiographie (TTE) berechnet. Der mittlere systolische Druckgradient wurde anhand der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ($\Delta p [mmHg] = 4 \cdot v^2 [cm/s]$, mit $\Delta p = \text{Druckgradient}$ und $v = \text{Flussgeschwindigkeit}$) bestimmt. (30–32)

Abbildung 5: Patientenrekrutierung



2.3 Datenerhebung mittels CMR-FT

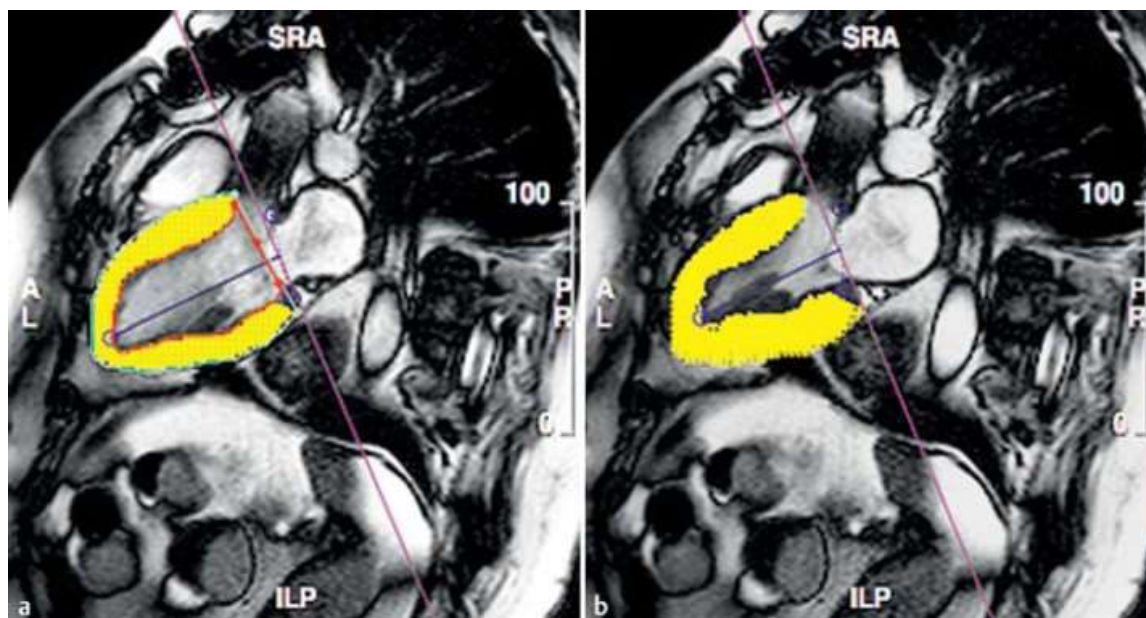
Alle Patienten wurden mittels 1.5-T Scanner (Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) untersucht.

Zur Messung des Strains wurden CINE SSFP Sequenzen mit folgenden Sequenzparametern eingesetzt: TE : 1.58 ms, TR : 4.8 ms, $flip\ angle$: 60° , and $slice\ thickness$: 8 mm. Strain und Strain Rate wurden mit Hilfe der Software *Circle Cardiovascular Imaging (cvi42, Calgary, Canada)* berechnet. Hierbei wurde das Feature Tracking Modul namens *Tissue Tracking* verwendet.

Das Feature Tracking dient der Erhebung von Deformationsparameter wie dem Strain und der Strain Rate (s. Kapitel 1.2). Hierbei erkennt die Software auf routinemäßig

akquirierten MR-Sequenzen einzelne anatomische Features, wie beispielsweise die endokardiale Myokard/Blutpool Grenze. Diese Begrenzungen werden definiert als eine Abfolge von individuellen Punkten, die durch ihre Koordinaten gekennzeichnet sind. Um die einzelnen Punkte werden kleine Bildquadrate gezogen, deren Graufärbung analysiert wird. Auf der darauffolgenden Bildsequenz wird nun in unmittelbarer Nachbarschaft ein Feature mit der größtmöglichen Übereinstimmung der Graustufung gesucht und dessen Koordinaten bestimmt. Die Verfolgung der Punkte beruht hierbei auf einem komplexen Algorithmus und einer Kombination aus eindimensionaler und zweidimensionaler Verfolgungstechnik. Die eindimensionale Verfolgungstechnik garantiert eine hohe Genauigkeit, während die zweidimensionale Technik notwendig ist, um Punkte zu detektieren, die den eindimensionalen Raum verlassen. So können die vorher festgelegten anatomischen Features während des gesamten Herzzyklus verfolgt und die Deformation des Myokards nachvollzogen werden. (9–11,118) In Studien konnte für das *Tissue Tracking* von der Software *Circle Cardiovascular Imaging* eine angemessene inter- und intraobserver Variabilität gezeigt werden. (133,134)

Abbildung 6: Feature-Tracking in der kardialen MRT



Die Verschiebungen der festgelegten Feature werden von der Diastole (**a**) zur Systole (**b**) nachvollzogen. Die grüne Markierung entspricht der epikardialen Begrenzung, die rote Markierung entspricht der endokardialen Begrenzung und die gelben Punkte entsprechen den myokardialen Voxeln. Nach Rolf et al. (74).

In der vorliegenden Dissertation wurden 88 SSFP CINE CMR Sequenzen mittels Feature Tracking analysiert. Hierbei wurde dahingehend verblindet, dass während der

Datenerhebung dem Untersucher keine krankheitsrelevanten Informationen bezüglich der 88 Probanden vorlagen. Für die Analyse mittels CMR-FT wurde in der kurzen Achse („*short axis slice*“, SAX) eine apikale, eine mittventrikuläre und eine basale Schicht ausgewählt. In der langen Achse („*long axis slice*“, LAX) wurde jeweils eine Schicht im Vier-Kammer-Blick oder Drei-Kammer-Blick bestimmt. Die Bildsequenzen in der SAX und LAX lagen dabei in der gleichen Phasenanzahl vor. Die epikardialen und endokardialen Grenzen wurden am linken Ventrikel manuell eingezeichnet. Hierbei diente die Enddiastole - mit dem jeweils größten Abstand zwischen dem Endokard - als Referenzphase. Die Trabekel und Papillarmuskeln wurden ausgeklammert und zum Lumen des Herzens gerechnet. Zudem wurde die Mitralklappenebene gekennzeichnet. Danach wurde der *Tissue-Tracking*-Algorithmus angewendet. Die Software ermittelte hierbei die epikardialen und endokardialen Grenzen in allen Phasen des Herzzyklus, zeichnete sie ein und verfolgte die entsprechenden myokardialen Voxel (s. Abbildung 6).

Wie bereits beschrieben wurde das Muster des Myokards und die zuvor festgelegten anatomischen Feature hierbei in einer ersten Bildsequenz identifiziert und in einer zweiten Bildsequenzen wiedererkannt, die einige Augenblicke später aufgenommen wurde. So konnten die Verschiebungen der einzelnen myokardialen Segmente über den gesamten Herzzyklus erfasst und die Deformationsparameter wie Strain und Strain Rate errechnet werden. (9–11,118) Im Falle eines unzulänglichen Ergebnisses - erkennbar aufgrund offensichtlicher Abweichungen zwischen eingezeichneter Kontur und korrekter anatomischer Grenze des linken Ventrikels - wurden die eingezeichneten Konturen manuell korrigiert.

So wurde jeweils der Spitzenwert der Deformation (Peak-Strain) und die Spitzenwerte der systolischen und diastolischen Deformationsgeschwindigkeit (systolische und diastolische Peak-Strain-Rate) in radialer, longitudinaler und zirkumferenzieller Ausrichtung ermittelt. Hierbei wurden die radialen Parameter sowohl in der langen Achse als auch in der kurzen Achse bestimmt. Die zirkumferenziellen Parameter wurden anhand der kurzen Achse und die longitudinalen Parameter anhand der langen Achse erhoben.

2.4 Statistische Analyse

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware Stata (Version 11.2).

In einem ersten Schritt der Auswertung erfolgte eine Plausibilitätsüberprüfung der zuvor erhobenen Parameter. Die vorliegenden Daten wurden auf dem Intervallskalenniveau

gemessen. Zur Berechnung der Korrelation wurde der Pearsonsche Produkt-Moment-Korrelations-Koeffizient r verwendet. (135) Hierbei wurde die Korrelation der einzelnen Strain und Strain Rate Parameter untereinander und zur EF bestimmt. Die ermittelten Korrelationen waren hierbei jeweils mindestens mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.01$ signifikant. Somit sind die erhobenen Parameter als plausibel zu bewerten.

Es wurden die Mittelwerte des Strains und der systolischen und diastolischen Strain Rate in den Gruppen „NFHG“, „cLFLG“ und „pLFLG“ ermittelt. In einem weiteren Schritt der statistischen Analyse erfolgte die Auswertung der Daten mittels einfaktorieller Varianzanalyse („*analysis of variance*“, ANOVA), um die Unterschiede in diesen Gruppen auf Signifikanz zu testen.

Die einfaktorielle Varianzanalyse setzt eine Homogenität der Varianzen in den einzelnen Vergleichsgruppen voraus. (136) Um dies zu testen, wurde der Bartlett's Test auf Gleichheit der Varianzen angewandt.

Mit der einfaktoriellen Varianzanalyse kann lediglich geprüft werden, ob es im Gruppenvergleich zu signifikanten Unterschieden der Mittelwerte kommt. Die Post-hoc Analyse bietet eine Möglichkeit, auch bei einzelnen Vergleichspaaren die Mittelwertdifferenz auf Signifikanz zu testen. (135) Als Post-hoc Verfahren wurde der Scheffé Test genutzt.

Bei der Darstellung der Ergebnisse wird in Bezug auf das Signifikanzniveau folgende Übereinkunft verwendet:

$p > 0.05$ ($> 5\%$) ... nicht signifikant

$p > 0.01$ bis ≤ 0.05 ($> 1\%$ bis $\leq 5\%$) ... signifikant

$p > 0.001$ bis ≤ 0.01 ($> 0.1\%$ bis $\leq 1\%$) ... hoch signifikant

$p \leq 0.001$ ($\leq 0.1\%$) ... höchst signifikant

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Eine Übersicht der Baselinecharakteristika findet sich in Tabelle 3.

Von den 88 in die Studie eingeschlossenen Patienten gehörten 53 (60,20 %) zu der NFHG-Gruppe, 16 (18,20 %) zu der cLFLG-Gruppe und 19 (21,60 %) zu der pLFLG-Gruppe.

Tabelle 3: Patientencharakteristika

	NFHG	cLFLG	pLFLG	p-Wert
Alter	82 ± 6,30	80,30 ± 5,50	83,10 ± 3,30	0.4
Männliches Geschlecht	44 %	61 %	27 %	0.2
Vorerkrankungen				
-Hypertension	96 %	92 %	94 %	0.8
-Diabetes	39 %	23 %	27 %	0.4
-Vorhofflimmern	26 %	61 %	50 %	0.3
-koronare Herzkrankheit	67 %	69 %	61 %	0.9
Echokardiographische Basischarakteristika				
-Ejektionsfraktion (%)	58,70 ± 15,20	35,60 ± 12,70	63 ± 7,80	0.001
-Schlagvolumenindex (ml · m ⁻²)	40,70 ± 12,20	29,60 ± 8,80	33,10 ± 10,30	0.004
-Masse (g · m ⁻²)	130,30 ± 41,20	161,40 ± 38	141,80 ± 39,80	0.2
-Relative Wandstärke (cm)	0,60 ± 0,10	0,40 ± 0,09	0,50 ± 0,10	0.02

NFHG = Normal Flow, High-Gradient (n = 52), cLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (klassisch) (n = 13), pLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (paradox) (n = 18) und p-Wert der ANOVA

Das Alter, das Geschlecht und die Vorerkrankungen unterschieden sich nicht signifikant. Signifikante Unterschiede fanden sich dagegen bei der EF und dem Schlagvolumenindex. Definitionsgemäß wurden alle Patienten mit einer EF < 50 % zu der cLFLG-Gruppe gerechnet. Der Durchschnittswert war in dieser Gruppe mit 35,60 % ± 12,70 höchst signifikant gegenüber der NFHG-sAS mit 58,70 % ± 15,20 und der pLFLG-sAS mit 63 % ± 7,80 vermindert (p < 0.001). Der Schlagvolumenindex war bei Patienten mit einer

klassischen ($29,60 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2} \pm 8,80$) oder paradoxen LFLG-sAS ($33,10 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2} \pm 10,30$) hoch signifikant gegenüber den Patienten mit einer NFHG-sAS ($40,70 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2} \pm 12,20$) erniedrigt ($p < 0.01$).

Um die Geometrie des linken Ventrikels zu erfassen wurde die Masse des Herzens und die relative Wandstärke bestimmt. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede bei der relativen Wandstärke mit dem niedrigsten Wert in der cLFLG-Gruppe mit $0,40 \text{ cm} \pm 0,09$ und dem höchsten Wert in der NFHG-Gruppe mit $0,60 \text{ cm} \pm 0,10$ ($p < 0.05$).

3.2 Deformation

Zur besseren Anschaulichkeit werden bei der nachfolgenden graphischen Darstellung der Ergebnisse die Absolutwerte der zirkumferenziellen und longitudinalen Deformationsparameter verwendet. Definitionsgemäß erhält eine Verkürzung ein negatives Vorzeichen (s. Kapitel 1.2.2). Eine Reduktion der Verkürzung entspricht einer Erhöhung der Werte in zirkumferenzieller und longitudinaler Achse. Im Folgenden wird daher mit einer Verminderung der Deformationsparameter in longitudinaler und zirkumferenzieller Ausrichtung eine Absenkung der Absolutwerte dieser Parameter bezeichnet.

