



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

**Langzeiteffekt einer Trainingsintervention auf die körperliche Belastbarkeit von Patienten nach perkutanem Aortenklappenersatz**

**Leonie Viviane Förschner**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin (Dr. med.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: **Prof. Dr. Jürgen Schlegel**

Prüfer der Dissertation:

1. **Priv. -Doz. Dr. Axel Preßler**
2. **Prof. Dr. Martin Halle**

Die Dissertation wurde am 21.10.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.02.2020 angenommen.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>I. Abstract (deutsch)</b> .....	<b>3</b>
<b>II. Abstract (English)</b> .....	<b>5</b>
<b>III. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1. Definition der Aortenklappenstenose .....	9
1.2. Ätiologie der Aortenklappenstenose .....	9
1.3. Epidemiologie.....	9
1.4. Klinischer Verlauf und Prognose .....	10
1.5. Minimalinvasiver Aortenklappenersatz (Transkatheter- Aortenklappenimplantation).....	11
1.6. Verschiedene Klappentypen bei TAVI.....	12
1.7. Rehabilitation nach TAVI .....	13
1.8. SPORT:TAVI.....	15
1.9. Zielsetzung und Fragestellung.....	15
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>17</b>
2.1. Studiendesign.....	17
2.2. Probanden, Intervention und Bezug zur Pilotstudie .....	17
2.3. Probanden der Nachbeobachtungsstudie .....	19
2.4. Endpunktdefinition .....	19
2.5. Untersuchungsablauf .....	21
2.6. Anamnese und Anthropometrie.....	21
2.7. Klinische Untersuchungen.....	22
2.7.1. Labormessungen.....	22
2.7.2. 12-Kanal Elektrokardiographie .....	23
2.7.3. Körperliche Belastungstests .....	23
2.7.3.1. Spiroergometrie .....	23
2.7.3.2. 6-Minuten-Gehtest.....	26
2.7.3.3. Maximalkrafttest.....	27
2.7.3.4. Echokardiographie.....	28
2.8. Statistische Analyse.....	29
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>

3.1. Studienpopulation .....	31
3.2. Basischarakteristika .....	34
3.3. Ergebnisse der Leistungsparameter .....	37
3.3.1. Spiroergometrie: VO <sub>2</sub> peak und VO <sub>2</sub> AT .....	37
3.3.2. Muskelkraft und 6-Minuten-Gehtest .....	39
3.3.3. Übersicht der Leistungsparameter von V1 bis V3.....	41
3.3.4. NYHA Stadium .....	46
3.4. Sicherheit der Intervention .....	52
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>55</b>
4.1. Verwendung und Bedeutung von VO <sub>2</sub> peak und VO <sub>2</sub> AT als Parameter der körperlichen Belastbarkeit.....	55
4.2. Einfluss der körperlichen Belastung auf die kardiovaskuläre Mortalität .....	56
4.3. Sicherheit einer Trainingsintervention für TAVI Patienten .....	57
4.4. Senkung der Mortalität durch Training .....	58
4.5. Vergleich mit anderen Studien über Training für Patienten mit kardialen Erkrankungen (SMARTEX und SAINTEX).....	59
4.6. Basischarakteristika als Prädiktor kardiovaskulärer Mortalität.....	60
4.7. Limitationen.....	62
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>IV. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>V. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>VI. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>67</b>
<b>VI. Danksagung.....</b>	<b>78</b>

## I. Abstract (deutsch)

**HINTERGRUND:** Die kathetergestützte perkutane Aortenklappenimplantation (engl. Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) ist ein Verfahren zur Behandlung der Aortenklappenstenose, das besonders bei älteren multimorbiden Patienten mit Kontraindikationen für einen chirurgischen Aortenklappenersatz eingesetzt wird. Wie bereits die randomisierte, kontrollierte Pilotstudie SPORT:TAVI gezeigt hat, profitieren diese Patienten von einem 8-wöchigen postinterventionellem Kraft-Ausdauer-Training durch Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Muskelkraft ohne Beeinträchtigung der Prothesenfunktion. Bis jetzt gibt es allerdings noch keine Studie, die den Langzeiteffekt einer solchen Trainingsintervention auf die körperliche Belastbarkeit von TAVI-Patienten untersucht hat. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob die unmittelbar nach SPORT:TAVI gemessenen Verbesserungen weiterhin bestehen bleiben und die Sicherheit des Trainings auch auf lange Sicht gegeben ist.

**METHODEN:** Bei 17 (von ursprünglich 27) Patienten aus der Pilotstudie (mittleres Alter zu Beginn der Pilotstudie  $82 \pm 7$  Jahre, Altersspanne 71-92 Jahre; n=8 weiblich, n=9 männlich; n=10 aus Trainingsgruppe (TG); n=7 aus Kontrollgruppe (KG)) wurden erneut  $24 \pm 6$  Monate nach der Eingangsuntersuchung und  $27 \pm 5$  Monate nach TAVI die Leistungsfähigkeit, Muskelkraft und Sicherheitsparameter untersucht. 10 Patienten konnten auf Grund von Tod, Krankheit und fehlender Erreichbarkeit nicht erneut rekrutiert werden. Der primäre Endpunkt, die Änderung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ), und der sekundäre Endpunkt, die Änderung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}$ ), wurden im Gruppenvergleich durch Spiroergometrie im Rampenprotokoll ermittelt. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Muskelkraft, gemessen durch den 1-Maximalkrafttest an zwei Maschinen, Beinpresse (M. quadrizeps femoris) und Bankdrücken (Mm. pectorales) sowie die Änderung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MGT) und das New York Heart Association (NYHA) Stadium zur Einteilung des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz. Die Sicherheit der Intervention wurde durch Parameter der Prothesendysfunktion in der Echokardiografie, Nierenfunktionsparameter sowie durch Aufnahme von neu aufgetretenen unerwünschten Ereignissen geprüft.

**ERGEBNISSE:** Es zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied im Hinblick auf die VO<sub>2</sub>AT zu Gunsten der TG (Gruppendifferenz 2,7ml/min/kg (95%-KI 0,8-4,6; p=0,008). Innerhalb der TG zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung der VO<sub>2</sub>AT von 1,5ml/min/kg (95%-KI 0,16-2,9; p=0,033) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung. Der Gruppenunterschied der VO<sub>2</sub>peak betrug 2,1ml/min/kg (-1,1-5,4; p=0,178) zu Gunsten der TG. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Gruppenunterschied im 6MGT zu Gunsten der TG (8m (95%-KI -55-71; p=0,785)). Innerhalb der KG war die Strecke des 6MGT signifikant gesunken (-51,0m (95%-KI -86,6 - -15,4; p=0,013)). Für die Änderung der Muskelkraft konnte kein signifikanter Gruppenunterschied gefunden werden. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse festgestellt, und die Prothesen- und Nierenfunktionsparameter zeigten keine signifikante Änderung.

**SCHLUSSFOLGERUNG:** Ein 8-wöchiges einmaliges kombiniertes Kraft-Ausdauertraining war auch langfristig für Patienten nach TAVI sicher und ohne negative Effekte auf Klappen- und Nierenfunktion. Die signifikante Verbesserung des Belastungsparameters VO<sub>2</sub>AT durch das Training konnte erhalten bleiben. Die Muskelkraft und VO<sub>2</sub>peak zeigten dagegen keine signifikanten Verbesserungen in der Langzeituntersuchung. Dies zeigt, dass eine Fortsetzung des Kraft-Ausdauer-Trainings nach perkutanem Aortenklappenersatz für eine langfristige Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit von großer Bedeutung ist.

**SCHLAGWÖRTER:** Kathetergestützte perkutane Klappenimplantation, Training, kardiale Rehabilitation

## II. Abstract (English)

**BACKGROUND:** Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a frequently used treatment for elderly, multimorbid patients with aortic stenosis and contraindication for surgical replacement. As shown in the pilot study SPORT:TAVI these patients benefit from a post-interventional endurance and resistance training with improvements in exercise capacity and muscular strength compared to usual care (UC). However, no study has examined the long-term effect of this intervention on exercise capacity after TAVI. Thus, the objective of this study was to investigate whether the initial improvements remain and the long-term safety of this training persists.