3.2.1 Globaler Strain

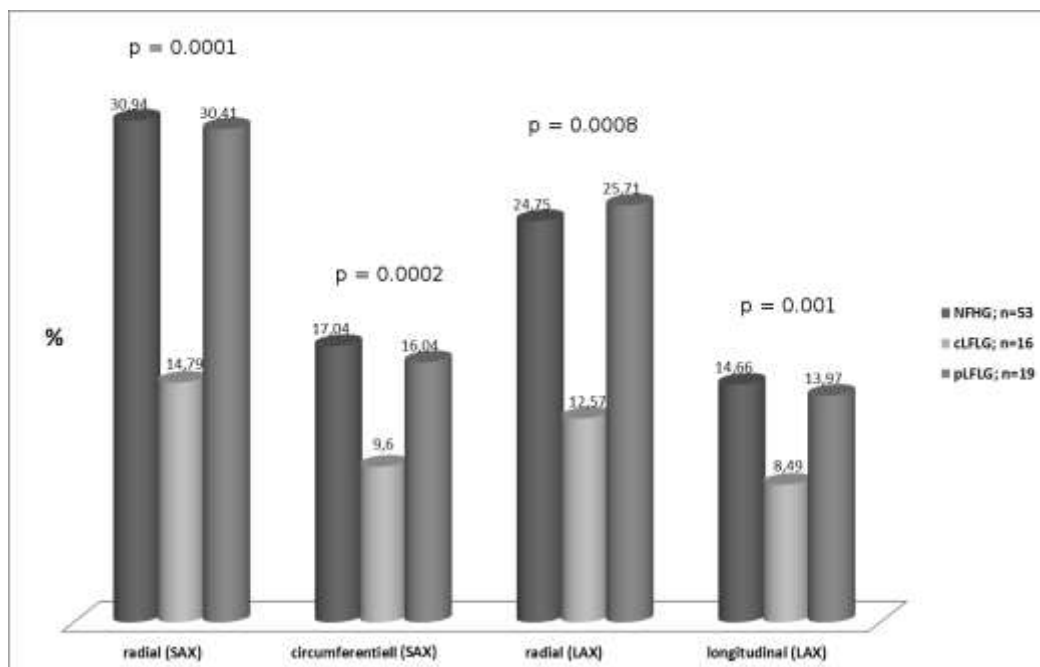
Der globale radiale Peak-Strain (SAX) ergab in der Gruppe der NFHG-sAS einen Mittelwert von 30,94 % mit einer Standardabweichung von $\pm 12,13$. Der Mittelwert in der cLFLG-Gruppe lag bei $14,79 \% \pm 7,15$ und in der pLFLG-Gruppe bei $30,41 \% \pm 15,72$. Die einfaktorielle Varianzanalyse zeigte einen höchst signifikanten Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit zu einer der drei wesentlichen sAS-Entitäten und dem radialen Strain-Wert (SAX), ($F(2,85) = 11.11$, $p = 0.0001$). Der Scheffé-Test lieferte folgende Ergebnisse: Die cLFLG-Gruppe unterschied sich anhand des globalen radialen Peak-Strain höchst signifikant von der NFHG-Gruppe ($p < 0.001$) und hoch signifikant der pLFLG-Gruppe ($p < 0.01$), während zwischen den Gruppen „NFHG“ und „pLFLG“ kein signifikanter Unterschied bestand ($p > 0.987$).

Beim globalen Peak-Strain (SAX) in zirkumferenzieller Ausrichtung ergaben sich folgende Ergebnisse: In der Gruppe der NFHG-sAS ergab sich ein Mittelwert von $-17,04 \% \pm 4,76$. Der Mittelwert in der cLFLG-Gruppe lag bei $-9,60 \% \pm 3,89$ und in der pLFLG-Gruppe bei $-16,04 \% \pm 9,46$. Die ANOVA ergab einen höchst signifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppenmittelwerten ($F(2,85) = 9.71$, $p = 0.0002$). Die Post- hoc-

Analyse zeigte, dass der zirkumferenzielle Peak-Strain in der cLFLG-Gruppe höchst signifikant niedriger war als in der NFHG-Gruppe ($p < 0.001$) und hoch signifikant niedriger als in der pLFLG-Gruppe ($p < 0.01$), während zwischen den Gruppen „NFHG“ und „pLFLG“ kein signifikanter Unterschied bestand ($p > 0.822$).

Für den globalen Peak-Strain in radialer Ausrichtung (LAX) ergab die einfaktorielle ANOVA ebenfalls einen höchst signifikanten Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit zu einer der drei wesentlichen SAS-Entitäten und dem radialen Strain-Wert (LAX) ($F(2,85) = 7.8$, $p = 0.0008$). Der Mittelwert des radialen Peak-Strains (LAX) betrug in der NFHG-Gruppe 24,75 % mit einer Standardabweichung von $\pm 12,16$. Bei den Patienten mit einer cLFLG-SAS lag er bei $12,57 \% \pm 4,5$ und in der pLFLG-Gruppe bei $25,71 \% \pm 13,13$. Die post-hoc-Analyse machte deutlich, dass sich die cLFLG-Gruppe hoch signifikant von den anderen beiden Gruppen unterschied ($p < 0.01$), während zwischen den Gruppen „NFHG“ und „pLFLG“ kein signifikanter Unterschied bestand ($p > 0.952$).

Abbildung 7: Globaler Peak-Strain



Mittelwerte des globalen Peak-Strains (radial, longitudinal, zirkumferenziell) für die schwere Aortenklappenstenose mit hohem und niedrigem Druckgradienten im Vergleich; mit Angabe des p-Wertes der ANOVA. Zur besseren Anschaulichkeit wurde jeweils der Absolutwert der Gruppenmittelwerte verwendet.

NFHG = Normal Flow, High-Gradient, cLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (klassisch), pLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (paradox), SAX = kurze Achse, LAX = lange Achse

Der globale longitudinale Peak-Strain (LAX) ergab in der Gruppe der NFHG-sAS einen Mittelwert von $-14,66 \% \pm 4,80$. Der Mittelwert in der cLFLG-Gruppe lag bei $-8,49 \% \pm 2,79$ und in der pLFLG-Gruppe bei $-13,97 \% \pm 8,79$. Auch diese Unterschiede zwischen den Gruppenmittelwerten waren hoch signifikant ($F(2,85) = 7.47$, $p = 0.001$). Hierbei unterschied sich der Mittelwert der cLFLG-Gruppe hoch signifikant von der NFHG-Gruppe ($p < 0.01$) und signifikant von der pLFLG-Gruppe ($p < 0.05$). Zwischen den zuletzt genannten Gruppen bestand allerdings kein signifikanter Unterschied ($p < 0.902$).

Die Ergebnisse der Strain-Analyse sind in Abbildung 7 und Tabelle 4 mit den jeweiligen Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten der ANOVA zusammenfassend dargestellt.

3.2.2 Globale Strain-Rate (systolisch)

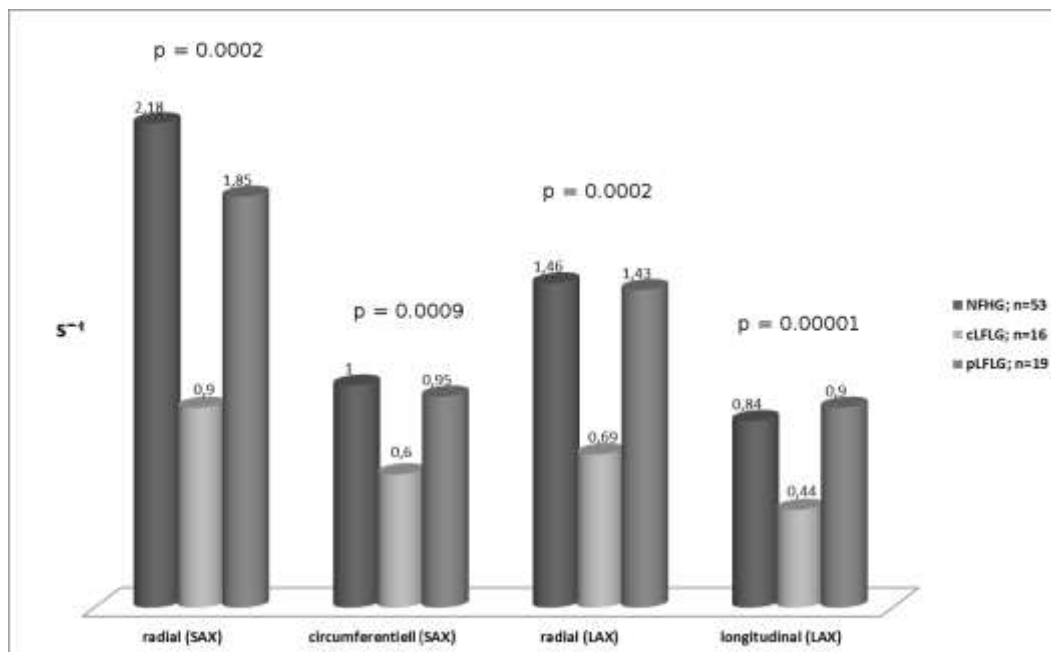
Die globale systolische radiale Peak-Strain-Rate (SAX) ergab in der Gruppe der NFHG-sAS einen Mittelwert von $2,18 \text{ s}^{-1}$ mit einer Standardabweichung $\pm 1,13$. Der Mittelwert in der cLFLG-Gruppe lag bei $0,90 \text{ s}^{-1} \pm 0,38$ und in der pLFLG-Gruppe bei $1,85 \text{ s}^{-1} \pm 1,11$. Die ANOVA zeigte einen höchst signifikanten Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit zu einer der drei sAS-Entitäten und der systolischen radialen Strain Rate (SAX), ($F(2,85) = 9.46$, $p = 0.0002$). Der Scheffé-Test lieferte folgende Ergebnisse: Die cLFLG-Gruppe unterschied sich höchst signifikant von der NFHG-Gruppe ($p < 0.0001$) und signifikant von der pLFLG-Gruppe ($p < 0.05$), während zwischen den Gruppen „NFHG“ und „pLFLG“ kein signifikanter Unterschied bestand ($p > 0.491$).

Bei der globalen systolischen zirkumferenziellen Peak-Strain-Rate (SAX) konnten ebenfalls systematische Verschiedenheiten festgestellt werden. Hier ergab sich bei der Gruppe der NFHG-sAS ein Mittelwert von $-1,00 \text{ s}^{-1} \pm 0,29$. Der Mittelwert in der cLFLG-Gruppe lag bei $-0,60 \text{ s}^{-1} \pm 0,18$ und in der pLFLG-Gruppe bei $-0,95 \text{ s}^{-1} \pm 0,58$. Die ANOVA ergab, dass ein höchst signifikanter Unterschied zwischen den Gruppenmittelwerten bestand ($F(2,85) = 7.67$, $p = 0.0009$). Die post-hoc-Analyse zeigte, dass sich die cLFLG-Gruppe hoch signifikant von der NFHG-Gruppe ($p < 0.01$) und signifikant von der pLFLG-Gruppe ($p < 0.05$) unterschied, während zwischen den Gruppen mit einer NFHG-sAS und einer pLFLG-sAS kein signifikanter Unterschied bestand ($p > 0.878$).

Auch bei der globalen systolischen radialen Peak-Strain-Rate (LAX) ergab die einfaktorielle ANOVA einen höchst signifikanten Unterschied zwischen den Gruppenmittel-

werten ($F(2,85) = 9.3$, $p = 0.0002$). Der Mittelwert betrug in der NFHG-Gruppe $1,46 \text{ s}^{-1}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 0,69$. Bei den Patienten mit einer cLFLG-sAS lag er bei $0,69 \text{ s}^{-1} \pm 0,22$ und in der pLFLG-Gruppe bei $1,43 \text{ s}^{-1} \pm 0,71$. Die post-hoc-Analyse machte deutlich, dass die Peak-Strain-Rate der cLFLG-Gruppe höchst signifikant geringer war als die Peak-Strain-Rate der NFHG-Gruppe ($p < 0.001$) und hoch signifikant geringer als in der pLFLG-Gruppe ($p < 0.01$), während zwischen den beiden zuletzt genannten Gruppen kein signifikanter Unterschied bestand ($p > 0.982$)

Abbildung 8: Globale systolische Peak-Strain-Rate



Mittelwerte der globalen systolischen Peak-Strain-Rate (radial, longitudinal, zirkumferenziell) für die schwere Aortenklappenstenose mit hohem und niedrigem Druckgradienten im Vergleich; mit Angabe des p-Wertes der ANOVA. Zur besseren Anschaulichkeit wurde jeweils der Absolutwert der Gruppenmittelwerte verwendet.

NFHG = Normal Flow, High-Gradient, cLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (klassisch), pLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (paradox), SAX = kurze Achse, LAX = lange Achse

Die globale systolische longitudinale Peak-Strain-Rate (LAX) ergab in der Gruppe der NFHG-sAS einen Mittelwert von $-0,84 \text{ s}^{-1} \pm 0,29$. Der Mittelwert in der cLFLG-Gruppe lag bei $-0,44 \text{ s}^{-1} \pm 0,30$ und in der pLFLG-Gruppe bei $-0,90 \text{ s}^{-1} \pm 0,14$. Auch diese Unterschiede zwischen den Gruppenmittelwerten waren höchst signifikant ($F(2,85) = 15.56$, $p = 0.00001$). Hierbei unterschied sich in der post-hoc Analyse der Mittelwert der cLFLG-Gruppe höchst signifikant von den beiden anderen Gruppen ($p < 0.0001$), während sich zwischen diesen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zeigte ($p > 0.702$).

Die Ergebnisse der Strain-Rate-Analyse (systolisch) sind in Abbildung 8 und Tabelle 5

mit den jeweiligen Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten der ANOVA zusammenfassend dargestellt.

3.2.3 Globale Strain-Rate (diastolisch)

Die globale diastolische radiale Peak-Strain-Rate (SAX) ergab in der Gruppe der NFHG-sAS einen Mittelwert von $-1,86 \text{ s}^{-1} \pm 0,99$. Der Mittelwert in der cLFLG-Gruppe lag bei $-0,80 \text{ s}^{-1} \pm 0,62$ und bei der pLFLG-Gruppe bei $-2,54 \text{ s}^{-1} \pm 1,10$. Die ANOVA zeigte einen höchst signifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppenmittelwerten (SAX), ($F(2,85) = 14.55$, $p = 0.00001$). Anhand des Scheffé-Testes unterschieden sich alle Gruppenmittelwerte signifikant voneinander. Die diastolische radiale Peak-Strain-Rate (SAX) der cLFLG-Gruppe war hierbei hoch signifikant geringer als die der NFHG- Gruppe ($p < 0.01$), während die Strain-Rate der pLFLG-Gruppe signifikant größer war als die der NFHG-Gruppe ($p < 0.05$). Die cLFLG-Gruppe und pLFLG-Gruppe unterschieden sich ebenfalls höchst signifikant ($p < 0.001$).

Die ANOVA zeigte auch für die globale diastolische zirkumferenzielle Peak-Strain-Rate (SAX), dass ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppenmittelwerten bestand ($F(2,85) = 6.11$, $p = 0.003$). Hierbei ergab sich in der Gruppe der NFHG-sAS ein Mittelwert von $0,81 \text{ s}^{-1} \pm 0,58$. Der Mittelwert in der cLFLG-Gruppe lag bei $0,62 \text{ s}^{-1} \pm 0,29$ und in der pLFLG-Gruppe bei $1,20 \text{ s}^{-1} \pm 0,44$. Die post-hoc-Analyse zeigte, dass die diastolische zirkumferenzielle Peak-Strain-Rate (SAX) der pLFLG-Gruppe signifikant höher war als die der NFHG-Gruppe ($p < 0.05$) und hoch signifikant höher war als die der cLFLG-Gruppe ($p < 0.01$). Auch wenn hier ebenfalls der Gruppenmittelwert bei der cLFLG-sAS am niedrigsten war, fand sich kein signifikanter Unterschied gegenüber der NFHG-Gruppe ($p > 0.432$).

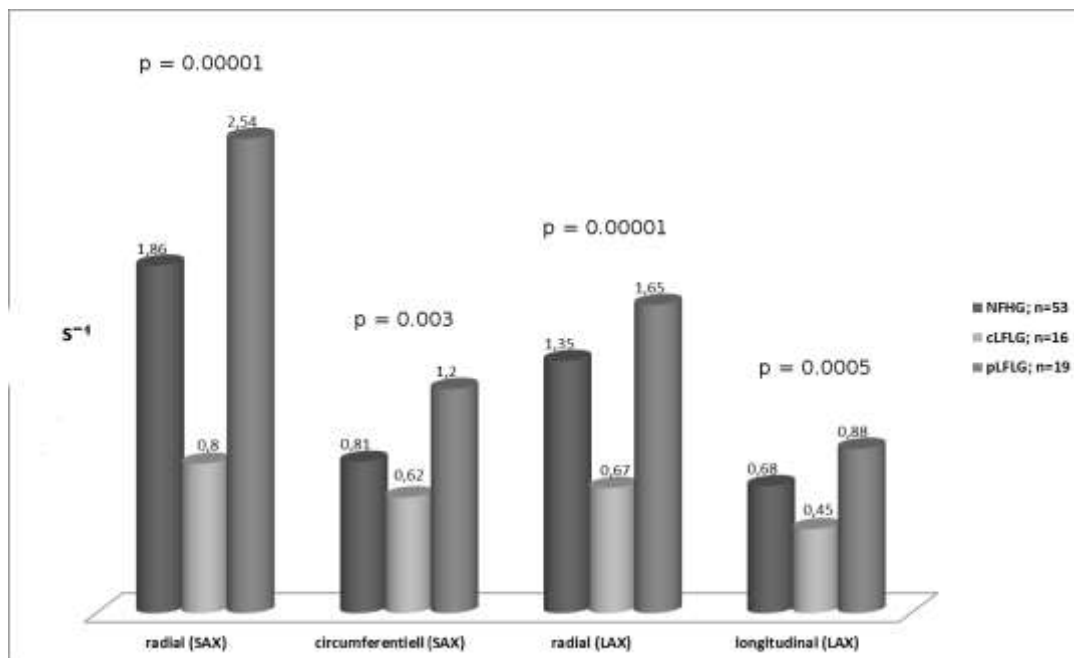
Der Mittelwert der globalen diastolischen radialen Peak-Strain-Rate (LAX) betrug in der NFHG-Gruppe $-1,35 \text{ s}^{-1}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 0,62$. Bei den Patienten mit einer cLFLG-AS lag er bei $-0,67 \text{ s}^{-1} \pm 0,37$ und bei der pLFLG-Gruppe bei $-1,65 \text{ s}^{-1} \pm 0,70$. Die einfaktorielle ANOVA bestätigte einen höchst signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der diastolischen radialen Strain-Rate (LAX) bei den drei AS-Entitäten, ($F(2,85) = 12.5$, $p = 0.00001$). Die post-hoc-Analyse ergab, dass sich die cLFLG-Gruppe hoch signifikant von der NFHG-Gruppe ($p < 0.01$) und höchst signifikant von der pLFLG-Gruppe ($p < 0.001$) unterschied. Die diastolische radiale Peak-Strain-Rate der pLFLG-Gruppe war auch hier am höchsten, sie unterschied sich jedoch nicht signifikant

zur diastolischen radialen Peak-Strain-Rate der NFHG-Gruppen ($p > 0.19$).

Auch bei der globalen diastolischen longitudinale Peak-Strain-Rate (LAX) fanden sich höchst signifikante Unterschiede zwischen den Gruppenmittelwerten ($F(2,85) = 8.46$, $p = 0.0005$). Hierbei ergab sich in der Gruppe der NFHG-sAS ein Mittelwert von $0,68 \text{ s}^{-1} \pm 0,26$. Der Mittelwert in der cLFLG-sAS-Gruppe lag bei $0,45 \text{ s}^{-1} \pm 0,35$ und bei der pLFLG-sAS-Gruppe bei $0,88 \text{ s}^{-1} \pm 0,37$. Anhand der post-hoc-Analyse konnten signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppenmittelwerten gefunden werden: Die diastolische longitudinale Peak-Strain-Rate (LAX) der cLFLG-Gruppe war signifikant niedriger ($p < 0.05$) und die der pLFLG-Gruppe war signifikant höher ($p < 0.05$) als die diastolische longitudinale Peak-Strain-Rate (LAX) der NFHG-Gruppe. Auch die cLFLG-Gruppe und die pLFLG-Gruppe unterschieden sich höchst signifikant ($p < 0.0001$).

Die Ergebnisse der Strain-Rate-Analyse (diastolisch) sind in Abbildung 9 und Tabelle 6 mit den jeweiligen Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten der ANOVA zusammenfassend dargestellt.

Abbildung 9: Globale diastolische Peak-Strain-Rate



Mittelwerte der globalen diastolischen Peak-Strain-Rate (radial, longitudinal, zirkumferenziell) für die schwere Aortenklappenstenose mit hohem und niedrigem Druckgradienten im Vergleich; mit Angabe des p-Wertes der ANOVA. Zur besseren Anschaulichkeit wurde jeweils der Absolutwert der Gruppenmittelwerte verwendet.

NFHG = Normal Flow, High-Gradient, cLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (klassisch), pLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (paradox), SAX = kurze Achse, LAX = lange Achse

Tabelle 4: Globaler Peak-Strain

	NFHG		cLFLG		pLFLG		p-Wert
	Mean	Std. Dev.	Mean	Std. Dev.	Mean	Std. Dev.	
radial (SAX)	30,94	12,13	14,79	7,15	30,41	15,72	0.0001
zirkumferenziell (SAX)	-17,04	4,76	-9,60	3,89	-16,04	9,46	0.0002
radial (LAX)	24,75	12,16	12,57	4,50	25,71	13,13	0.0008
longitudinal (LAX)	-14,66	4,80	-8,49	2,79	-13,97	8,79	0.001

Mittelwert (Mean), Standardabweichung (Std. Dev.) und p-Wert der ANOVA; NFHG = Normal Flow, High-Gradient, cLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (klassisch), pLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (paradox), SAX = kurze Achse, LAX = lange Achse

Tabelle 5: Globale systolische Peak-Strain-Rate

	NFHG		cLFLG		pLFLG		p-Wert
	Mean	Std. Dev.	Mean	Std. Dev.	Mean	Std. Dev.	
radial (SAX)	2,18	1,13	0,90	0,38	1,85	1,11	0.0002
zirkumferenziell (SAX)	-1,00	0,29	-0,60	0,18	-0,95	0,58	0.0009
radial (LAX)	1,46	0,69	0,69	0,22	1,43	0,71	0.0002
longitudinal (LAX)	-0,84	0,29	-0,44	0,30	-0,90	0,14	0.00001

Mittelwert (Mean), Standardabweichung (Std. Dev.) und p-Wert der ANOVA; NFHG = Normal Flow, High-Gradient, cLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (klassisch), pLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (paradox), SAX = kurze Achse, LAX = lange Achse

Tabelle 6: Globale diastolische Peak-Strain-Rate

	NFHG		cLFLG		pLFLG		p-Wert
	<i>Mean</i>	<i>Std. Dev.</i>	<i>Mean</i>	<i>Std. Dev.</i>	<i>Mean</i>	<i>Std. Dev.</i>	
radial (SAX)	-1,86	0,99	-0,8	0,62	-2,54	1,10	0.00001
zirkumferenziell (SAX)	0,81	0,58	0,62	0,29	1,20	0,44	0.003
radial (LAX)	-1,35	0,62	-0,67	0,37	-1,65	0,70	0.00001
longitudinal (LAX)	0,68	0,26	0,45	0,35	0,88	0,37	0.0005

Mittelwert (Mean), Standardabweichung (Std. Dev.) und p-Wert der ANOVA; NFHG = Normal Flow, High-Gradient, cLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (klassisch), pLFLG = Low-Flow, Low-Gradient (paradox), SAX = kurze Achse, LAX = lange Achse

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob sich die drei Subentitäten der sAS anhand von Deformationsparameter aufgrund ihres unterschiedlichen Remodelings unterscheiden lassen. Hierbei wurde der Strain und die Strain Rate mit Hilfe des CMR-FT bestimmt und zwischen NFHG-sAS, cLFLG-sAS und pLFLG-sAS differenziert.

Als wesentliche Ergebnisse fanden sich im Gruppenvergleich eine signifikante Erniedrigung der Deformationsparameter bei der cLFLG-sAS und eine signifikante Erhöhung der spätdiastolischen Strain Rate bei der pLFLG-sAS. Im Folgenden werden diese Ergebnisse unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes diskutiert.

4.1 Strain und Strain Rate

Bei der Interpretation der Deformationsparameter, die mittels CMR-FT erhoben werden, sollte beachtet werden, dass es derzeit noch keine einheitlichen Normwerte gibt. Eine Erhöhung bzw. Erniedrigung der in dieser Studie ermittelten Messwerte bezieht sich daher auf den Vergleich mit den Messwerten früherer Studien, die im Rahmen unterschiedlicher Fragestellungen Deformationsparameter von gesunden Probanden erhoben haben. Vo et al. (137) wertete in einer Metaanalyse die Daten von 18 solcher Studien mit insgesamt 659 gesunden Probanden aus. Der longitudinale und der zirkumferenzielle Strain zeigten in dieser Metaanalyse insgesamt einheitliche und robuste Messergebnisse. Dabei lag der Mittelwert für den longitudinalen Strain bei $-20,1 \% \pm 0,8$ und der Mittelwert für den zirkumferenziellen Strain bei $-23,0 \% \pm 1,3$. Im Vergleich zu den von Vo et al. ermittelten Werten und den entsprechenden Standardabweichungen ließen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit folgendermaßen interpretieren: In der NFHG-Gruppe und der pLFLG-Gruppe war der longitudinale Strain mit $-14,66 \% \pm 4,80$ und $-13,97 \% \pm 8,79$ sowie der zirkumferenzielle Strain mit $-17,04 \% \pm 4,75$ und $-16,04 \% \pm 9,46$ lediglich moderat vermindert. Die cLFLG-sAS zeigte dagegen sowohl in longitudinaler als auch in zirkumferenzieller Ausrichtung eine stärkere Verminderung des Strains ($-8,49 \% \pm 2,79$ und $-9,60 \% \pm 3,89$). Im Gegensatz zum longitudinalen und zirkumferenziellen Strain zeigten die Messwerte für den radialen Strain in den bisherigen Studien die größten Schwankungen mit einer geringen Reproduzierbarkeit. (137,138) Vo et al. (137) ermittelten einen Mittelwert von $34,1 \% \pm 5,6$ für den radialen Strain (SAX). Im Vergleich dazu war der in dieser Dissertation erhobene Mittelwert des radialen Strains (SAX) bei der cLFLG-sAS mit $14,79 \pm 7,15$ deutlich erniedrigt, während die Mittelwerte

des radialen Strains (SAX) bei der NFHG-sAS und bei der pLFLG-sAS mit $30,94 \% \pm 12,13$ und $30,41 \% \pm 15,72$ an der unteren Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls lagen.

Bezüglich der Normwerte für die Strain Rate liegen noch wenige Studien vor. Taylor et al. untersuchten die Strain Rate bei gesunden Probanden und lieferten somit die ersten Orientierungswerte mittels CMR-FT. (139)

Es lässt sich also festhalten, dass ein Vergleich der in dieser Studie ermittelten Ergebnisse mit empirisch gesicherten Normwerten aufgrund der mangelnden Studienlage nur eingeschränkt möglich ist. Allerdings lassen sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen eindeutig feststellen. Zusammenfassend ergeben sich folgende wesentliche Ergebnisse:

- (a) Bei der cLFLG-sAS zeigte sich eine starke Reduktion der Deformationsparameter. Hierbei waren die globalen Strain und Strain Rate Parameter in longitudinaler, zirkumferenzieller und radialer Ausrichtung signifikant gegenüber den anderen Gruppen vermindert.
- (b) Bei der NFHG-sAS und pLFLG-sAS zeigte sich im Gegensatz dazu lediglich eine moderate Erniedrigung der Deformationsparameter. Zwischen diesen beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied.
- (c) Als charakteristische Eigenschaft der pLFLG-sAS zeigte sich eine erhöhte diastolische Strain Rate, die eine Abgrenzung zu den beiden anderen Entitäten vermuten lässt.