**METHODS:** Exercise capacity, muscular strength and safety were evaluated in 17 of 27 patients of the pilot study SPORT:TAVI (mean age at the beginning of the pilot study  $82 \pm 7$  years, range 71-92 years; n=8 female, n=9 male; n=10 training group, n=7 usual care). Patients were examined  $24 \pm 6$  months after baseline visit and  $27 \pm 5$  months after TAVI. 10 patients could not be recruited to the follow up study, because of death, illness or lack of accessibility. The primary efficacy endpoint was between-group difference in change in peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ). The secondary efficacy endpoint was between-group difference in change in oxygen uptake at the ventilatory anaerobic threshold ( $VO_{2AT}$ ), both measured by cardiopulmonary exercise testing. Further secondary endpoints were change in muscular strength assessed with the One-Repetition maximum test on leg- and bench presses (M. quadriceps femoris; Mm. pectorales), change in distance in 6-minute walking distance (6MWD) and New York Heart Association (NYHA) functional class of heart failure. Safety was assessed by documenting prosthesis and renal function and new adverse events.

**RESULTS:** Change in  $VO_{2AT}$  from baseline was significantly elevated in the training group compared to usual care (group difference 2.7 ml/min/kg (95%-CI 0.8-4.6; p=0.008)). Also within the training group a significant change was measured for  $VO_{2AT}$  (1.5ml/min/kg (95%-CI 0.16-2.9; p=0.033)) compared to baseline. Between-group difference in change in  $VO_{2peak}$  was 2.1 ml/min/kg (-1.1-5.4; p=0.178) in favor of the training group. Change in 6MWD was non-significantly elevated in the training group (8m (95%-CI -55-71; p=0.785)). The distance in 6MWD within the usual care group has significantly decreased (-51.0m (95%-CI -86.6- -15.4; p=0.013)). No significant changes were determined for muscular

strength. No adverse events were assessed, and the renal and prosthesis function was unaffected by the intervention.

**CONCLUSION:** Eight weeks of combined endurance and resistance training shortly after TAVI was safe over time and did not result in any negative impact on prosthesis and renal function. The results showed preserved significant improvements in  $VO_{2AT}$ , but not in  $VO_{2peak}$  and muscular strength. The results underline, that ongoing exercise interventions after transcatheter aortic valve implantation are essential to sustain long term improvements in exercise capacity.

**KEY WORDS:** Transcatheter aortic valve implantation, exercise training, cardiac rehabilitation

### III. Abkürzungsverzeichnis

1-WM: 1-Wiederholungsmaximum

6MGT: 6-Minuten-Gehtest

KG: Kontrollgruppe

kg: Kilogramm

NYHA Stadium: New York Heart Association Stadien zur Einteilung des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz

m: Meter

min: Minuten

ml: Milliliter

mmol/l: Millimol pro Liter

PETO<sub>2</sub>: endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck

PETCO<sub>2</sub>: endexpiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck

PoW: Punkt des optimalen Wirkungsgrades der Atmung

RCP: respiratorischer Kompensationspunkt

RER: engl. Respiratory exchange ratio: Respiratorischer Quotient: Verhältnis von spiroergometrisch gemessener Kohlendioxidabgabe zu Sauerstoffaufnahme (ml/min)

s: Sekunden

TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation

TG: Trainingsgruppe

V1-3: Visite 1-3

$V_{CO_2}$ : Kohlenstoffdioxidabgabe

$VE/V_{CO_2}$ : Atemäquivalent für  $CO_2$ : Verhältnis von Ventilation zu  $CO_2$  Abgabe

$VO_{2peak}$ : Maximale Sauerstoffaufnahme am Belastungsende, berechnet aus den drei höchsten Werten der letzten Belastungsminute

$VO_{2AT}$ : Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen anaeroben Schwelle

$V_T$ : Ventilatorische Schwelle

W: Watt

z.B.: zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1. Definition der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose stellt bei Erwachsenen wie Kindern den häufigsten Grund einer Obstruktion des links-ventrikulären Ausflusstraktes dar (Bonow et al., 2006). Hierbei wird als Aortenklappensklerose eine Verdickung sowie Kalzifizierung der Klappe ohne einen erhöhten Druckgradienten (Jet-Geschwindigkeit  $< 2\text{m/s}$ ) bezeichnet. Im Gegensatz hierzu wird bei einem Druckgradienten über die alterierte Klappe mit einer Geschwindigkeit von mindestens  $2\text{ m/s}$  von einer Aortenklappenstenose gesprochen. Hierbei werden die klinischen Stadien der Aortenklappenstenose anhand der Symptome, der Klappenanatomie, der linkventrikulären Ejektionsfraktion sowie der Hämodynamik eingeteilt (Otto & Nishimura, 2014). Eine symptomatische Aortenklappenstenose liegt bei Symptomen der fortgeschrittenen Aortenklappenstenose wie Herzversagen, Angina pectoris oder Synkopen vor, während auch Dyspnoe und verminderte Belastbarkeit auf eine symptomatische Aortenklappenstenose hindeuten können.

## 1.2. Ätiologie der Aortenklappenstenose

Neben kongenitalen Ursachen einer Aortenklappenstenose, was häufig mit einer uni- oder bikuspiden Klappe einhergeht, stellen Kalzifizierung und rheumatische Erkrankungen die wichtigsten Ursachen der Aortenklappenstenose dar. Im Falle einer rheumatischen Genese sind meist weitere Klappen (z.B. Mitralklappe) mit betroffen. Weitere weniger häufige Ursachen sind metabolische Erkrankungen, Niereninsuffizienz oder autoimmune Erkrankungen (z.B. Lupus erythematodes).

## 1.3. Epidemiologie

Bezüglich der Genese der Aortenklappenstenose besteht ein geographischer Zusammenhang wobei weltweit die rheumatische Aortenklappenstenose am häufigsten vorkommt. In Europa und Nordamerika stellt eine Kalzifizierung einer tri- oder bikuspiden Klappe die häufigste Ursache dar. Die Aortenklappenstenose nimmt mit steigendem Alter zu, wobei in der Gruppe der 70-79 Jährigen fast 4% und in der Gruppe der 80-89 Jährigen fast 10% von einer Aortenklappenstenose betroffen sind (Eveborn et al., 2013). Bei asymptomatischen Patienten

zeigte sich in dieser Gruppe keine signifikant erhöhte Mortalität (HR 1,28) (Eveborn et al., 2013).

#### **1.4. Klinischer Verlauf und Prognose**

Bei der Aortenklappenstenose lässt sich in den meisten Fällen eine Zunahme der Schwere über die Zeit feststellen. So zeigt sich eine weitere Reduktion der Klappenöffnungsfläche und ein Ansteigen des transvalvulären Druckgradienten. In physiologischen Zustand entsprechen sich die Klappenöffnungsfläche und der Querschnitt des linksventrikulären Ausflusstraktes. Bei Voranschreiten der Aortenklappenkalzifizierung (bei etwa halber Öffnungsfläche) zeigt sich in dem erhöhten Widerstand gegenüber der linksventrikulären Ejektion eine hämodynamische Relevanz. Hierbei wird eine kontinuierliche Reduktion der Klappenöffnungsfläche und somit Zunahme des Widerstandes durch das Myokard mit einer konzentrischen Hypertrophie kompensiert. Hierdurch wird bei normalen Ejektionsfraktionen, jedoch erhöhtem systolischen Druckgradient die Herzfunktion aufrechterhalten. Bei weiterem Fortschreiten der Stenose und der kompensatorischen Hypertrophie nimmt jedoch der enddiastolische linksventrikuläre Druck zu und die Ventrikelcompliance ab. Durch die gestörte diastolische Funktion kommt es meist zu den ersten Symptomen. Tritt eine interstitielle Fibrose im Rahmen des Remodellings auf, können die Symptome auch nach Klappenersatz weiterbestehen. Die Fibrose wie auch subendokardiale Minderdurchblutungen können über Beeinträchtigung der Kontraktionskoordination weiter zu einer reduzierten ventrikulären Funktion beitragen (Jin et al., 1996).

Meist geht der symptomatischen Phase einer Aortenklappenstenose eine lange Zeit ohne Symptome voraus. Bei normaler ventrikulärer Funktion treten Symptome meist erst bei einer Klappenöffnungsfläche von unter 1 cm<sup>2</sup>, einer Jet-Geschwindigkeit von über 4 m/s oder einem transvalvulärem Druckgradient von über 40 mmHg auf (Otto & Nishimura, 2014). Hierbei ist jedoch der Symptombeginn interindividuell verschieden. Meist treten die Symptome aber vor Entwicklung einer systolischen Dysfunktion auf. Mit zunehmender Belastung des Ventrikels und längerem Bestehen einer kompensatorischen Hypertrophie zeigt sich ein Übergang zum Herzversagen mit erniedrigtem Schlagvolumen und Herzzeitvolumen. Die klinische Relevanz der Aortenklappenstenose zeigt sich in der Abnahme des Ereignis-freien Überlebens (Endpunkt Tod oder Klappenersatz) von 93%

(nach einem Jahr) auf 62 % (nach 3 Jahren) auf 26 % nach 5 Jahren an einer Studie mit Jet-Geschwindigkeiten von  $\geq 2,5$  m/s (Otto et al., 1997). Eine weitere Studie mit Jet-Geschwindigkeiten von  $> 4$  m/s zeigte hier ein Ereignis-freies Überleben von 67 % (nach einem Jahr), 56 % (nach zwei Jahren) und 33 % (nach 4 Jahren) (Rosenhek et al., 2000). Darüber hinaus konnte eine Studie mit Jet-Geschwindigkeiten von  $> 5$  m/s ein Ereignis-freies Überleben von 64 % (1 Jahr), 36 % (2 Jahre), 25 % (3 Jahre), 12 % (4 Jahre) und 3 % (6 Jahre) zeigen (Rosenhek et al., 2010). Durch diese Studien wird die Progression und die damit einhergehende steigende Mortalität unterstrichen.

Für die Progression der Aortenklappenstenose spielen eine Vielzahl von Faktoren eine Rolle. Neben der Jet-Geschwindigkeit und der Klappenöffnungsfläche sowie der Schwere der Verkalkung spielen das Alter, Niereninsuffizienz, Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hyperkalzämie und das männliche Geschlecht einer Rolle (Kamalesh et al., 2009; Palta et al., 2000; Pellikka et al., 2005; Pohle et al., 2001).

Sollten sich Patienten mit einer schweren symptomatischen Aortenklappenstenose keinem Klappenersatz unterziehen, haben sie eine schlechte Prognose. Hierbei steigt die Mortalität bei Patienten mit Aortenklappenstenose nach Entwickeln von Symptomen massiv an. Daher, insbesondere angesichts der guten Ergebnisse, wird diesen Patienten ein Klappenersatz empfohlen. Die deutlich erhöhte Mortalität einer Aortenklappenstenose, welche keinem Klappenersatz zugeführt wird oder werden kann, wird auch durch die Ergebnissen der PARTNER Studie deutlich. Hierbei zeigte sich nach Standardtherapie (inkl. Ballonvalvuloplastie) eine Mortalität von 50,7 % vs. 30,7 % ( $p < 0,001$ ) nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (englisch: transcatheter aortic valve implantation, TAVI) (Leon et al., 2010).

## **1.5. Minimalinvasiver Aortenklappenersatz (Transkatheter-Aortenklappenimplantation)**

Neben dem konventionellen offenen Aortenklappenersatz, der meist mit Zuhilfenahme einer Herzlungenmaschine durchgeführt wird, hat sich seit ihrer Erstbeschreibung Anfang der 2000er Jahre das minimalinvasive Verfahren mittels TAVI etabliert (Cribier et al., 2002). Bei der Durchführung einer TAVI erfolgt der Zugang durch i.d.R. Punktion des arteriellen Gefäßsystems. Ein hierfür häufig gewählter Zugangsweg stellt die Punktion der A. femoralis dar. Die Klappe kann jedoch auch über einen Zugang über die A. subclavia oder transapikal

am Herzen erfolgen. Weitere Zugangswege stellen ein direkter Zugang über die Aorta sowie ein transcavalärer Zugang nach Punktion einer Vene dar (z.B. der V. femoralis). Insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risikoprofil, die einer offenen OP nicht zugeführt werden können (bei Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung sowie genereller Arteriosklerose, Niereninsuffizienz oder Lungenerkrankungen), stellt die TAVI einen wichtigen Therapiepfeiler dar (Leon et al., 2010; Makkar et al., 2012; Nishimura et al., 2017; Smith et al., 2011). Auch bei Patienten mit moderatem Operationsrisiko stellte sich die TAVI als dem offenen Aortenklappenersatz als nicht untergelegen heraus (Leon et al., 2010; Thourani et al., 2016). Auch bei Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko ist die TAVI bezüglich der Mortalität sowie dem Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls der offenen OP nicht unterlegen, es wird jedoch eine erhöhte Rate an Re-Interventionen nach TAVI beschrieben (Fu et al., 2019).

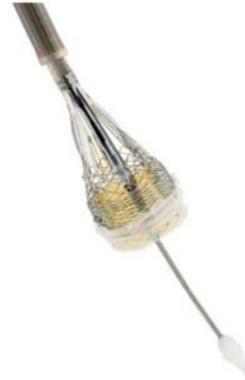
## **1.6. Verschiedene Klappentypen bei TAVI**

Es werden derzeit verschiedene Klappentypen unterschiedlicher Hersteller verwendet (siehe Abbildung 1). Die Firma Medtronic bietet derzeit mit dem Evolut Pro System eine Klappe aus Schweineperikard auf einem selbst-ausdehnenden Nitinol-Gerüst an. Die Lotus Edge-Klappe von Boston Scientific besteht aus einer Rinderperikardklappe auf einem Nitinol-Gestell. Bei der Portico-Klappe des Herstellers St. Jude Medical werden die Klappenflügel aus Rinderperikard mit einer Basis aus Schweineperikard auf einem Nitinolstent kombiniert. Die Sapienklappe des Herstellers Edwards besteht aus Rinderperikard.

Medtronic; Evolut Pro



Boston Scientific; Lotus Edge



St. Jude Medical; Portico

Edwards; Sapien 3

**Abbildung 1:** *Verschiedene Klappentypen bei TAVI (Boston, 2019; Edwards, 2019; Medtronic, 2019; St.Jude, 2019)*

## 1.7. Rehabilitation nach TAVI

Auch die Rehabilitationsprogramme, die nach kardialen Eingriffen durchzuführen sind, wurden durch die Entwicklung der TAVI beeinflusst. Bedingt durch ein komplett neues Patientenkollektiv, ist eine krankheits- und befundspezifische Anpassung der Rehabilitationsprogramme nötig (Pressler, 2017; Ribeiro et al., 2017). Da es sich bei den Patienten, die eine TAVI erhalten, meist um ein Patientengut mit ausgeprägten Komorbiditäten sowie fortgeschrittenem Alter handelt, sind hier - im Gegensatz zu anderen Herzerkrankungen - spezielle Anforderungen an die Nachbehandlung mit intensiviertem Programm zu stellen (Osnabrugge et al., 2013). Neben den deutlichen klinischen Verbesserungen durch die TAVI im Vergleich zu einer konservativen Therapie, stellt die reduzierte Mobilität, erhöhte Gebrechlichkeit sowie Multimorbidität in der Nachbehandlung eine besondere Herausforderung dar, wobei gerade der Nachbehandlung zum Sicherstellen

des Therapieerfolgs eine Schlüsselfunktion zukommt (Leon et al., 2010; Osnabrugge et al., 2013; Pressler, 2017). Zur Nachbehandlung existieren bereits Studien, die sich auf den 6-Minuten-Gehtest (6MGT) sowie den Barthelindex stützen, jedoch aufgrund ihrer Heterogenität sowie meist geringen Anzahl an Patienten nur eine schwache Evidenzlage bieten (Fauchere et al., 2014; Pressler, 2017; Russo et al., 2014; Voller et al., 2015). Bezüglich der Erfassung des Verlaufs nach einem Rehabilitationsprogramm nach TAVI sollte zur Beurteilung eines Programms die maximale Sauerstoffaufnahme („peak oxygen uptake“) herangezogen werden, da sowohl der 6MGT als auch der Barthelindex hierfür weniger geeignet erscheinen (Pressler, 2017). Einen weiteren wichtigen Nachbeobachtungsparameter stellt die postinterventionelle Lebensqualität dar. Hierbei hat sich der „Kansas City cardiomyopathy questionnaire“ und die „short form 12 (SF-12) health survey“ u.a. bereits in Studien zur Erfassung der Lebensqualität nach TAVI bewährt (Eichler et al., 2017). Es scheint daher angezeigt, in weiteren Studien das notwendige Evidenzniveau für eine wissenschaftlich begründete und für den Patienten sichere und funktionell relevante Nachbehandlung zu schaffen. Hierbei sollte auch die Sicherheit des Nachbehandlungsprogramms auf der Basis von echokardiographischen Parametern eine zentrale Rolle spielen und eine adäquate ambulante Weiterführung gewährleistet sein (Kappetein et al., 2012; Pressler, 2017).