In der vorliegenden Stichprobe litten die meisten Patienten an einer NFHG-sAS (60,20 %, n = 53). Dagegen betrug der Anteil der cLFLG-sAS lediglich 18,20 % (n = 16) und der pLFLG-sAS 21,60 % (n = 19). Diese Häufigkeitsverteilung entspricht der Prävalenz, die auch in anderen Studien gefunden werden konnte. (140,141) Auch die Geschlechtsverteilung mit dem höchsten Männeranteil in der cLFLG-Gruppe (61 %) und dem höchsten Frauenanteil in der pLFLG-Gruppe (73 %) stimmt mit den gängigen Beobachtungen überein. (6,43,52,140)

zu (a)

Die cLFLG-sAS zeichnet sich definitionsgemäß durch eine erniedrigte EF < 50 % aus. Zudem zeigte die cLFLG-sAS in der vorliegenden Arbeit neben der geringsten EF mit durchschnittlich $35,60 \% \pm 12,70$ eine starke, signifikante Reduktion der Deformationsparameter gegenüber den anderen beiden Gruppen (s. Abbildungen 7,8 und 9; Tabellen 4,5 und 6). Die erniedrigte EF - als klassischer Surrogatparameter der systolischen Funktion - und die deutlich erniedrigten Deformationsparameter sprechen gemeinsam für eine schwere systolische Dysfunktion bei der cLFLG-sAS. Alle Myokardschichten scheinen von dieser Funktionsstörung betroffen zu sein: Subendokardial verlaufen die Myokardfasern vorwiegend longitudinal. Ihre kontraktile Funktion wird durch den longitudinalen Strain repräsentiert, während die myokardialen Fasern in der Mittelschicht in erster Linie zirkumferenziell angeordnet und durch den zirkumferenziellen Strain erfasst werden. Beide Fasertypen bedingen den radialen Strain (s. Abbildung 2 und 3). (12,99–102,106) Die deutliche Reduktion der longitudinalen, radialen und zirkumferenziellen Funktion bei der cLFLG-sAS kann folglich als transmurale Schädigung der Myokardfasern interpretiert werden.

Eine deutliche Verminderung der Deformationsparameter wurde bei der cLFLG-sAS bereits mehrfach nachgewiesen. (48,131) Eine aktuelle Studie von Herrmann et al. (44) beobachtete die Entwicklung der Deformationsparameter über die Zeit und zeigte deutlich, dass es bei der cLFLG-sAS im Verlauf zu einem stärkeren Absinken des globalen Strains kommt als bei der pLFLG-sAS ($7,70 \% \pm 2,50$ vs $13,50 \% \pm 2,9$ in pLFLG, $p < 0.001$). Dies entspricht den Ergebnissen dieser Dissertation und erlaubt eine mögliche Unterscheidung der cLFLG-sAS von der pLFLG-sAS: Bei der cLFLG-sAS steht pathophysiologisch der systolische Funktionsverlust im Vordergrund.

zu (b)

Die NFHG-sAS und die pLFLG-sAS zeichnen sich definitionsgemäß durch eine normwertige EF > 50 % aus, was auf den ersten Blick ein gesundes Myokard mit regelrechter systolischer Funktion vermuten lässt. Dennoch ließen sich in beiden Gruppen pathologische Veränderungen beim globalen Strain und der systolischen Strain Rate nachweisen, wenngleich diese auch nicht so stark ausgeprägt waren wie bei der cLFLG-sAS (s. Abbildungen 7 und 8; Tabellen 4 und 5).

Da insbesondere der longitudinale Strain zunehmend an Bedeutung in der kardialen

Diagnostik gewinnt und sich eine Großzahl der aktuellen Studien auf diesen Parameter beziehen, sollte er in diesem Zusammenhang in besonderem Maße beachtet werden. Der longitudinale Strain erfasst in erster Linie die Funktion der subendokardialen Herzfasern (s. oben). Bei einer AS kommt es durch die erhöhte Nachlast und den daraus resultierenden gesteigerten Wandstress mit linksventrikulärer Hypertrophie zunächst zu einer Schädigung dieser Fasern. Die subendokardialen Fasern, die von den Koronargefäßen und deren Blutkapillaren am weitesten entfernt liegen, werden aufgrund der mangelhaften Verteilung des Blutes als erstes unterversorgt und sind daher am anfälligsten für eine Ischämie bzw. Fibrose. (12,142–144) Daher ist der longitudinale Strain ein sehr sensitiver Marker für eine beginnende myokardiale Schädigung. Dies wurde als erstes von Dumesnil et al. (145) mittels M-Mode-Analyse demonstriert: Obwohl die EF, die von der radialen Kontraktion und somit sowohl von den longitudinalen als auch im hohem Maße von den zirkumferenziellen Fasern abhängt, noch erhalten war, konnte eine signifikante Erniedrigung der longitudinalen Kontraktion bei Patienten mit einer AS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Weitere Studien in den folgenden Jahren, die TDI und STE zur Datenerhebung nutzten, bestätigten die von Dumesnil et al. aufgestellte Hypothese der zeitlich versetzten Schädigung der unterschiedlichen Kontraktionskomponenten, indem sie zeigten, dass die erhöhte Nachlast durch die AS zunächst die longitudinalen Kontraktion beeinflusst, bevor die Patienten durch eine erniedrigte EF auffällig werden. (146–149) Dies entspricht der Beobachtung dieser Arbeit: Die NFHG-sAS und die pLFLG-sAS zeigten bereits Auffälligkeiten bei der Messung des longitudinalen Strains. Er war mit $-14,66 \% \pm 4,80$ und $-13,97 \% \pm 8,79$ vermindert und weist somit auf einen beginnenden Funktionsverlust der longitudinalen Fasern hin. Anhand der EF war diese beginnende Funktionsstörung nicht ersichtlich. In beiden Gruppen war sie mit $58,70 \% \pm 15,20$ und $63 \% \pm 7,80$ normwertig. Hierbei ist zu bedenken, dass die EF bei Patienten mit einer konzentrischen Hypertrophie nur bedingt aussagekräftig ist. Die erhöhte Wanddicke resultiert in einer größeren endokardialen Verlagerung nach innen während der Kontraktion. Dies hat erhöhte Messergebnisse für die EF zur Folge. (54–56) In der Regel liegt bei einer AS aufgrund der erhöhten Nachlast eine konzentrische Hypertrophie vor. So auch in der vorliegenden Arbeit, bei der sich die NFHG-Gruppe und die pLFLG-Gruppe durch eine konzentrische Hypertrophie auszeichneten (s. Kapitel 4.2). In Studien konnte gezeigt werden, dass der longitudinale Strain im Gegensatz dazu zur Einschätzung der systolischen Funktion bei Patienten mit einer konzentrischen Hypertrophie geeignet ist: Während die EF bei Patienten, die an einer AS litten, keine Unterschiede bei

verschiedenartiger linksventrikulärer Geometrie zeigte, war der longitudinale Strain bei Patienten mit einer konzentrischen Hypertrophie wesentlich reduziert. (150,151)

Eine Reduktion der longitudinalen Kontraktion hat klinische Relevanz und es ist daher lohnenswert, diese zu untersuchen. In zahlreichen Studien der letzten Jahre konnte nachgewiesen werden, dass eine Erniedrigung des longitudinalen Strains bei Patienten mit einer AS sowohl mit der Fibrosierung des Ventrikelmyokards (48,127,128), dem Auftreten von Symptomen (146,147,152,153), einem geringeren Benefit nach einer operativen Therapie (127,154) und einer erhöhten Sterblichkeitsrate korreliert. (131,149,155) Zudem konnte in mehreren Studien eine Normalisierung der Deformationsparameter nach einem AKE nachgewiesen werden (156–159), was auf einen teilweise reversiblen Prozess der myokardialen Schädigungen, die anhand der Deformationsparameter gemessen werden können, hinweist. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass die EF in den Leitlinien den entscheidenden Parameter zur Einschätzung der systolischen Funktion darstellt und zu einer Klasse-I-Indikation für einen AKE bei erhöhten Druckgradienten führt, während der longitudinale Strain nur eine untergeordnete Rolle spielt. (1,2) Die geringe Beachtung des longitudinalen Strains sollte jedoch in Anbetracht der hier geschilderten Ergebnisse überdacht werden.

Ziel dieser Studie war es, die Pathogenese und das Remodeling der pLFLG-sAS anhand von markanten Auffälligkeiten ihrer Deformationsparameter besser zu verstehen und von den beiden anderen Entitäten abzugrenzen. In der vorliegenden Studie fanden sich jedoch bezüglich des globalen Strains und der systolischen Strain Rate keine signifikanten Unterschiede zwischen der NFHG-sAS und der pLFLG-sAS. Dies entspricht weitestgehend den Beobachtungen anderer Studien, die die Deformationsparameter zwischen der NFHG-sAS und der pLFLG-sAS anhand von TDI und STE untersuchten. Adda et al. (160) ermittelten für die NFHG-sAS einen globalen longitudinalen Strain von $-16,50 \% \pm 3,40$ und für die pLFLG-sAS von $-15,50 \% \pm 4,10$. In einer Studie von Sato et al. (161) ergab sich für die NFHG-sAS ein longitudinaler Strain von $-17,70 \% \pm 3,30$ und für die pLFLG-sAS von $-19,0 \% \pm 3,90$. In beiden Fällen kommt es – wie auch in der vorliegenden Arbeit mit $-14,66 \% \pm 4,80$ bei der NFHG-sAS und $-13,97 \% \pm 8,79$ bei der pLFLG-sAS - zu deutlichen Überschneidungen der jeweiligen 95 % -Konfidenzintervalle, ohne dass signifikante Unterschiede gefunden werden konnten.

Lancellotti et al. (69) zeigte dagegen eine signifikante Erniedrigung des longitudinalen, zirkumferenziellen und radialen Strains bei der pLFLG-sAS im Vergleich zu der NFHG-

sAS ($p < 0.001$). Trotz fehlender signifikanter Unterschiede fiel bei näherer Betrachtung der hier vorliegenden Ergebnisse ein vergleichbarer Trend auf: Bei der pLFLG-sAS waren in der Regel ebenfalls die entsprechenden Parameter niedriger als bei der NFHG-sAS.

Unter Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung kann davon ausgegangen werden, dass dieser Trend in der vorliegenden Studie ausgeprägter ist als auf den ersten Blick ersichtlich. In einigen Studien finden sich erste Hinweise, dass die longitudinale Deformation bei Frauen in höherem Maße ausgeprägt ist als bei Männern. Somit ergeben sich bei weiblichen Probanden negativere Werte für den longitudinalen Strain. (139,162,163) Es fanden sich zwar keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen den Gruppen, die pLFLG-Gruppe wies jedoch mit 73 % den größten Frauenanteil auf. Eine Adjustierung bezüglich des Geschlechts wurde nicht vorgenommen. Trotz nicht signifikanter Unterschiede für den longitudinalen Strain zwischen der NFHG-sAS und der pLFLG-sAS kann jedoch ein stärkerer Verlust der longitudinalen Funktion bei der pLFLG-sAS angenommen werden.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage sowohl bei der NFHG-sAS als auch bei der pLFLG-sAS für einen nachweisbaren Verlust der Kontraktilität, der zwar in der Gegenüberstellung mit der cLFLG-sAS lediglich moderat, anhand der EF aber noch nicht ersichtlich war.

zu (c)

Bei der pLFLG-sAS fand sich als markante Eigenschaft, die bei den beiden anderen Gruppen nicht vorlag, eine signifikante Erhöhung der diastolischen Strain Rate (s. Abbildung 9 und Tabelle 6). Klassischerweise zeichnet sich der Kurvenverlauf der Strain Rate durch drei Spitzenwerte aus. In der Systole tritt ein Peak auf und in der Diastole je ein früh- und ein spätdiastolischer Peak (s. Abbildung 4). (9,108) Die sichere Abgrenzung des früh- und spätsystolischen Peaks war jedoch bei den entsprechenden Patienten nicht immer eindeutig möglich. Dennoch war zu beobachten, dass die signifikant erhöhte diastolische Strain Rate bei den Patienten mit pLFLG-sAS in der späten Diastole auftrat.

Es gibt einige Studien, die sich mit der Einschätzung der diastolischen Funktion mittels STE beschäftigen. Das Verhältnis von der E-Welle zur frühen diastolischen Strain Rate wurde als Marker für einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck vorgeschlagen (164–170) und der linksatriale Strain als Parameter für eine diastolische Herzinsuffizienz untersucht. (170–172) Das Tagging erscheint ebenfalls nützlich in der nichtinvasiven

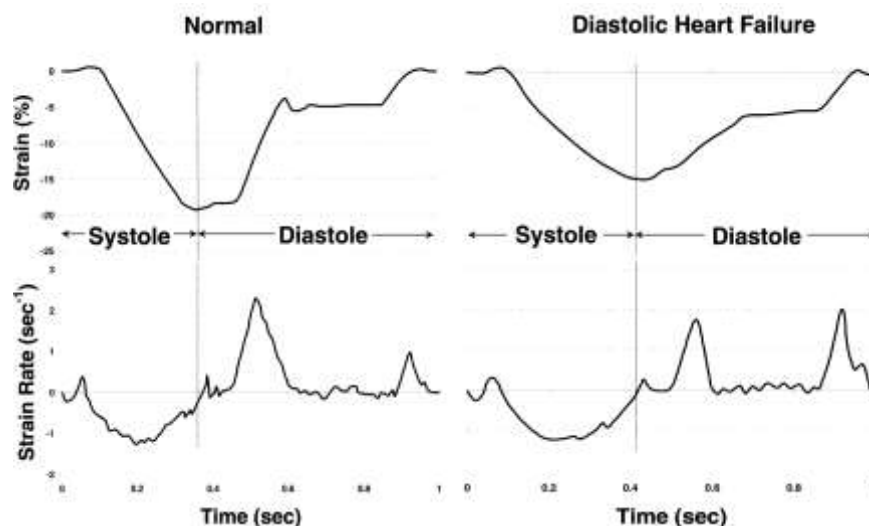
Beurteilung der diastolischen Funktion. Eine verminderte frühe diastolische Strain Rate wurde bei Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion trotz erhaltender EF gefunden. (173)