Um das Evidenzniveau in diesem für das Outcome der Patienten nach TAVI so entscheidenden Feld weiter zu verbessern, wurde die SPORT:TAVI-Studie konzipiert. Hierbei handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Patienten nach TAVI einer achtwöchigen überwachten Trainingsintervention (Trainingsgruppe, TG) unterzogen wurden und einer nicht trainierenden Kontrollgruppe (KG) gegenübergestellt wurden. Hierbei konnte erstmals auf hohem Evidenzniveau neben der Sicherheit für die Patienten eine hohe Effektivität des Trainings bezüglich der Trainingskapazität, Muskelkraft sowie Lebensqualität gezeigt werden (Pressler et al., 2016). Ob sich diese durchschlagenden Verbesserungen auch in einem anhaltenden Langzeiteffekt wieder finden, sollte im Rahmen der vorliegenden Studie durch Re-evaluation der Parameter in der Studienpopulation im langfristigen Verlauf erfasst werden.

## **1.8. SPORT:TAVI**

In der prospektiven, kontrollierten und randomisierten Pilotstudie SPORT:TAVI (Pressler et al., 2016) wurde der Effekt eines 8-wöchigen kombinierten Kraft-Ausdauertrainings auf die körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität von älteren Patienten nach TAVI untersucht. Hierzu wurden 30 Patienten nach TAVI (mittleres Alter  $81 \pm 6$  Jahre, 44% weiblich,  $83 \pm 34$  Tage nach Intervention) zufällig 1:1 einer TG beziehungsweise einer KG zugeordnet. Der primäre Endpunkt war der Gruppenunterschied in der Änderung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{peak}$ ), welche mittels Spiroergometrie ermittelt wurde. Sekundäre Endpunkte waren der Gruppenunterschied in der Änderung der Muskelkraft, der zurückgelegten Strecke im 6MGT und der Lebensqualität, gemessen anhand der oben bereits erwähnten Fragebögen. Außerdem wurde die Sicherheit des Trainings anhand von trainingsbezogenen unerwünschten Ereignissen, der Prothesenfunktion und der Nierenfunktion ermittelt. Die genaue Vorgehensweise ist weiter unten im Kapitel „Methoden“ dargestellt.

Anhand der Ergebnisse konnte in der TG eine signifikante Verbesserung der Belastbarkeit, Muskelkraft sowie der Lebensqualität gegenüber der KG gefunden werden. Es wurden keine negativen Effekte des Trainings auf die Prothesenfunktion festgestellt.

Die TG war bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme mit einer Gruppendifferenz von 3,7 ml/min pro kg Körpergewicht (95% KI 1,1-6,3;  $p=0,007$ ) überlegen. Die Ergebnisse der Muskelkraft ergaben im Bankdrücken 6 kg (95% KI 3-10,  $P=0,002$ ), in der Schulterpresse 5 kg (95% KI 1-8,  $p=0,08$ ) und in der Beinpresse 17 kg (95% KI 6-28;  $p=0,005$ ) Gruppenunterschied im Vergleich zur KG.

Auch der Fragebogen für Lebensqualität hinsichtlich körperlicher Einschränkung (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ) erbrachte einen positiven Gruppenunterschied zu Gunsten der TG (19,2; 95% KI 4,1-34,2;  $p=0,015$ ).

Somit konnte das kombinierte Kraft-Ausdauertraining für Patienten nach TAVI als sicher und gewinnbringend für die körperliche Belastbarkeit, Muskelkraft und Lebensqualität der Patienten gewertet werden.

## **1.9. Zielsetzung und Fragestellung**

Die TAVI ist ein neueres minimal-invasives Verfahren zur Behandlung einer höhergradigen Aortenklappenstenose, welches besonders bei älteren multimorbiden Patienten mit Kontraindikationen für einen offenen Herzklappenersatz eingesetzt wird. Zu den allgemeinen

Rehabilitationsmaßnahmen nach Herzklappenersatz, darunter auch TAVI, zählt bisher in Deutschland ein 3-wöchiges Anschlussrehabilitationsprogramm, bestehend, je nach individuellen Möglichkeiten, aus Ausdauer- und Krafttraining und diversen Schulungen. Dies wird meist unmittelbar nach dem Eingriff in einer stationären Rehabilitationseinrichtung durchgeführt (Bjarnason-Wehrens et al., 2007). Doch kann TAVI Patienten empfohlen werden, nach der Operation auch weiterhin kontinuierlich Sport zu treiben, um die Lebensqualität und körperliche Fitness besonders in Bezug auf ihre Herzerkrankung zu verbessern?

Die Pilotstudie SPORT:TAVI hat bereits 2012 bis 2014 den Effekt eines einmaligen 8-wöchigen kombinierten Kraft-Ausdauer-Trainings für Patienten nach TAVI auf die körperliche Belastbarkeit der Patienten und Sicherheit der Intervention unter Berücksichtigung der Prothesen-, Nieren- und Herzfunktion getestet. Hier konnte gezeigt werden, dass diese Trainingsintervention sicher ist und einen unmittelbaren positiven Effekt auf körperliche Belastbarkeit und Muskelkraft der Patienten hat.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie sich diese einmalige Trainingsintervention langfristig auf die Patienten auswirkt und ob die Trainingsintervention auch langfristig sicher in Bezug auf die Funktion der Aortenklappenprothese ist. Zudem sollte analysiert werden, ob die anfangs gemessene Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Muskelkraft auch langfristig erhalten bleibt. Dazu wurde die Nachbeobachtungsstudie nun 1 bis 2 Jahre nach der Trainingsintervention durchgeführt. Mit der Beantwortung dieser Fragestellungen könnten die Langzeit-Behandlungsmöglichkeiten für TAVI Patienten verbessert werden. Es könnten langfristig die Fitness und die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden und ihnen der Umgang mit einer Klappenprothese erleichtert werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Die aktuelle Arbeit ist eine Nachbeobachtungsstudie der prospektiven, kontrollierten und randomisierten Pilotstudie SPORT:TAVI (Pressler et al., 2016). In dieser Nachbeobachtungsstudie wurden die Langzeitauswirkungen einer 8-wöchigen Trainingsintervention auf die körperliche Belastbarkeit und Sicherheit bei Patienten nach TAVI untersucht. Das Studienprotokoll der Pilotstudie und damit auch der Nachbeobachtungsstudie wurde bereits 2012 durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der TU München (Zulassungsnummer 5374/12) genehmigt und - den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki gemäß - durchgeführt. Alle Studienteilnehmer wurden über den Ablauf aufgeklärt und willigten vor Teilnahme schriftlich ein. Die Einteilung in TG und KG erfolgte 1:1 randomisiert. Die Pilotstudie umfasste eine Eingangsuntersuchung (Visite: V1), eine anschließende Trainingsintervention und eine Abschlussuntersuchung (Visite: V2; innerhalb einer Woche nach Trainingsende). In der Nachbeobachtungsstudie wurde zusätzlich eine weitere Nachuntersuchung (Visite: V3) der Studienteilnehmer durchgeführt. Die Trainingsintervention sowie die Untersuchungen fanden im Zentrum für Prävention, Rehabilitation und Sportmedizin der Technischen Universität München zwischen Oktober 2012 und April 2014 sowie zwischen September und Dezember 2015 statt. Alle drei Untersuchungen (V1-V3) wurden nach demselben Schema und unter denselben Untersuchungsbedingungen durchgeführt. Es wurden keine Änderungen an Methodik oder Teilnahmebedingungen im Vergleich zur Pilotstudie vorgenommen.

### **2.2. Probanden, Intervention und Bezug zur Pilotstudie**

Von August 2012 bis April 2014 wurden im Rahmen der Pilotstudie SPORT:TAVI 237 Probanden im Großraum München postalisch kontaktiert und eingeladen. Alle Probanden erhielten in diesem Zeitraum eine TAVI. Diese wurde entweder im Deutschen Herzzentrum München oder in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität München durchgeführt. Von den kontaktierten Probanden stellten sich 36 im Studienzentrum für Prävention, Rehabilitation und Sportmedizin der Technischen Universität München vor und wurden im Hinblick auf eine mögliche Studienteilnahme gescreent.

In die Studie aufgenommen wurden klinisch stabile Patienten, welche bis zu 6 Monate vorher eine TAVI erhielten. Die Indikation zur TAVI musste von einem interdisziplinären Herzteam nach den damals aktuellen Leitlinien (Holmes et al., 2012) gestellt worden sein. Weiterhin wurden nur Patienten zugelassen, die körperlich und psychisch in der Lage waren, ein Training auf dem Ergometer und an Kraftgeräten auszuführen. Ausschlusskriterien waren eine schwere obstruktive Lungenerkrankung ( $FEV_1 < 50\%$ ), eine unkontrollierte Hypertension, ein unkontrollierter Diabetes mellitus oder eine klinische Instabilität, wie z. B. eine dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA: New York Heart Association Stadium IV) oder eine schwerwiegendere Rhythmusstörung, sowie eine TAVI auf Patientenwunsch trotz vom Herz-Team gestellter Indikation für eine offene chirurgische Implantation (Pressler et al., 2016). Bei den Studienteilnehmern wurden die folgenden Klappentypen verwendet: Metronic CoreValve, Edwards Sapien, Sapien XT, Sapien 3 und Symetis Acurate. Alle Modelle wurden damals üblicherweise eingesetzt. Ein Patient erhielt die Aortenklappe über den apikalen Zugang, alle anderen Patienten erhielten die Klappe über den transfemorale Zugang.

Sechs Teilnehmer wurden als ungeeignet für die Studie eingestuft, drei davon waren körperlich nicht belastbar genug. Bei einem Patienten war die Indikation für eine TAVI nicht den Anforderungen entsprechend. Ein weiterer Patient willigte die Teilnahme nicht ein. Die restlichen 30 Teilnehmer (mittleres Alter:  $81 \pm 6$  Jahre; Altersspanne 71-92 n= 13 weiblich; n= 17 männlich;) wurden 1:1 in eine TG (n= 15 Teilnehmer) und eine KG (n= 15 Teilnehmer) randomisiert.

Nach der Eingangsuntersuchung erfolgte für die Probanden der TG ein 8-wöchiges Kraft- und Ausdauertraining. Die Probanden der KG erhielten kein Training, ihnen wurde aber auch nicht explizit von Alltagsaktivitäten abgeraten.

Das überwachte Training wurde im lehrstuhleigenen Trainingsraum nach den aktuellen Trainingsempfehlungen einer Sekundärprävention für Herzkrankte entworfen und an die Altersklasse der Probanden angepasst (Piepoli et al., 2014; Pressler et al., 2016, p. 5).

Beim Ausdauertraining wurde die Trainingsintensität von zwei Einheiten pro Woche (in Woche eins) auf drei Einheiten pro Woche (in Woche zwei bis acht) gesteigert. Das Ausdauertraining bestand zunächst aus 20 Minuten Belastung bei 40% des  $VO_2$ peak auf dem

Fahrradergometer (Milon Industrie GmbH, Emersacker, Deutschland); es wurde im Verlauf des Trainingsprogramms auf bis zu 45 Minuten bei 70% des VO<sub>2</sub>peak gesteigert.

Das Krafttraining wurde in der zweiten Woche im Anschluss an das Ausdauertraining begonnen und bestand aus zwei Einheiten pro Woche an 5 verschiedenen Geräten (Bankdrücken, Rudern, Schulterpresse, Latzug, Beinpresse). Die Intensität des Krafttrainings wurde durch den Maximalkrafttest in % des 1-Wiederholungsmaximums (1-WM) ermittelt. Gestartet wurde mit einmal 10 Wiederholungen bei 30% des 1-WM; die Übungen wurden schrittweise bis auf drei Sätze mit 15 Wiederholungen bei 50-60% des 1-WM gesteigert. Die Steigerungsgeschwindigkeit wurde an die individuellen Fähigkeiten der Probanden angepasst.

Im Verlauf konnten drei Probanden (n=2 aus der TG, n=1 aus der KG) die Studie nicht zu Ende führen. Ein Proband davon erlitt einen Unfall, ein weiterer eine letale zerebrale Blutung und bei einem Probanden war keine Zweituntersuchung möglich. Keines der Ereignisse war trainingsbezogen, da sie sich mehr als 12 h nach dem letzten Training ereigneten.

Spätestens eine Woche nach Beendigung des Trainings im Jahr 2014 erfolgte die Abschlussuntersuchung.

### **2.3. Probanden der Nachbeobachtungsstudie**

Die Nachbeobachtungsstudie sollte nun den Langzeiteffekt auf die körperliche Belastbarkeit und die langfristige Sicherheit der Trainingsintervention überprüfen. Dafür wurden die zuletzt untersuchten 27 Probanden erneut im Juli 2015 zu einer Nachuntersuchung per Brief oder per Telefonanruf in das Zentrum für Prävention, Rehabilitation und Sportmedizin eingeladen. Immobilien, aber trotzdem teilnahmewilligen Patienten wurde der Transport zum Zentrum durch Abholung mit dem Auto ermöglicht.

### **2.4. Endpunktdefinition**

Gemäß der Pilotstudie war auch in dieser Studie der primäre Endpunkt der Gruppenunterschied in der Änderung der maximalen Sauerstoffaufnahme zwischen V3 und V1. Sekundäre Endpunkte waren die Änderung der Muskelkraft (1. Quadrizeps femoris, 2. Mm. Pectorales), die Änderung der Gehstrecke im 6MGT sowie die Änderung des NYHA-Stadiums, ebenfalls zwischen V3 und V1, im Gruppenvergleich. Des Weiteren wurden die

Änderungen folgender spiroergometrischer Parameter aufgenommen: Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen anaeroben Schwelle ( $VO_2AT$ ), Atemäquivalent für  $CO_2$  ( $VE/VCO_2$ ), respiratorischer Quotient (RER) und Testdauer der Spiroergometrie.

**NYHA Klassifikation:**

Die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation dient der Einteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz entsprechend ihrer Leistungsfähigkeit (Tab. 1). Dementsprechend weist ein Patient im NYHA-Stadium I eine objektive kardiale Dysfunktion auf, ist jedoch unter Therapie symptomfrei. (Hoppe et al., 2005, p. 490)

*Table 1: NYHA Klassifikation (Hoppe et al., 2005, p. 490 Tab. 003)*

Klasse I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
Klasse II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
Klasse III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
Klasse IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Die Sicherheit der Intervention wurde - wie in der Pilotstudie - durch die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen sowie anhand der Parameter für Prothesendysfunktion und Nierenwerte (Glomeruläre Filtrationsrate GFR, Kreatinin) überprüft. Auch hier sollten die Änderung der Werte von V1 zu V3 zwischen den Gruppen verglichen werden. Als Parameter der Prothesendysfunktion galten, orientiert an der Pilotstudie, die Kriterien des „Valve Academic Research Consortium“, wie nachfolgend im Kapitel „Echokardiographie“ näher erläutert (Leon et al., 2011, pp. 259-260).

## **2.5. Untersuchungsablauf**

Die Untersuchungen wurden dem Studienprotokoll der Pilotstudie folgend unter Einhaltung der dort beschriebenen Reihenfolge durchgeführt. Die Testung der Muskelkraft wurde aus logistischen Gründen in der hier beschriebenen Nachbeobachtungsstudie auf die zwei Hauptgruppen (Mm. quadrizeps femoris und Mm. pectoralis) beschränkt.

## **2.6. Anamnese und Anthropometrie**

Zur Ermittlung der Basischarakteristika wurden anamnestische und anthropometrische Daten erhoben. Anamnestisch wurde das Auftreten von folgenden unerwünschten Ereignissen seit dem letzten Besuch im Präventionszentrum (V2) erhoben:

1. Hospitalisierungen mit oder ohne kardiale Dekompensation
2. Kardiovaskuläre Ereignisse,
3. Zerebrovaskuläre Ereignisse, unterteilt in TIA, Apoplex und Blutung
4. Sonstige Blutungen
5. Neu aufgetretene Arrhythmien, unterteilt in supraventrikuläre Arrhythmien bzw. Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien

Bei allen Ereignissen wurde eine Assoziation mit dem Training erfragt. Relevante Krankenhausaufenthalte oder neu aufgetretene Begleiterkrankungen wurden zusätzlich aus vorliegenden Arztbriefen der Probanden entnommen.

Es wurde die aktuelle kardiovaskuläre Medikation der Probanden aufgenommen. Dabei wurde zwischen ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten bzw. Sartanen, Betablockern, Calciumantagonisten, Spironolacton bzw. Eplerenon, Diuretika, Azetylsalizylsäure bzw. Clopidogrel, Statinen, Digoxinen, Marcumar bzw. anderen Antikoagulantien, oralen Antidiabetika und Insulin unterschieden.