Studien bezüglich der Einschätzung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels mittels CMR-FT gibt es bisher jedoch kaum. Eine Studie, die Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (heart failure with preserved EF = HFpEF) untersuchte, kam dennoch zu vergleichbaren Ergebnissen wie die vorliegende Studie: Bei den entsprechenden Patienten konnte mittels CMR-FT eine deutliche Erhöhung der spätdiastolischen longitudinalen und zirkumferentiellen Strain Rate gegenüber einer gesunden Kontrollgruppen gezeigt werden. (174) Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikant erhöhte spätdiastolische Strain Rate. Es scheint folglich ein vergleichbares Schädigungsmuster des Myokards bei der pLFLG-sAS und der HFpEF vorzuliegen. Bei beiden ist die Geschwindigkeit der Deformation in der späten Diastole erhöht. Dies könnte anhand eines erhöhten Blutflusses in der späten Diastole erklärt werden. Unter physiologischen Bedingungen fließt der größte Anteil des Blutes in der frühen Diastole in den Ventrikel. Durch die ventrikuläre Relaxation entsteht ein Sog-Effekt, der zum Blutfluss entlang des transmitralen Druckgradienten führt (passive Füllung). In der späten Diastole erfolgt die Füllung durch die Kontraktion des linken Vorhofs (aktive Füllung). Eine diastolische Dysfunktion mit versteiften Ventrikel beeinträchtigt die frühe passive Füllung. Kompensatorisch ist der Anteil des Blutes, der während der atrialen Kontraktion in den Ventrikel fließt, erhöht. (175) Die Vermutung liegt nahe, dass sich eine solche Veränderung des Blutflusses auch in einer Veränderung der Deformationsgeschwindigkeit i.e. Strain Rate widerspiegeln lässt. Dies würde sich in einem verminderten Wert der früh- und /oder einem erhöhten Wert der spätdiastolischen Strain Rate, ähnlich der Untersuchung des Mitraleinflusses (A- und E-Welle) bzw. der Untersuchung der Mitralanulusgeschwindigkeit (E'- und A'-Welle), äußern (s. Abbildung 10). (176)

Hachicha et al. (6) vermuteten bereits 2007 eine diastolische Funktionsstörung bei der pLFLG-sAS (s. Kapitel 1.1.5): Die pLFLG-sAS zeichnet sich demnach durch einen stark hypertrophierten Ventrikel mit einem kleinen Cavum aus, der nur ein geringes Schlagvolumen produzieren kann. Das verminderte Schlagvolumen ist folglich bedingt durch ein Defizit während der Füllungsphase aufgrund des zu kleinen Ventrikel-Cavums und wird nicht hervorgerufen durch einen unzureichenden Auswurf während der Systole (s. Abbildung 1). Weitere Studien konnten ebenfalls Hinweise dafür finden, dass die

Pathophysiologie der pLFLG-sAS vorwiegend eine diastolische Funktionsstörung ist: Dahl et al. (46) konnten zeigen, dass sich Patienten mit einer pLFLG-sAS durch eine verkürzte Dezelerationszeit auszeichneten. In der bereits erwähnten Studie von Hermann et al. (44) wurde das Verhältnis E/E' , welches den linksventrikulären Füllungsdruck einschätzt (177), während des Krankheitsverlauf über die Zeit untersucht. Hierbei konnte bei der pLFLG-sAS im Vergleich zu den anderen beiden sAS-Entitäten eine Erhöhung des Verhältnisses E/E' ($8,9 \pm 4,0$ to $26,4 \pm 9,2$, $p < 0.05$) in Kontrolluntersuchungen nach $3,3 \pm 1,7$ Jahren nachwiesen werden. Weitere Studien konnten zeigen, dass gerade bei Patienten mit AS und erhaltener EF, die gleichzeitig Symptome einer Herzinsuffizienz zeigen, ein steifer Ventrikel vorliegt, der eine diastolische Dysfunktion bedingt. (178,179)

Abbildung 10: Strain und Strain Rate bei einem Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz im Vergleich zu einem gesunden Probanden



Der Strain bei dem Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz ist moderat erniedrigt. Die systolische Strain Rate ist nahezu unverändert und die diastolische Strain Rate ist frühdiastolisch erniedrigt und spätdiastolisch erhöht. Nach Aurigemma et al. (176).

Zusammenfassend weisen folglich sowohl die aktuelle Literatur als auch die Ergebnisse dieser Studie auf eine diastolische Funktionsstörung bei der pLFLG-sAS hin. Dabei könnte eine diastolische Funktionsstörung sowohl durch die AS und die dadurch bedingte konzentrische Hypertrophie hervorgerufen werden, als auch als zufällige Komorbidität neben der AS auftreten.

4.2 Patientencharakteristika

Bei den Patientenmerkmalen zeigte sich - neben den erwartungsgemäßen signifikanten Verschiedenheiten bei der EF und dem Schlagvolumenindex – lediglich bei der relative Wanddicke signifikante Unterschiede. Eine verbreiterte Herzwand $> 0,42$ mm mit erhöhter linksventrikulärer Masse $> 43 - 95 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ bei Frauen und $> 49 - 115 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ bei Männern ist charakteristisch für eine konzentrische Hypertrophie. Dagegen spricht eine erhöhte linksventrikuläre Masse in Kombination mit einer RWT $< 0,42$ mm für eine exzentrische Hypertrophie. (180,181) Bei der pLFLG-sAS (Masse: $141,80 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \pm 39,80$; RWT: $0,5 \text{ mm} \pm 0,10$) und der NFHG-sAS (Masse: $130,30 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \pm 41,20$; RWT: $0,60 \text{ mm} \pm 0,10$) lag folglich eine konzentrische Hypertrophie vor. Die cLFLG-sAS (Masse: $161,40 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \pm 38$; RWT: $0,40 \text{ mm} \pm 0,09$) zeichnete sich im Gegensatz dazu durch eine exzentrische Hypertrophie aus.

Dies entspricht den gängigen Beobachtungen in der Literatur (6,46,182) und unterstützt die bisherigen Ergebnisse, dass bei der cLFLG-sAS eine transmurale Dysfunktion der Myokardfasern mit exzentrischer Hypertrophie vorliegt, während bei der pLFLG-sAS die konzentrische Hypertrophie mit einer diastolischen Dysfunktion im Vordergrund steht.

4.3 CMR-FT

Da in dieser Studie das moderne Verfahren des CMR-FT zum Einsatz kam, soll im Rahmen der Diskussion auch auf das Untersuchungsverfahren selbst eingegangen werden. Vorteile dieses Verfahrens sind die Strahlenfreiheit der MR-Untersuchung sowie die Möglichkeit der nichtinvasiven Diagnostik. Zudem zeichnet sich das CMR-FT durch eine schnell erlernbare Bedienbarkeit und angemessene inter- und intraobserver-Variabilität aus. (133,134) Der entscheidende Vorteil des CMR-FT gegenüber herkömmlichen Methoden zur Bestimmung von Deformationsparametern, wie beispielsweise des Taggings, beruht darauf, dass es zur Nachbearbeitung von zuvor erhobenen Daten genutzt werden kann („*post-processing method*“): Die Deformationsparameter können anhand bereits akquirierter MR-Sequenzen bestimmt werden, ohne dass zusätzliches Bildmaterial benötigt wird. (10,11)

Einschränkungen in der Anwendung des weit verbreiteten Speckle-Tracking bestehen vor allem bei Patienten mit unzureichender Bildqualität aufgrund schlechter Beschallbarkeit sowie tachykardiebedingter verminderter Bildrate, da eine gute Bildqualität mit hoher zeitlicher Auflösung absolut notwendig für angemessene Auswertung ist. (183,184)

Weitere Nachteile sind beispielsweise eine lange Lernkurve (185) und eine Variabilität der Messergebnisse bei unterschiedlichen Anwendern bzw. Softwares. (184)

Da es sich beim CMR-FT um ein sehr neues Verfahren handelt, gibt es derzeit noch keine Standardisierung bezüglich der Anwendung. Die meisten Studien, die sich mit der Erhebung von Deformationsparametern mittels CMR-FT beschäftigen und auch in der bereits erwähnten Metaanalyse von Vo et al. (137) berücksichtigt wurden, nutzen - wie auch die vorliegende Studie - SSFP Sequenzen, erhoben mittels 1.5-T Scanner. Jedoch wurde ein Großteil der Auswertungen mittels TomTec Imaging System (München, Deutschland) durchgeführt. SSFP Sequenzen sind aufgrund des hohen Kontrastes zwischen Myokard und Blut bestens geeignet für das CMR-FT. (186) Die magnetische Flussdichte (1.5-T oder 3-T) hat nach bisherigen Studien keinen Einfluss auf das CMR-FT. (187) Unterschiedliche Anbieter, wie TomTec Imaging oder das in dieser Dissertation verwendete Circle Cardiovascular Imaging, bieten jedoch unabhängig voneinander entwickelte Software-Lösungen zur Erhebung von Deformationsparametern an, was zu Differenzen in den numerischen Ergebnissen führt: Schuster et al. (133) konnten zeigen, dass Circle eine geringere Reproduzierbarkeit für den zirkumferenziellen Strain aufweist und im Vergleich zu TomTec niedrigere zirkumferenzielle Strain Werte ermittelt, dafür aber mit höherer Reproduzierbarkeit den radiale Strain bestimmt.

Grundsätzlich ist das CMR-FT auf eine ausreichende Bildqualität mit angemessener zeitlicher und räumlicher Auflösung angewiesen und kann durch entsprechende Anpassungen modifiziert und optimiert werden. Bei einer sehr geringen zeitlichen Auflösung werden große Verschiebungen nur bei einem ausreichend großen Suchareal wahrgenommen. Die einzelnen Muster werden hierbei weniger vergleichbar („*image decorrelation*“). Ist die zeitliche Auflösung sehr hoch, muss gleichzeitig eine hohe räumliche Auflösung vorliegen, da eine Verschiebung, die geringer als ein Pixel ist, sonst nicht wahrgenommen werden kann. (10,118,188)

Zudem basiert das CMR-FT auf der Annahme, dass die Deformation sich ausschließlich auf das Myokard bezieht und der Blutfluss keinen Einfluss hat. Tatsächlich bewegt sich das Blut jedoch während des Herzzyklus und kann endokardial zu verfälschten Ergebnissen führen. Bei eindeutig sichtbarem intracavitären Blutfluss sollte daher mit Bedacht vorgegangen werden. (10,11) In der vorliegenden Arbeit wurde im Falle eines offensichtlich unzulänglichen Ergebnisses - erkennbar aufgrund starker Abweichungen zwischen eingezeichneter Kontur und korrekter anatomischer Grenze des linken Ventrikels - die

eingezeichneten Konturen manuell korrigiert. Eine ungenügende Bildqualität für das CMR-FT führte zum Ausschluss des Patienten.

Bei unterschiedlichen Softwares (z.B. TomTec oder Circle) und verschiedener räumlicher und zeitlicher Auflösung der MR-Aufnahmen können die exakten numerischen Werte für den Strain und die Strain Rate folglich abweichen. Die absoluten Werte des Strains und der Strain Rate, die in dieser Studie ermittelt wurden, sind daher nicht eins zu eins übertragbar auf die Ergebnisse anderer Studien. Ein direkter Vergleich untereinander – wie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt – ist jedoch sinnvoll und zweckmäßig und kann sehr gut genutzt werden, um die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen einzuschätzen.

Da es grundsätzlich mehr Erfahrung mit dem zweidimensionalen CMR-FT als mit den dreidimensionalen Berechnungen gibt (10), wurden in der vorliegenden Arbeit die Deformationsparameter mittels zweidimensionalem CMR-FT untersucht. Da das Herz jedoch ein dreidimensionales Gebilde ist, können bei der zweidimensionalen Auswertung Artefakte durch die sogenannte „*through plane motion*“ auftreten. Die Features können sich aus der abgebildeten zweidimensionalen Ebenen herausbewegen und werden dann von der Software nicht mehr erkannt. (10,11)

Das CMR-FT analysiert - verglichen mit dem Tagging - lediglich eine geringe Anzahl von myokardialen Punkten und liefert daher robustere Ergebnisse für die globalen Strain-Parameter als für die regionalen Deformationsparameter. (162,189,190) Daher ist das CMR-FT vor allem in der Diagnostik von Herzerkrankungen geeignet, die – so wie die AS – den gesamten linken Ventrikel betreffen und zu einer diffusen und homogenen Schädigung des Myokards führen. Die Auswahl des CMR-FT als Untersuchungsverfahren in der vorliegenden Studie war daher sinnvoll und es wurden die globalen Deformationsparameter ausgewertet.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das CMR-FT trotz einiger Limitationen des Verfahrens für die Beurteilung der Kontraktilität bei dem Erkrankungsbild der AS sehr gut geeignet ist. Das CMR-FT ist einfach und praktikabel und dabei nichtinvasiv und somit geeignet in der präoperativen Diagnostik der AS.

4.4 Limitationen

Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand des Druckgradienten und der EF. Hierbei wurden Patienten mit einem Druckgradienten < 40 mmHg der Gruppe der LFLG-sAS zugeordnet und diese wiederum anhand ihrer EF in „klassisch“ und „paradox“ unterteilt. Der Schlagvolumenindex und somit der Fluss wurden bei der Einteilung nicht berücksichtigt. Patienten mit einem niedrigen Druckgradienten und erhaltenem Fluss (Schlagvolumenindex $> 35 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2}$) wurden daher auch in die Gruppen der LFLG-sAS eingeteilt. Neben dem erniedrigten Fluss können daher auch andere Gründe wie eine geringe Körpergröße, eine Pseudostenose oder eine arterielle Hypertonie (s. Kapitel 1.1.5) für den erniedrigten Druckgradienten in der Gruppe der cLFLG-sAS und der pLFLG-sAS ursächlich sein. Anhand der Patientencharakteristika wird jedoch deutlich, dass der Anteil der Patienten mit einem erniedrigten Fluss (Schlagvolumenindex $< 35 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2}$) deutlich in den beiden LFLG-Gruppen überwiegt: In der cLFLG-Gruppe und in der pLFLG-Gruppe war der Schlagvolumenindex mit durchschnittlich $29,60 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2} \pm 8,80$ und $33,10 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2} \pm 10,30$ signifikant gegenüber der NFHG-sAS mit durchschnittlich $40,70 \text{ ml} \cdot \text{m}^{-2} \pm 12,20$ erniedrigt. Da bisher der Druckgradient und die EF die entscheidenden Parameter für die Empfehlung für eine operative Intervention in den bisherigen Leitlinien darstellten und der Schlagvolumenindex eine untergeordnete Position einnahm (1,21), wurde dem Druckgradienten und der EF eine höhere Bedeutung bei der Gruppeneinteilung zugesprochen.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist, dass das untersuchte Patientenkollektiv lediglich aus Patienten bestand, die vor einer geplanten TAVI eine MR-Untersuchung erhielten. Die TAVI wird in erster Linie bei älteren Patienten durchgeführt, die aufgrund von Komorbiditäten ein erhöhtes OP-Risiko aufweisen. (2,74–76) Es ist daher nicht garantiert, dass sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auch auf ein jüngeres Patientenkollektiv mit weniger Vorerkrankungen ausweiten lassen. Da sich die Gruppenmittelwerte der in dieser Studie erhobenen Parameter jedoch mit deutlicher Signifikanz unterscheiden, ist es wahrscheinlich, dass vergleichbare Ergebnisse in einer anderen Stichprobe gefunden werden können.