Die körperliche Belastbarkeit wurde anhand der NYHA-Klassifikation in vier Stadien eingeteilt. Des Weiteren wurden kardiovaskulär relevante Vorerkrankungen, wie z.B. Hypertonie, KHK, Aortklappeninsuffizienz, Vorhofflimmern oder Diabetes mellitus erfragt (siehe weiter unten Tabelle 2). Die Körpergröße, das Körpergewicht sowie der BMI der Probanden wurden mittels standardisierter Methoden gemessen. Der periphere Blutdruck wurde systolisch und diastolisch nach Riva-Rocci / Korotkow am rechten Oberarm der Probanden nach 5 min Sitzen in Ruhe einmalig bestimmt.

Zusätzlich wurde der STS-Score (The Society of Thoracic Surgeons-Score) bestimmt. Der Score basiert auf den Daten der STS (O'Brien et al., 2009) und wurde 1994 in den USA entwickelt (Anderson, 1994). Der STS-Score, welcher 40 klinische Parameter umfasst, dient der Vorhersage der Risikowahrscheinlichkeit für Mortalität und Morbidität der Patienten. Er ist aktuell der stärkste Vorhersagewert der Langzeitmortalität für Patienten nach TAVI (Hemmann et al., 2013).

## **2.7. Klinische Untersuchungen**

### **2.7.1. Labormessungen**

Die Blutabnahme erfolgte aus peripherem venösem Blut einer Kubitalvene im nicht nüchternen Zustand. Anschließend wurden in einem externen Labor die Werte Kreatinin [mg/dl] und NT-proBNP [pg/ml] aus dem Serum bestimmt. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde an Hand der CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Formel berechnet (Levey et al., 2009).

### **2.7.2. 12-Kanal Elektrokardiographie**

Zur Beurteilung von Herzrhythmus und Ruhe-Herzfrequenz wurde ein 12-Kanal-Oberflächen EKG (Customed, Ottobrunn) mit einer Papiervorschubgeschwindigkeit von 50 mm/s im Liegen nach 5 Minuten Ruhe abgeleitet.

### **2.7.3. Körperliche Belastungstests**

Alle körperlichen Belastungstests wurden durch erfahrenes medizinisches Personal durchgeführt, welches hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet war.

#### **2.7.3.1. Spiroergometrie**

Um relevante Lungenerkrankungen auszuschließen, war bereits in der Eingangsuntersuchung (V1) eine Bodyplethysmographie unter Anleitung durchgeführt worden. Für die Spiroergometrie (ZAN/nspirehealth, Oberthulba, Deutschland) wurde als primärer Endpunkt VO<sub>2</sub>peak auf dem Fahrradergometer (Lode, Groningen, Niederlande) von erfahrenem medizinischem Personal ermittelt. Dabei wurde, analog zur Pilotstudie, ein an die Altersklasse angepasstes Rampenprotokoll beginnend bei 10 Watt mit Belastungsintervallen von 60s (Steigerung je 10 Watt) und einer angestrebten Gesamtbelastungszeit von circa 8-12 Minuten durchgeführt. Eine 3-minütige Ruhephase und ein Lungenfunktionstest gingen der Belastung voraus. Während der gesamten Untersuchung wurden die Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub> [l/min]), die CO<sub>2</sub> Abgabe (VCO<sub>2</sub> [l/min]), die RER (respiratory exchange ratio) sowie der endexpiratorische CO<sub>2</sub>- und O<sub>2</sub>-Partialdruck (PETCO<sub>2</sub>/PETO<sub>2</sub> [mmHg]) gemessen. Der Proband belastete sich bis zur subjektiven Erschöpfung unter ständiger Kontrolle von Blutdruck, Herzfrequenz und EKG. Der Anstrengungsgrad wurde jede zweite Minute mittels BORG-Skala erfragt. Anschließend folgte eine 3-minütige Erholungsphase bei 10 Watt.

Die Abbruchkriterien waren orientiert an den Richtlinien von Corrà et al des „Comitee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association“ der „European Society of Cardiology 2014“ (Corra et al., 2014, p. 3 tab. 2):

## Absolute Abbruchkriterien

1. Abfall des systolischen Blutdrucks um  $>10$  mmHg im Vergleich zum Ausgangswert trotz Belastungsanstieg, in Kombination mit anderen Zeichen einer Ischämie
2. moderate bis schwere Angina pectoris, Dyspnoe oder Erschöpfung
3. neurologische Symptome (z.B. Ataxie, Schwindel oder Präsynkopen)
4. Zeichen der Minderperfusion (Zyanose oder Blässe)
5. anhaltende ventrikuläre Tachykardie  $> 30$  s
6. ST-Strecken-Hebung ( $>1,0$  mm) oder ST-Strecken-Senkung ( $> 3,0$  mm)

## Relative Abbruchkriterien

1. Abfall des systolischen Blutdrucks um  $>10$  mmHg im Vergleich zum Ausgangswert trotz Belastungsanstieg, ohne andere Zeichen einer Ischämie (keine ST-Hebung, keine Angina pectoris)
2. Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, höhergradiger AV-Block, Schenkelblock, Bradyarrhythmie
3. Erschöpfung, Kurzatmigkeit, Beinkrämpfe oder Claudicatio
4. stärker werdende Angina pectoris

Die respiratorischen Schwellen wurden von einem erfahrenen Kardiologen und Sportmediziner (PD Dr. A. Pressler) anhand der 9-Felder-Grafik im Rampenprotokoll ermittelt.  $VO_2\text{peak}$  wurde aus dem Mittelwert der drei höchsten  $VO_2$ -Werte in der letzten Belastungsminute berechnet.  $VCO_2\text{peak}$  wurde definiert als der zu  $VO_2\text{peak}$  korrelierende maximale  $CO_2$ -Wert.  $VO_2\text{AT}$  wurde mittels der V-Slope-Methode und den Atemäquivalenten für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid ( $VE/VO_2$ ,  $VE/VCO_2$ ) in Feld 5, 6, und 9 bestimmt (Beaver et al., 1986). Die  $RER\text{peak}$  wurde durch das spiroergometrisch gemessene Verhältnis von  $VCO_2\text{peak}$  zu  $VO_2\text{peak}$  ermittelt. Anhand der 9-Felder-Grafik der Spiroergometrie wurden  $VE/VO_2\text{peak}$  und  $VE/VCO_2\text{peak}$  als das Verhältnis der Steigung

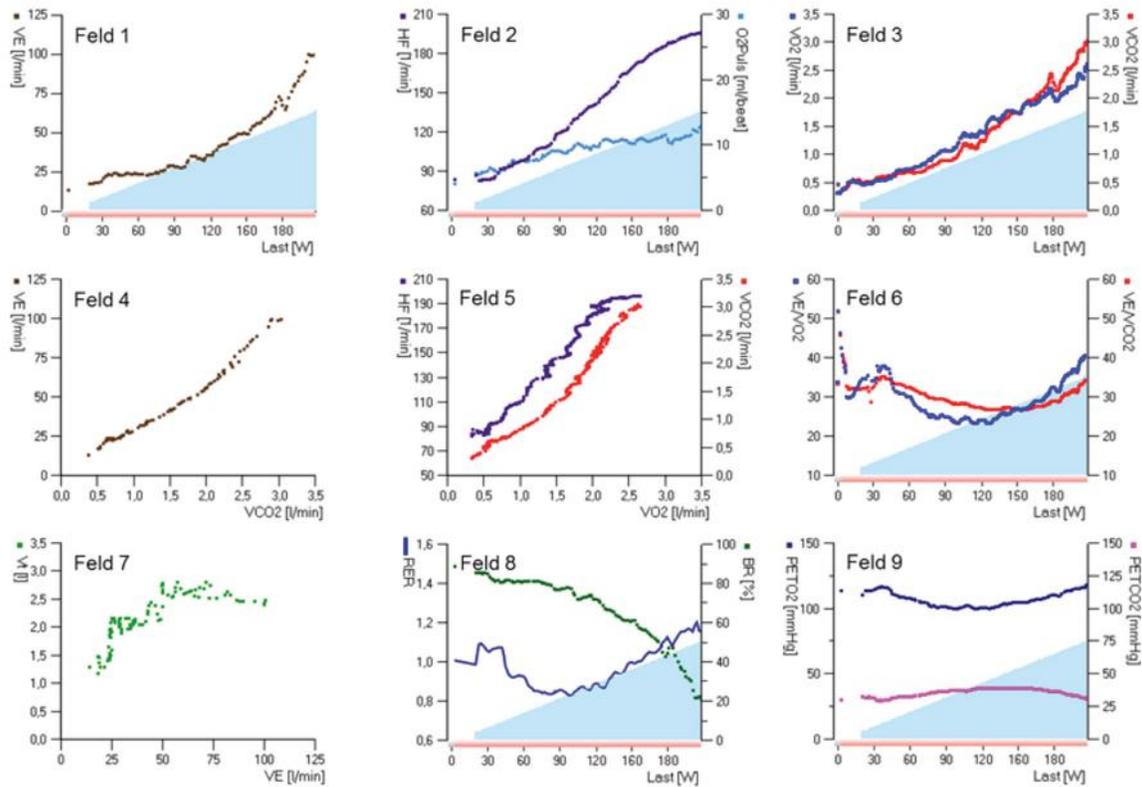
der Ventilation (VE) zur maximalen Sauerstoffaufnahme bzw. Kohlenstoffdioxidabgabe definiert. Die Ruhe-Herzfrequenz wurde aus dem oben beschriebenen Ruhe-EKG entnommen. Als maximale Herzfrequenz wurde die höchste Herzfrequenz während der letzten Belastungsminute bestimmt.

### **Exkurs: V-Slope-Methode**

Der Begriff der V-Slope-Methode nach Beaver und Wasserman wurde 1986 zum ersten Mal definiert. Das aus dem Englischen stammende „Slope“ stellt dabei die Steigung einer Geraden dar (Kroidl et al., 2015). Der Begriff V-Slope wurde deshalb gewählt, da durch die Gerade das Verhältnis der expiratorischen Gaskonzentration von  $VCO_2$  zu  $VO_2$  abgebildet wird. Mit dieser Methode soll die ventilatorische anaerobe Schwelle im Rampenprotokoll bestimmt werden. Die Interpretation erfolgt anhand der 9-Felder Grafik (siehe Abbildung 2).

Seit 2013 wird der Begriff der anaeroben Schwelle (von Wasserman definiert als „Anaerobic Treshold“, „AT“) durch den Begriff des „aerob-anaeroben Übergangs“, „VT1“ nach Westhoff et al. ersetzt (Wasserman & McIlroy, 1964; Westhoff et al., 2013). Für den besseren Abgleich mit den Werten der Vorstudie wird hier allerdings die alte Nomenklatur von Wasserman beibehalten.

Die ventilatorische anaerobe Schwelle stellt den Bereich des optimalen Wirkungsgrades, (PoW: Punkt des optimalen Wirkungsgrades der Atmung), am aerob-anaeroben Übergang dar (Hollmann, 1959). In diesem Bereich haben alle Parameter die geringste Varianz. Daher ist eine Begutachtung der Leistungsgrenze der Probanden sehr gut möglich. Beim Übergang vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel steigt die Laktatproduktion an und wird in der Spiroergometrie durch die ventilatorisch vermehrte  $CO_2$ -Abgabe im Verhältnis zur  $O_2$ -Aufnahme bemerkbar. Dies ist durch den vermehrten  $CO_2$ -Anfall (Excess- $CO_2$ ) durch die Laktatpufferung des Körpers zu erklären. Trägt man in Feld 5 der 9-Felder-Grafik die  $VCO_2$  gegen  $VO_2$  auf, erkennt man einen ersten Knick, die ventilatorische anaerobe Schwelle. In Feld 6 wird dieser Bereich durch den Anstieg von  $VE/VO_2$  bei konstantem  $VE/VCO_2$  sichtbar. Analog dazu steigt in Feld 9  $PETO_2$  an, während  $PETCO_2$  unverändert bleibt (Kroidl et al., 2015).



**Abbildung 2:** 9-Felder Grafik nach Wasserman einer gesunden 32-jährigen Frau (Scharhag-Rosenberger & Schommer, 2013)

VE: Ventilation, HF: Herzfrequenz; O<sub>2</sub>-Puls: Sauerstoffpuls, VO<sub>2</sub>: Sauerstoffaufnahme, VCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidabgabe, VE/VO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für O<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für CO<sub>2</sub>, V<sub>i</sub>: Atemzugvolumen, RER: Respiratorischer Quotient, BR: Atemreserve, PETO<sub>2</sub>: end-tidaler O<sub>2</sub>-Partialdruck, PETCO<sub>2</sub>: end-tidaler CO<sub>2</sub>-Partialdruck

### 2.7.3.2. 6-Minuten-Gehtest

Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit wurde zudem im 6MGT erhoben. Auf dem Stationsflur wurde dieselbe Strecke wie in der Pilotstudie (30m) festgelegt und mit zwei Markierungen versehen. Die Probanden wurden aufgefordert, in den folgenden 6 Minuten die größtmögliche Strecke zurückzulegen. Die von den Probanden in 6 Minuten zurückgelegten Strecken wurde notiert. Abbruchkriterien waren Angina pectoris, hochgradige Dyspnoe, Muskelkrämpfe und starke Erschöpfung. Gehhilfsmittel wie Gehstock oder Rollator waren hierbei erlaubt. Herzfrequenz und Blutdruck wurden vor und nach dem Test gemessen. Die subjektive Belastung wurde mittels BORG-Skala erfasst.

### 2.7.3.3. Maximalkrafttest

Die Muskelkraft wurde, wie in der Pilotstudie, durch den Maximalkrafttest in % des 1-WM an zwei Maschinen, Beinpresse (M. quadrizeps femoris) und Bankdrücken (Mm. pectorales) gemessen (siehe Abbildung 3 und 4). Dabei wurde - durch schrittweise Steigerung - das Gewicht ermittelt, das bei maximalem Kraftaufwand einmalig gehoben werden kann. Unter regelmäßiger Blutdruckkontrolle konnten die Probanden über 5 - 6 Versuche ihr maximal erreichbares Gewicht finden.



*Abbildung 3: Sport-Thieme Wolff Beinpresse (Sport-Thieme, 2019a)*



*Abbildung 4: Sport-Thieme Bankdrück Maschine (Sport-Thieme, 2019b)*

#### **2.7.3.4. Echokardiographie**

In der Echokardiographie (Philips IE33, 5MHz Schallkopf Philips, Eindhoven, Niederlande) wurden jeweils die globale Herzfunktion und die Prothesenfunktion durch einen erfahrenen Kardiologen (PD. Dr. Axel Pressler) beurteilt.

Die Parameter zur Feststellung einer Prothesendysfunktion richteten sich nach den zum Studienzeitpunkt gültigen Kriterien des „Valve Academic Research Consortium“ (Leon et al., 2011): Klappenöffnungsfläche ( $KÖF \leq 1,2\text{cm}^2$ ), mittlerer Druck über der Aortenklappe ( $PG_{\text{mean}} \geq 20 \text{ mmHG}$ ), maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe ( $V_{\text{max}} \geq 3 \text{ m/s}$ ) und mindestens mittelgradige Aortenklappenstenose. Die Klappenöffnungsfläche wurde nach der Kontinuitätsgleichung berechnet.

Die Kontinuitätsgleichung ist eine Standardmethode zur Berechnung der Klappenöffnungsfläche bei einer Aortenklappenstenose. Sie besagt, dass das Produkt aus durchströmter Querschnittsfläche und Flussgeschwindigkeit auf Höhe der Aortenklappe gleich dem Produkt aus durchströmter Querschnittsfläche und Flussgeschwindigkeit auf Höhe des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) ist. Somit kann in der Echokardiographie durch Messung der Flussgeschwindigkeit im Bereich der Aortenklappe und des LVOT sowie der Querschnittsfläche des LVOT die Klappenöffnungsfläche berechnet werden (Dennig et al., 1986).

Die maximale Geschwindigkeit und der maximale Druckgradient über der Aortenklappe wurden im „continuous wave“ (CW)-Doppler im 4-Kammerblick durch den Mittelwert der 3 höchsten Werte im Geschwindigkeits-Zeit-Integral bestimmt. Das Ausmaß einer eventuellen paravalvulären Regurgitation wurde durch die Kombination verschiedener Messungen, vornehmlich durch die Messung der Vena contracta, ermittelt.

## **2.8. Statistische Analyse**

Da die vorliegende Arbeit ein Follow-up der Pilotstudie SPORT:TAVI ist, war keine Fallzahlberechnung nötig.