Des Weiteren bestand das untersuchte Patientenkollektiv nicht ausschließlich aus Patienten mit einer isolierten AS. Patienten mit vaskulären und kardialen Komorbiditäten, wie einer koronaren Herzkrankheit oder einer arteriellen Hypertonie, wurden ebenfalls miteingeschlossen. Eine koronare Herzkrankheit oder eine arteriellen Hypertonie können –

wie auch die AS – zu einer Schädigung des Myokards und somit zu einer Veränderung der Deformationsparameter führen. Die Komorbidität unterschiedlicher kardialer und vaskulärer Erkrankungen entspricht jedoch der realen klinischen Erfahrung und erhöht somit die externe Validität dieser Studie.

4.5 Schlussfolgerung und klinischer Ausblick

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer Bewertung der Kontraktilität der sAS mit hohem und niedrigem Gradienten anhand von Deformationsparametern mittels CMR-FT. Zusammenfassend lässt sich festhalten: Während bei der NFHG-sAS die verengte Aortenklappe das Hauptproblem darstellt und die Kontraktilität und Mechanik des Ventrikelmyokards weitestgehend erhalten ist, liegt der cLFLG-sAS pathophysiologisch eine schwere systolische Funktionsstörung und der pLFLG-sAS eine diastolische Funktionsstörung zugrunde. Die systolische Funktionsstörung der cLFLG-sAS lässt sich mittels CMR-FT anhand einer signifikanten Erniedrigung des longitudinalen, zirkumferenziellen und radialen Strains und der Strain Rate nachweisen, während sich die diastolische Funktionsstörung der pLFLG-sAS in einer signifikanten Erhöhung der spätdiastolischen Strain Rate äußert.

Bei der AS ist eine umfassende präoperative Risikoeinschätzung essentiell für die Abschätzung des Outcomes. In Zukunft sollte eine multimodale Diagnostik erfolgen, um den Schweregrad der AS und die Notwendigkeit eines Aortenklappenersatzes zu ermitteln. Das CMF-FT bietet hierbei eine zusätzliche diagnostische Möglichkeit, die durch die AS bedingte Schädigung des Myokards zu untersuchen. Das CMR-FT ist schnell, einfach und praktikabel und dabei nichtinvasiv und somit geeignet in der präoperativen Risikostratifizierung. Weitere Studien sollte die Reproduzierbarkeit der erhobenen Ergebnisse sichern.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Die schwere Aortenklappenstenose (sAS) mit einer Aortenklappenöffnungsfläche $< 1 \text{ cm}^2$ kann anhand ihres Druckgradienten und der Ejektionsfraktion in drei Subentitäten unterteilt werden: Normal-Flow, High-Gradient-sAS (NFHG-sAS); klassische Low-Flow, Low-Gradient-sAS (cLFLG-sAS) und paradoxe Low-Flow, Low-Gradient-sAS (pLFLG-sAS). Die pLFLG-sAS bereitet hierbei die größten diagnostischen Schwierigkeiten. Auch die Prognose und die Therapiestrategien der pLFLG-sAS werden kontrovers diskutiert. Mittels kardialen Magnetresonanz Feature Tracking (CMR-FT) kann die Kontraktion der subendokardialen (globaler longitudinaler Strain/Strain Rate) und der subepikardialen (globaler zirkumferenzieller Strain/Strain Rate) Muskelfasern des Myokards getrennt voneinander untersucht werden. Beide Fasertypen bedingen den globalen radialen Strain/Strain Rate. Es wurde untersucht, inwiefern sich die NFHG-sAS, die cLFLG-sAS und die pLFLG-sAS anhand ihrer Strain- und Strain-Rate-Parameter unterscheiden lassen.

Ziele: Ziel der Studie war es, einzigartige Muster der Strain- und Strain-Rate-Parameter in der pLFLG-Gruppe zu ermitteln, die bei den anderen Entitäten nicht vorliegen und anhand derer das Verständnis der Pathophysiologie der sAS verbessert werden kann.

Methoden: SSFS CINE CMR Sequenzen von 88 Patienten einer bereits publizierten Kohorte (132) wurden retrospektiv mittels CMR-FT (*Tissue Tracking, Circle Cardiovascular Imaging, cvi42, Calgary, Canada*) untersucht. Hierbei wurden vier Strain- und acht Strain-Rate-Parameter erhoben (systolische und diastolische Strain Rate).

Ergebnisse: Von den 88 in die Studie eingeschlossenen Patienten gehörten 53 zu der NFHG-Gruppe (60,20 %), 16 zu der cLFLG-Gruppe (18,20 %) und 19 zu der pLFLG-Gruppe (21,60 %). Sowohl die NFHG-sAS als auch die pLFLG-sAS zeigten moderate Erniedrigungen der Deformationsparameter. Im Gegensatz dazu zeigte die cLFLG-sAS eine starke signifikante Reduktion der longitudinalen, zirkumferenziellen und radialen Strain- und Strain-Rate-Parameter. Dies spricht für eine schwere systolische Dysfunktion der cLFLG-sAS. Als markante Eigenschaft der pLFLG-sAS, die sich nicht bei den anderen beiden Entitäten finden ließ, zeigte sich eine deutlich erhöhte diastolische Strain Rate. Dies weist auf eine diastolische Funktionsstörung hin.

Schlussfolgerung: Die Analyse mittels CMR-FT ist geeignet, um Unterschiede zwischen den Subentitäten der sAS aufzuzeigen. Eine signifikante Erhöhung der diastolischen Strain Rate ist hierbei typisch für die pLFLG-sAS.

6 Summary

Background: Severe aortic stenosis (sAS) with an aortic valve area $< 1\text{ cm}^2$ can be distinguished into three different subtypes by its gradient and ejection fraction: Normal flow, high gradient sAS (NFHG-sAS), low flow, low gradient sAS (cLFLG-sAS) and paradoxical low flow, low gradient sAS (pLFLG-sAS). The prognosis and indications for surgical therapy for pLFLG-sAS are not well defined and it triggers an extensive diagnostic work-up. Cardiac magnetic resonance feature tracking (CMR-FT) allows to analyze contraction of the subendocardial fibers (global longitudinal strain/strain rate) and contraction of the subepicardial fibers (global circumferential strain/strain rate) separately. Global radial strain/strain rate accounts for both functional units. It was tested whether NFHG-sAS, cLFLG-sAS and pLFLG-sAS can be distinguished by their strain and strain rate.

Aim: The aim of the study was to examine, if pLFLG-sAS has some unique mechanical properties defined by its strain and strain rate not present in both other subtypes and to improve the understanding of the pathophysiology of sAS.

Methods: SSPS CINE CMR sequences of 88 patients from previously published cohort (132) retrospectively underwent strain and strain rate analyses using CMR-FT (*Tissue Tracking, Circle Cardiovascular Imaging, cvi42, Calgary, Canada*) yielding four strain and eight strain rate parameters (systolic and diastolic strain rate).

Results: 53 (60,20 %) patients showed a NFHG-sAS, 16 patients (18,20 %) had a cLFLG-sAS and 19 (21,60 %) patients a pLFLG-sAS. Both NFHG-sAS and pLFLG-sAS showed moderate reduced strain parameters. There was no significant difference between these two groups. In contrast, cLFLG-sAS had markedly reduced longitudinal, circumferential and radial strain and strain rate indicative of severely impaired systolic function. As a unique feature a markedly increased diastolic strain rate was found in pLFLG-sAS patients. Therefore the pathophysiology in pLFLG-sAS is predominantly a diastolic dysfunction

Conclusion: CMR-FT analyses shows differentiation of left ventricular mechanics in different subtypes of sAS. Increased diastolic strain rate is a unique feature in patients with pLFLG-sAS not present in both other subtypes.

7 Abkürzungsverzeichnis

AKE	Aortenklappenersatz
ANOVA	Einfaktorielle Varianzanalyse (analysis of variance)
AS	Aortenklappenstenose
AVA	Aortenklappenöffnungsfläche (aortic valve area)
cFLG-sAS	Klassische „Low-Flow, Low-Gradient“ Aortenklappenstenose
CMR	Cardiac magnetic resonance
Δp	Mittlerer systolischer Druckgradient
EF	Ejektionsfraktion
FT	Feature Tracking
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener EF
LAX	Long axis slice, lange Achse
LFLG-sAS	„Low-Flow, Low-Gradient“ Aortenklappenstenose
MRT	Magnetresonanztomograf
NFHG-sAS	„Normal-Flow, High-Gradient“ Aortenklappenstenose
pFLG-sAS	Paradoxe „Low-Flow, Low-Gradient“ Aortenklappenstenose
RWT	Relative Wanddicke (relative wall thickness)
sAS	Schwere Aortenklappenstenose
SAX	Short axis slice; kurze Achse
SSFP	Steady-state free precession
STE	Speckle tracking echocardiography
T	Tesla (SI-Einheit für magnetische Flussdichte)
TAVI	Kathetergestützter Aortenklappenersatz (transcatheter aortic valve implantation)
TDI	Tissue Doppler Imaging
TTE	Transthorakale Echokardiographie
$V_{\max}$	Maximale transaortale Flussgeschwindigkeit
Z_{va}	Valvuloarterielle Impedanz

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Linksventrikuläre Geometrie bei Aortenklappenstenosen mit hohem und niedrigem Druckgradienten.....	7
Abbildung 2: Faserverläufe des Myokards	11
Abbildung 3: Deformation.....	12
Abbildung 4: Klassischer Kurvenverlauf Strain und Strain Rate	14
Abbildung 5: Patientenrekrutierung.....	19
Abbildung 6: Feature-Tracking in der kardialen MRT	20
Abbildung 7: Globaler Peak-Strain.....	25
Abbildung 8: Globale systolische Peak-Strain-Rate.....	27
Abbildung 9: Globale diastolische Peak-Strain-Rate.....	29
Abbildung 10: Strain und Strain Rate bei einem Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz im Vergleich zu einem gesunden Probanden	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose	4
Tabelle 2: Entitäten der schweren Aortenklappenstenose	5
Tabelle 3: Patientencharakteristika	23
Tabelle 4: Globaler Peak-Strain.....	30
Tabelle 5: Globale systolische Peak-Strain-Rate	30
Tabelle 6: Globale diastolische Peak-Strain-Rate.....	31

9 Literaturverzeichnis

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, u. a. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-185.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, u. a. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739–86.
3. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(5):1220–5.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005–11.
5. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;63(25 PART A):2852–61. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.018>
6. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115(22):2856–64.
7. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):417–26.
8. La Manna A, Sanfilippo A, Capodanno D, Salemi A, Polizzi G, Deste W, u. a. Cardiovascular magnetic resonance for the assessment of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a pilot study. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2011;13(1):82. Verfügbar unter: <http://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-13-82>
9. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1444–60.
10. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed

- clinical use. J Cardiovasc Magn Reson [Internet]. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance; 2016;18(1):51. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1186/s12968-016-0269-7>
<http://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12968-016-0269-7>
11. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. Heart Fail Rev. Heart Failure Reviews; 2017;22(4):465–76.
 12. Benninghoff A. Anatomie : Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie (Band 2). 16. Aufl. München [u.a.]: Elsevier GmbH, Urban & Fischer; 2004. 41-58 S.
 13. Aumüller G, (Hrsg.) et al. Duale Reihe: Anatomie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. 517-534 S.
 14. Pschyrembel W. Klinisches Wörterbuch. 261. Aufl. Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2007. 215 S.
 15. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2012. 163-166 S.
 16. Mulcahy R. Early descriptions of aortic incompetence. Br Hear J. 1962;24(5):633–6.
 17. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, u. a. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. Eur Heart J. 2003;24(13):1231–43.
 18. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, u. a. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. J Am Coll Cardiol [Internet]. Elsevier Masson SAS; 1997;29(3):630–4. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00563-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00563-3)
 19. Freeman R V., Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. Circulation. 2005;111(24):3316–26.
 20. O’Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: A disease process comes of age (and a good deal more). Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(8):1721–8.
 21. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, u. a. The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33(19):2451–96.

22. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular Heart Disease in the Community: A European Experience. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32(11):609–61.
23. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2011;8(3):162–72. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.202>
24. Go AS, Mozaffarian, Dariush Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3).
25. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J.* 1987;8(5):471–83.
26. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier; 24. Oktober 1988;61(1):123–30. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)91317-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(88)91317-3)
27. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(5):1012–7.
28. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, u. a. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2000;343(9):611–7. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200008313430903>
29. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 1988;9:57–64.
30. Flachskampf FA (Hrsg. ., Angermann C, Baumgartner H, Becher H, Bocksch W. *Praxis der Echokardiografie* [Internet]. 3. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011. 349-368 S. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-13410>
31. Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation* [Internet]. 1985;72(4):810–8. Verfügbar unter: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.72.4.810>
32. Franke A, Kühl HP. Diagnose und Schweregradbeurteilung bei Aortenklappenstenose. *Herz.* 2006;31(7):644–9.
33. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N.

- Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1043–8.
34. Minners J, Allgeier M, Gohlke-baerwolf C, Kienzle R, Neumann F, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines : haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart*. 2010;96(18):1463–8.
 35. Benfari G, Rossi A, Dandale R, Toniolo M, Cristoforetti A, Ribichini F, u. a. Prevalence of patients with severely reduced aortic valve area and low gradient despite a preserved ejection fraction . Results from a cath-lab data base. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;167(6):3034–6. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.098>
 36. Nies R, Roman P, Kuhr K, Michels G. Inconsistency in hemodynamic characterization of severe aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2015;197:309–11.
 37. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, u. a. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human: Heart structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003;107(7):984–91.
 38. Klinker R, Pape H-C, Silbernagl S. Physiologie [Internet]. Physiologie. 2005. 138-174 S. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-98491>
 39. Harten U. Physik: Eine Einführung für Ingenieure und Naturwissenschaftler. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Heidelberg; 2012. 95-102 S.
 40. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, u. a. Low-gradient aortic stenosis. Operative risk stratification and predictors for long-term outcome: A multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108(3):319–24.
 41. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. Survival Benefit of Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis With Low Ejection Fraction And Low Gradient With Normal Ejection Fraction. *Ann Thorac Surg* [Internet]. The Society of Thoracic Surgeons; 2008;86(6):1781–9. Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497508016706>
 42. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, u. a. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation*. 2008;118(14 l):234–42.
 43. Parikh R, Goodman AL, Barr T, Sabik JF, Svensson LG, Rodriguez LL, u. a. Outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: Incorporati-

- on of left ventricular systolic function and stroke volume index. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;149(6):1558–1566.e1. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.03.008>
44. Herrmann S, Fries B, Liu D, Hu K, Stoerk S, Voelker W, u. a. Differences in Natural History of Low- and High-Gradient Aortic Stenosis from Nonsevere to Severe Stage of the Disease. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier; 26. Juni 2017;28(11):1270–1282.e4. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2015.07.016>
 45. Maes F, Boulif J, Piérard S, De Meester C, Melchior J, Gerber B, u. a. Natural history of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):714–22.
 46. Dahl JS, Eleid MF, Pislaru S V, Scott CG, Connolly HM, Pelikka PA. Development of paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2015;101(13):1015–23. Verfügbar unter: <http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2014-306838>
 47. Tribouilloy C, Rusinaru D, Charles V, Boulif J, Maes F, Lévy F, u. a. Progression of Low-Gradient, Low-Flow, Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;116(4):612–617. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914915013478>
 48. Herrmann S, Störk S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, u. a. Low-Gradient Aortic Valve Stenosis Myocardial Fibrosis and Its Influence on Function and Outcome. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;58(4):402–12. Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971101566X>
 49. Christensen KL, Ivarsen HR, Thuesen L, Kristensen BØ, Egeblad H. Aortic valve stenosis: Fatal natural history despite normal left ventricular function and low invasive peak-to-peak pressure gradients. *Cardiology*. 2004;102(3):147–51.
 50. Clavel M, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P. Outcome of Patients With Aortic Stenosis , Small Valve Area , and Low-Flow , Low-Gradient Despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;60(14):1259–67. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.054>
 51. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, u. a. Outcome of patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;123(8):887–95.
 52. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mar??chaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, u. a.

- Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: Characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):55–66.
53. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: Implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J.* 2010;31(3):281–9.
 54. Dumesnil JG, Shoucri RM. Effect of the geometry of the left ventricle on the calculation of ejection fraction. *Circulation* [Internet]. 1982;65(1):91–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7053292>%5Cn<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.65.1.91>
 55. Dumesnil JG, SHOUCRI R. Quantitative relationships between left ventricular ejection and wall thickening and geometry. *J Appl Physiol.* 1991;70(1):48–54.
 56. Simone G De, Devereux RB, Celentano A, Roman MJ. Left ventricular chamber and wall mechanics in the presence of concentric geometry. *J Hypertens.* 1999;17(1):1001–6.
 57. Burwash IG, Thomas DD, Sadahiro M, Pearlman AS, Verrier ED, Thomas R, u. a. Dependence of Gorlin formula and continuity equation valve areas on transvalvular volume flow rate in valvular aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 1. Februar 1994;89(2):827 LP-835. Verfügbar unter: <http://circ.ahajournals.org/content/89/2/827.abstract>
 58. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, u. a. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol.* 1995;75(2):191–4.
 59. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff H V., Higano ST, Holmes DR. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: The clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation.* 2002;106(7):809–13.
 60. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, u. a. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: The multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation.* 2006;113(5):711–21.
 61. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, u. a. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(1):1–25.
 62. Messika-Zeitoun D, Aubry M-C, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF,

- u. a. Evaluation and Clinical Implications of Aortic Valve Calcification Measured by Electron-Beam Computed Tomography. *Circulation* [Internet]. 19. Juli 2004;110(3):356 LP-362. Verfügbar unter: <http://circ.ahajournals.org/content/110/3/356.abstract>
63. Cueff C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F, u. a. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* [Internet]. 7. April 2011;97(9):721 LP-726. Verfügbar unter: <http://heart.bmj.com/content/97/9/721.abstract>
 64. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, u. a. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: New insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2329–38.
 65. Tribouilloy C, Bohbot Y, Maréchaux S, Debry N, Delpierre Q, Peltier M, u. a. Outcome Implication of Aortic Valve Area Normalized to Body Size in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(11).
 66. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand L-G, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2005;91(3):354–61. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1768735&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 67. Lloyd JW, Nishimura RA, Borlaug BA, Eleid MF. Hemodynamic Response to Nitroprusside in Patients With Low-Gradient Severe Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017;70(11):1339–48. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717388782>
 68. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, u. a. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: Implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2005;46(2):291–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.081>
 69. Lancellotti P, Donal E, Magne J, O'Connor K, Moonen ML, Cosyns B, u. a. Impact of global left ventricular afterload on left ventricular function in asymptomatic severe aortic stenosis: A two-dimensional speckle-tracking study. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(6):537–43.
 70. Stähli BE, Abouelnour A, Nguyen TDL, Vecchiati A, Maier W, Lüscher TF, u. a. Impact of three-dimensional imaging and pressure recovery on echocardiographic

evaluation of severe aortic stenosis: A pilot study. *Echocardiography*. 2014;31(8):1006–16.

71. Thaneeru P, Dugo C, Davis M, Nair R, Pasupati S. Aortic Valve Area Calculation in Aortic Stenosis Patients Using a Novel Multi Detector Computed Tomography Assessment of Left Ventricular Outflow Tract. *Hear Lung Circ* [Internet]. Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons and The Cardiac Society of Australia and New Zealand; 2017;26:S31. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.079>
72. Oh JK, Taliercio CP, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Seward JB, u. a. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: Prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(6):1227–34.
73. Griffith MJ, Carey C, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Inaccuracies in using aortic valve gradients alone to grade severity of aortic stenosis. *Br Heart J* [Internet]. 1989;62(5):372–8. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1224836&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
74. Rolf A, Kim W-K, Möllmann H. Nicht invasive Bildgebung bei Klappeninterventionen-welche Parameter braucht das Herzteam zur Entscheidung? *Kardiologie*. 2015;11(03):161–75.
75. Lytvyn L, Guyatt GH, Manja V, Siemieniuk RA, Zhang Y, Agoritsas T, u. a. Patient values and preferences on transcatheter or surgical aortic valve replacement therapy for aortic stenosis: a systematic review. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(9):e014327. Verfügbar unter: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-014327>
76. Nishimura RA, Otto CM. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017. 1-123 S.
77. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, u. a. The German Aortic Valve Registry (GARY): In-hospital outcome. *Eur Heart J*. 2014;35(24):1588–98.
78. Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, u. a. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2014;46(5):808–16.
79. Lange R, Beckmann A, Neumann T, Krane M, Deutsch MA, Landwehr S, u. a. Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data

From GARY (German Aortic Valve Registry). *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(24):2541–54.

80. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, u. a. 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):2477–84.
81. Daubert MA, Weissman NJ, Hahn RT, Pibarot P, Parvataneni R, Mack MJ, u. a. Long-Term Valve Performance of TAVR and SAVR: A Report From the PARTNER I Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(1):15–25.
82. Chukwuemeka A, Borger M, Ivanov J, Armstrong S, Feindel C, David T. Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J Heart Valve Dis.* 2006;15(2):191–6.
83. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):82–90.
84. Dharmarajan K, Foster J, Coylewright M, Green P, Vavalle JP, Faheem O, u. a. The medically managed patient with severe symptomatic aortic stenosis in the TAVR era: Patient characteristics, reasons for medical management, and quality of shared decision making at heart valve treatment centers. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(4):e0175926. Verfügbar unter: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0175926>
85. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S, u. a. 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):2316–26.
86. Clavel MA, Berthelot-Richer M, Le Ven F, Capoulade R, Dahou A, Dumesnil JG, u. a. Impact of classic and paradoxical low flow on survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(7):645–53.
87. Anjan VY, Herrmann HC, Pibarot P, Stewart WJ, Kapadia S, Tuzcu EM, u. a. Evaluation of flow after transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow aortic stenosis: A secondary analysis of the PARTNER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):481–9.
88. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, u. a. Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis With Severe Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* [Internet]. 20. Mai 1997;95(10):2395 LP-2400. Verfügbar unter:

<http://circ.ahajournals.org/content/95/10/2395.abstract>

89. Blitz LR, Gorman M, Herrmann HC. Results of Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis With Relatively Low Transvalvular Pressure Gradients. *Am J Cardiol* [Internet]. 1998;81(3):358–61. Verfügbar unter: papers3://publication/uuid/2A6D32E0-4A7F-463B-89F6-016F1E2F3B13
90. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HP, u. a. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* [Internet]. 1999;82(2):143–8. Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10409526
91. Connolly HM, Oh JK, Schaff H V, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, u. a. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation*. 2000;101(16):1940–6.
92. Lopez-Marco A, Miller H, Youhana A, Ashraf S, Zaidi A, Bhatti F, u. a. Low-flow low-gradient aortic stenosis: Surgical outcomes and mid-term results after isolated aortic valve replacement. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2016;49(6):1685–90.
93. Monin JL, Monchi M, Gest V, Duval-Moulin AM, Dubois-Rande JL, Gueret P. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: Risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2001;37(8):2101–7. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01339-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01339-0)
94. Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Pasquet A, u. a. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J*. 2012;33(19):2426–33.
95. Brown ML, Pellicka PA, Schaff H V, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, u. a. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2008;135(2):308–15. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242258>
96. Grupper A, Beigel R, Maor E, Kuperstein R, Hai I, Perelshtein O, u. a. Survival after intervention in patients with low gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;148(6):2823–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24787695>
97. Lopez-Marco A, Miller H, Kumar P, Ashraf S. Outcome of isolated aortic valve

- replacement in patients with classic and paradoxical low-flow , low-gradient aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;154(2):435–42. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.02.056>
98. Mohty D, Boulogne C, Magne J, Pibarot P, Echahidi N, Cornu E, u. a. Prevalence and Long- Term outcome of Aortic Prosthesis-patient mismatch in Patients With Paradoxical Low-Flow Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2014;130(11):S25–31.
 99. Streeter DD, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res* [Internet]. 1969;24(3):339–47. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/5766515%5Cnhttp://circres.ahajournals.org/cgi/content/abstract/24/3/339>
 100. Greenbaum R a, Ho SY, Gibson DG, Becker a E, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J*. 1981;45(July 1980):248–63.
 101. MacGowan GA, Shapiro EP, Azhari H, Siu CO, Hees PS, Hutchins GM, u. a. Noninvasive Measurement of Shortening in the Fiber and Cross-Fiber Directions in the Normal Human Left Ventricle and in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* [Internet]. 15. Juli 1997;96(2):535 LP-541. Verfügbar unter: <http://circ.ahajournals.org/content/96/2/535.abstract>
 102. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist Mechanics of the Left Ventricle. Principles and Application. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2008;1(3):366–76. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.02.006>
 103. D’Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, u. a. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):154–70.
 104. Rademakers FE, Rogers WJ, Guier WH, Hutchins GM, Siu CO, Weisfeldt ML, u. a. Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by NMR tagging. *Circulation* [Internet]. 1. März 1994;89(3):1174 LP-1182. Verfügbar unter: <http://circ.ahajournals.org/content/89/3/1174.abstract>
 105. Hexeberg E, Homans DC, Bache RJ. Interpretation of systolic wall thickening. Can thickening of a discrete layer reflect fibre performance? *Cardiovasc Res*. 1994;28(9):16–21.
 106. Bijnens BH, Cikes M, Claus P, Sutherland GR. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur J Echocardiogr*.

2009;10(2):216–26.

107. Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2009;5(2):133–48. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2805816&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
108. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, u. a. 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):H792–9.
109. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum*. United States; 2000;36:197–202.
110. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;58(14):1401–13. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.038>
111. Sadeghpour A. Myocardial Strain and Strain Rate Imaging: Comparison between Doppler Derived Strain Imaging and Speckle Tracking Echocardiography. Bd. 1, *Archives of Cardiovascular Imaging*. 2013. 20-21 S.
112. N. Bohs L, Trahey G. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. Bd. 38, *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 1991. 280-286 S.
113. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, u. a. Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. Definition of Normal Range. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. American College of Cardiology Foundation; 2009;2(1):80–4. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2007.12.007>
114. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, u. a. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1–11.
115. Rademakers FE, Bogaert J. Left ventricular myocardial tagging. *Int J Card Imaging*. 1997;13(3):233–45.
116. Jeung M-Y, Germain P, Croisille P, Ghannudi S El, Roy C, Gangi A. Myocardial Tagging with MR Imaging: Overview of Normal and Pathologic Findings. *RadioGraphics* [Internet]. 2012;32(5):1381–98. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.325115098>

117. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, u. a. Comparison of Magnetic Resonance Feature Tracking for Strain Calculation With Harmonic Phase Imaging Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;3(2):144–51. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.11.006>
118. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, u. a. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp*. 2011;12(48):1–6.
119. Schneeweis C, Lapinskas T, Schnackenburg B, Berger A, Hucko T, Kelle S, u. a. Comparison of myocardial tagging and feature tracking in patients with severe aortic stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2013;15(Suppl 1):P100. Verfügbar unter: <http://www.jcmr-online.com/content/15/S1/P100>
120. Orwat S, Kempny A, Diller G-P, Bauerschmitz P, Bunck AC, Maintz D, u. a. Cardiac magnetic resonance feature tracking: a novel method of assessing myocardial strain. Comparison with echocardiographic speckle tracking in healthy volunteers and in patients with left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol* [Internet]. 2014;72(4):363–71. Verfügbar unter: <http://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/view/7849>
121. Khan JN, Singh A, Nazir SA, Kanagala P, Gershlick AH, McCann GP. Comparison of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and tagging for the assessment of left ventricular systolic strain in acute myocardial infarction. *Eur J Radiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2015;84(5):840–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.02.002>
122. Moody WE, Taylor RJ, Edwards NC, Chue CD, Umar F, Taylor TJ, u. a. Comparison of magnetic resonance feature tracking for systolic and diastolic strain and strain rate calculation with spatial modulation of magnetization imaging analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(4):1000–12.
123. Obokata M, Nagata Y, Wu VCC, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, u. a. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(5):525–32.
124. Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, Milting H, Gao F, Kassner A, u. a. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation*. 2005;112(8):1136–44.
125. Fan S, Ma Y, Zhai J. Water quality monitoring in early warning of rainfall-triggered debris flows. *Bol Tec Bull*. 2017;55(9):779–86.

126. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res*. 1973;33(2):233–43.
127. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, u. a. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120(7):577–84.
128. Hoffmann R, Altiok E, Friedman Z, Becker M, Frick M. Myocardial deformation imaging by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in comparison to late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance for analysis of myocardial fibrosis in severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;114(7):1083–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.018>
129. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673–80.
130. Miyazaki S, Daimon M, Miyazaki T, Onishi Y, Koiso Y, Nishizaki Y, u. a. Global longitudinal strain in relation to the severity of aortic stenosis: A two-dimensional speckle-tracking study. *Echocardiography*. 2011;28(7):703–8.
131. Bartko PE, Heinze G, Graf S, Clavel MA, Khorsand A, Bergler-Klein J, u. a. Two-dimensional strain for the assessment of left ventricular function in low flow-low gradient aortic stenosis, relationship to hemodynamics, and outcome: A substudy of the multicenter TOPAS study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):268–76.
132. Kim W-K, Rolf A, Liebetrau C, Van Linden A, Blumenstein J, Kempfert J, u. a. Detection of Myocardial Injury by CMR After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;64(4):349–57. Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714026242>
133. Schuster A, Stahnke VC, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, u. a. Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol* [Internet]. The Royal College of Radiologists; 2015;70(9):989–98. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2015.05.006>
134. Liu X, Zhang Q, Yang Z-G, Shi K, Xu H-Y, Xie L-J, u. a. Assessment of left ventricular deformation in patients with Ebstein's anomaly by cardiac magnetic resonance tissue tracking. *Eur J Radiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2017;89:20–6. Verfügbar unter: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85010369632&doi=10.1016%2Fj.ejrad.2017.01.013&partnerID=40&md5=7d->

135. Janssen J, Laatz W. Statistische Datenanalyse mit SPSS, Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests. 8. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2013. 278, 343.
136. Field A. Discovering Statistics. Using SPSS. 3. Aufl. Los Angeles (u.a.): SAGE; 2009. 360 S.
137. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;
138. Lapinskas T, Grune J, Zamani SM, Jeuthe S, Messroghli D, Gebker R, u. a. Cardiovascular magnetic resonance feature tracking in small animals - a preliminary study on reproducibility and sample size calculation. *BMC Med Imaging*. *BMC Medical Imaging*; 2017;17(1):1–9.
139. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, u. a. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: Normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):871–81.
140. Lauten A, Figulla H-R, Möllmann H, Holzhey D, Kotting J, Beckmann A, u. a. TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY). *EuroIntervention*. 2014;10(7):850–9.
141. González Gómez A, Fernández-Golfín C, Monteagudo JM, Izurieta C, Hinojar R, García A, u. a. Severe aortic stenosis patients with preserved ejection fraction according to flow and gradient classification: Prevalence and outcomes. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2017; Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527316329540>
142. Jennings B. Symposium on the Pre-Hospital Phase of Acute Myocardial Infarction. Part II. Early Phase of Myocardial Ischemic Injury and Infarction. *Am J Cardiol*. 1969;24:753.
143. Guy C, Eliot RS. The Subendocardium of the Left Ventricle, A Physiologic Enigma. *Chest* [Internet]. 1970;58(6):555–6. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215495133>
144. Flameng W, Wüsten B, Pasyk S, Schaper W. Subendokardiale Ischämie bei Frequenzbelastung und vermindertem Perfusionsdruck. *Das Arter Syst*. 1974;328–33.
145. Dumesnil JG, Shoucri RM, Laurenceau JL, Turcot J. A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data. *Circulation*. 1979;59(5):1024–34.

146. Takeda S, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Long axis excursion in aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2001;86(1):52–6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1729828/pdf/v086p00052.pdf>
147. Tongue A, Dumesnil J, Laforest I, Theriault C, Gilles Durand L, Pibarot P. Left ventricular longitudinal shortening in patients with aortic stenosis: Relationship with symptomatic status. *Bd. 12, The Journal of heart valve disease*. 2003. 142-149 S.
148. Bruch C, Stypmann J, Grude M, Gradaus R, Breithardt G, Wichter T. Tissue Doppler imaging in patients with moderate to severe aortic valve stenosis: Clinical usefulness and diagnostic accuracy. *Am Heart J*. 2004;148(4):696–702.
149. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, Demaria A, u. a. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(3):414–9.
150. Cramariuc D, Gerdts E, Davidsen ES, Segadal L, Matre K. Myocardial deformation in aortic valve stenosis : relation to left ventricular geometry. *Heart*. 2010;96(2):106–12.
151. Dinh W, Nickl W, Smettan J, Kramer F, Krahn T, Scheffold T, u. a. Reduced global longitudinal strain in association to increased left ventricular mass in patients with aortic valve stenosis and normal ejection fraction : a hybrid study combining echocardiography and magnetic resonance imaging. 2010;1–8.
152. Poulsen SH, Sogaard P, Nielsen-Kudsk JE, Egeblad H. Recovery of Left Ventricular Systolic Longitudinal Strain After Valve Replacement in Aortic Stenosis and Relation to Natriuretic Peptides. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2007;20(7):877–84. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731706011849>
153. Musa T Al, Uddin A, Swoboda PP, Garg P, Fairbairn TA, Dobson LE, u. a. Myocardial strain and symptom severity in severe aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2017;7(1):38–47. Verfügbar unter: <http://qims.amegroups.com/article/view/13784/14091>
154. Kamperidis V, van Rosendaal PJ, Ng ACT, Katsanos S, van der Kley F, De-bonnaire P, u. a. 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* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;114(12):1875–81. Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000291491401858X>

155. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert J-C, u. a. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart* [Internet]. 2010;96(17):1364–71. Verfügbar unter: <http://heart.bmj.com/content/96/17/1364.abstract><http://heart.bmj.com/content/96/17/1364.full.pdf>
156. Delgado V, Tops LF, Van Bommel RJ, Van Der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ, u. a. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*. 2009;30(24):3037–47.
157. Carasso S, Cohen O, Mutlak D, Adler Z, Lessick J, Aronson D, u. a. Relation of myocardial mechanics in severe aortic stenosis to left ventricular ejection fraction and response to aortic valve replacement. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;107(7):1052–7. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.11.032>
158. D'Ascenzi F, Cameli M, Iadanza A, Lisi M, Zacà V, Reccia R, u. a. Improvement of left ventricular longitudinal systolic function after transcatheter aortic valve implantation: A speckle-tracking prospective study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(5):1007–15.
159. Delgado M, Ruiz M, Mesa D, De Lezo Cruz Conde JS, Pan M, López J, u. a. Early improvement of the regional and global ventricle function estimated by two-dimensional speckle tracking echocardiography after percutaneous aortic valve implantation speckle tracking after CoreValve implantation. *Echocardiography*. 2013;30(1):37–44.
160. Adda J, Mielot C, Giorgi R, Cransac F, Zirphile X, Donal E, u. a. Low-Flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(1):27–35.
161. Sato K, Seo Y, Ishizu T, Takeuchi M, Izumo M, Suzuki K, u. a. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain in Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction. *Circ J* [Internet]. 2014;78(11):2750–9. Verfügbar unter: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/circj/CJ-14-0726?lang=en&from=Cross-Ref&type=abstract>
162. Augustine D, Lewandowski AJ, Lazdam M, Rai A, Francis J, Myerson S, u. a. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and

- relevance of gender. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2013;15:1. Verfügbar unter: <http://jcmr-online.com/content/15/1/8>
163. Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, u. a. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2015;17:25. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4355347/pdf/12968_2015_Article_123.pdf
 164. Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation*. 2007;115(11):1376–83.
 165. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Usefulness of New Diastolic Strain and Strain Rate Indexes for the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure. *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1504–9.
 166. Meluzin J, Spinarova L, Hude P, Krejci J, Podrouzkova H, Pesl M, u. a. Estimation of left ventricular filling pressures by speckle tracking echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(1):11–8.
 167. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Okano T, Uno K, Fukuda N, u. a. Speckle tracking global strain rate E/E' predicts LV filling pressure more accurately than traditional tissue doppler E/E' . *Echocardiography*. 2012;29(4):404–10.
 168. Ersbøll M, Andersen MJ, Valeur N, Mogensen UM, Fahkri Y, Thune JJ, u. a. Early diastolic strain rate in relation to systolic and diastolic function and prognosis in acute myocardial infarction: A two-dimensional speckle-tracking study. *Eur Heart J*. 2014;35(10):648–56.
 169. Chen S, Yuan J, Qiao S, Duan F, Zhang J, Wang H. Evaluation of left ventricular diastolic function by global strain rate imaging in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A simultaneous speckle tracking echocardiography and cardiac catheterization study. *Echocardiography*. 2014;31(5):615–22.
 170. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, u. a. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;29(4):277–314. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
 171. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):10–5.

172. Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, u. a. Correlation between Left Ventricular End-diastolic Pressure and Peak Left Atrial Wall Strain during Left Ventricular Systole. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2009;22(7):847–51. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731709003903>
173. Edvardsen T, Rosen BD, Pan L, Jerosch-herold M. Regional diastolic dysfunction in individuals with left ventricular hypertrophy measured by tagged magnetic resonance imaging — The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).
174. Kabbli G, Duncanson LJ, Passick M, Cheng JY, Halloran K, McLaughlin J, u. a. Comparisons of myocardial strain and strain rate in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction using Feature Tracking of cine MR images. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2014;16(Suppl 1):P300. Verfügbar unter: <http://www.jcmr-online.com/content/16/S1/P300%5Cnpapers2://publication/doi/10.1186/1532-429X-16-S1-P300>
175. Schmidt A, Pieske B. Die diastolische Herzinsuffizienz –Pathophysiologische Grundlagen, diagnostische Strategien, therapeutische Optionen. *J Cardiol*. 2012;19(5–6):107–17.
176. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile Behavior of the Left Ventricle in Diastolic Heart Failure With Emphasis on Regional Systolic Function. *Circulation*. 2006;113(2):296–304.
177. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1451–64.
178. Echegaray K, Andreu I, Lazkano A, Villanueva I, Sáenz A, Elizalde MR, u. a. Role of Myocardial Collagen in Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction and Symptoms of Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2016;70(10):832–40.
179. Kamimura D, Suzuki T, Fox ER, Skelton TN, Winniford MD, Hall ME. Increased Left Ventricular Diastolic Stiffness Is Associated With Heart Failure Symptoms in Aortic Stenosis Patients With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;23(8):581–8. Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916417301136>
180. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, u. a. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550–8.
181. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, u. a. Re-

- commendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;16(3):233–71. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
182. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;60(19):1845–53. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.051>
 183. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging — Clinical applications. *Int J Cardiol* [Internet]. 2009;132(1):11–24. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527308008632>
 184. Butz T, Trappe H. Möglichkeiten und Grenzen der myokardialen Strain-Analyse mittels Speckle-Tracking- Echokardiografie. 2012;193–200.
 185. Chan J, Shiino K, Obonyo NG, Hanna J, Chamberlain R, Small A, u. a. Left Ventricular Global Strain Analysis by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: The Learning Curve. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2017;30(11):1081–90. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731717304698>
 186. Thiele H, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Grebe O, Wellnhofer E, u. a. Improved Accuracy of Quantitative Assessment of Left Ventricular Volume and Ejection Fraction by Geometric Models with Steady-State Free Precession. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2002;4(3):327–39. Verfügbar unter: <http://www.-dekker.com/servlet/product/DOI/10.1081-JCMR-120013298>
 187. Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN, u. a. The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013;82(2):296–301. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.11.012>
 188. Liang T, Yung L, Yu W. On feature motion decorrelation in ultrasound speckle tracking. *IEEE Trans Med Imaging*. 2013;32(2):435–48.
 189. Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2012;14(1):43. Verfügbar unter: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*
 190. Wu L, Germans T, Güçlü A, Heymans MW, Allaart CP, van Rossum AC. Feature

tracking compared with tissue tagging measurements of segmental strain by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson [Internet]. 2014;16(1):10. Verfügbar unter: <http://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-16-10>

10 Publikationsverzeichnis

Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

A. Rolf, W.-K. Kim, C. Liebetrau, U. Fischer-Rasokat, H. Brönneke, T. Walther, A. Van Linden, S. Zitzmann, M. Renker, H. Möllmann, C. Hamm. V189 – Characterization of Left Ventricular Mechanics of Different Types of Aortic Stenosis by Cardiac Magnetic Resonance Strain Analysis. Clin Res Cardiol 106, Suppl 1, April 2017. Verfügbar unter: <https://www.abstractserver.com/dgk2017/ft/abstracts/V189.htm>.

11 Erklärung zur Dissertation

„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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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.“

Gießen, 14.04.2020

Ort, Datum

H. Brönneke

Unterschrift