Die statistische Analyse wurde zusammen mit Herrn Dipl.- Stat. Bernhard Haller vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 24 (IBM, Armonk, USA) und R Version 3.1.3 (R Foundation, Wien, Österreich) durchgeführt. Die Basischarakteristika wurden auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mittels T-Test nach Student für metrische Parameter und mittels Exakter-Test nach Fischer für kategoriale Parameter geprüft. Metrische Basisparameter wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und kategoriale Basisparameter als Anzahl und Spaltenprozent dargestellt. Da die Annahme der Normalverteilung der Daten durch deskriptive Maßnahmen bestätigt wurde, wurden primäre und sekundäre Endpunkte als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ausgedrückt. Für deren Auswertung wurden parametrische Tests verwendet.

Um die Leistungsparameter besser miteinander vergleichen zu können, wurden VO<sub>2</sub>peak und VO<sub>2</sub>AT in Relation zum Körpergewicht gesetzt.

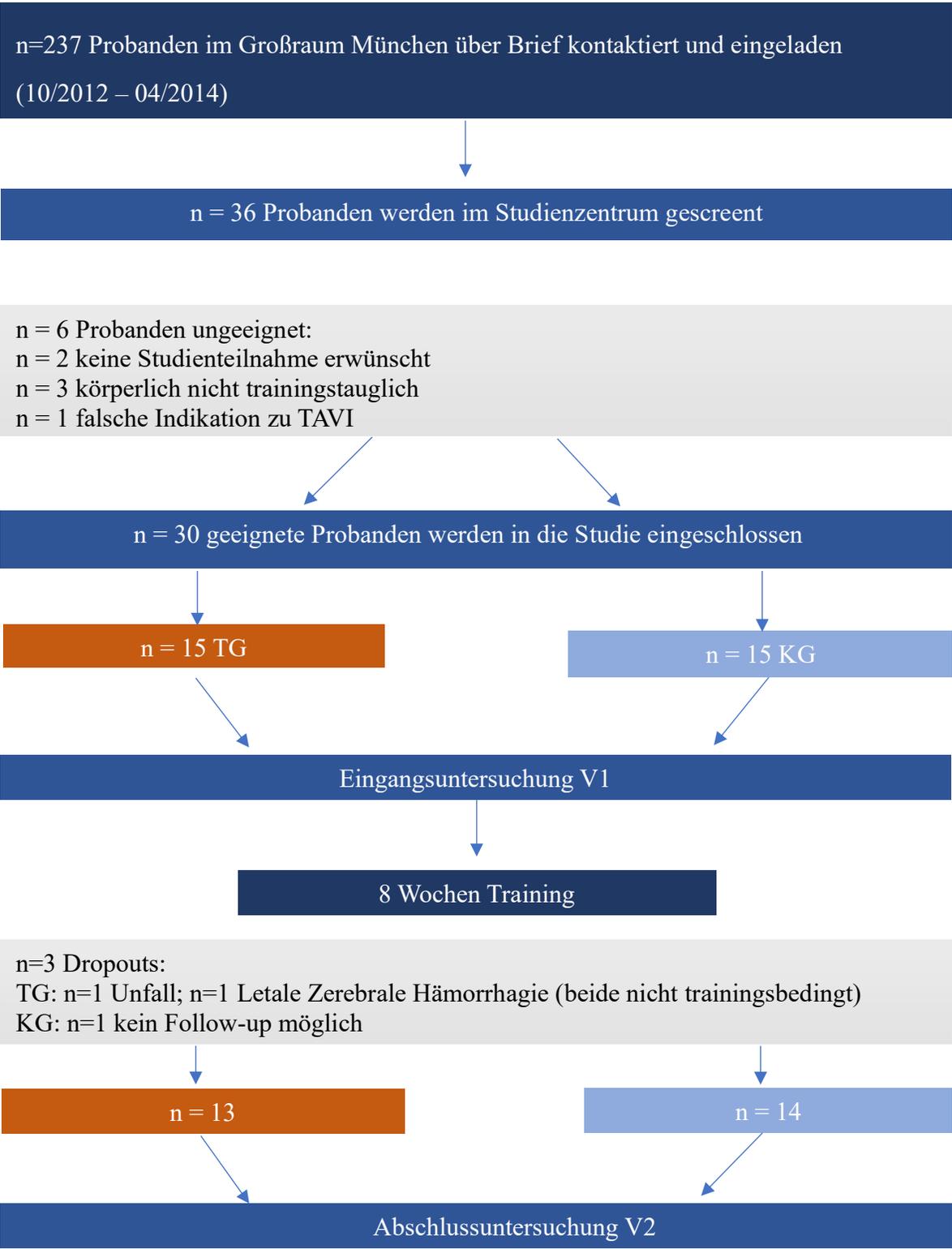
Der Gruppenunterschied der primären und sekundären Endpunkte wurde mit dem T-Test nach Student für unabhängige Variablen analysiert und in Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Die Unterschiede innerhalb der Gruppen wurden zur Ergänzung mit dem T-Test für abhängige Variablen hinzugefügt. Die Änderung der wichtigsten Endpunkte wurde durch lineare Regression jeweils auf die Ausgangswerte (V1) adjustiert, um die beobachteten Unterschiede trotz kleiner Fallzahl zu verdeutlichen und die Veränderung der Signifikanz bezogen auf die Ausgangsdifferenz zu beobachten. Für die graphische Darstellung des Gruppenunterschieds und dessen 95%-Konfidenzintervalls wurde ein Forest-Plot erstellt. Die Änderung der Sicherheitsparameter der Intervention wurde ebenfalls mittels T-Test für unabhängige Variablen berechnet. Die Differenzen der NYHA-Stadien wurden mittels Vorzeichen-Tests (nichtparametrischer Test) geprüft. Ein zweiseitiges Signifikanzniveau wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  für alle statistischen Tests definiert.

Absolute Häufigkeit und Art der neu aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden quantitativ aufgenommen. Wie auch in der Pilotstudie wurden statistische Analysen via „per-protocol“ (PP)-Population durchgeführt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Studienpopulation

Voraussetzung für die Teilnahme an der Nachbeobachtungsstudie war die erfolgreiche Teilnahme an allen Interventionen und Untersuchungen der Pilotstudie. Von den anfänglich 27 Teilnehmern der Pilotstudie stellten sich 17 Teilnehmer (mittleres Alter zu Studienbeginn  $82 \pm 7$  Jahre; Altersspanne 71-92 Jahre; n= 8 weiblich; n= 9 männlich) erneut zwischen September 2015 und November 2015 im Studienzentrum vor. Zehn davon waren aus der TG, sieben aus der KG. Zehn Patienten konnten nicht für die Nachbeobachtungsstudie rekrutiert werden („Lost to follow-up“), wobei keiner der Gründe auf die Trainingsintervention zurückgeführt werden konnte. Aus der TG wurden n= 3 „Lost to Follow-ups“, darunter zwei Todesfälle verzeichnet. Ein Patient verstarb an einer Schädelprellung unter oraler Antikoagulation bei Verdacht auf Hirntumor. Bei einem weiteren Patienten war die Todesursache unbekannt. Der dritte Teilnehmer konnte nicht erreicht werden. In der KG wurden n= 7 „Lost to follow-ups“ verzeichnet, darunter fünf Todesfälle: Ein Patient verstarb nach Aspiration unter einer Pneumonie, ein weiterer verstarb im septischen Schock nach Stauungspneumonie, bei einem Patienten war die Todesursache unbekannt. Von zwei Todesfällen war die Diagnose des letzten Krankenhausaufenthaltes vor dem Tod bekannt. Eine Patient erlitt eine Pneumonie bei Hämatothorax nach Rippenserienfraktur und der zweite Patient entwickelte einen bronchopulmonalen Infekt mit Fehllage des Demers-Dialysekatheters im rechten Ventrikel und ein paroxysmalem Vorhofflimmern mit tachykarder Überleitung. Zwei weitere Teilnehmer aus der KG konnten nicht an der Nachuntersuchung teilnehmen, darunter ein Patient wegen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung und ein weiterer wegen Immobilität. Der Ablauf der gesamten Studie sowie die Todesfälle der Studienteilnehmer sind in den folgenden Abbildungen 2 und 3 verdeutlicht.



n=27 Probanden werden per Brief und Telefonanruf kontaktiert (07/2015 – 10/2015)

n=10 Probanden können nicht erneut im Studienzentrum zur Nachuntersuchung V3 erscheinen:

TG: n=2 verstorben, n= 1 nicht erreichbar

KG: n=5 verstorben, n=1 an Krebs erkrankt, n=1 immobil



Abbildung 5: Studienflussdiagramm der TAVI Studie

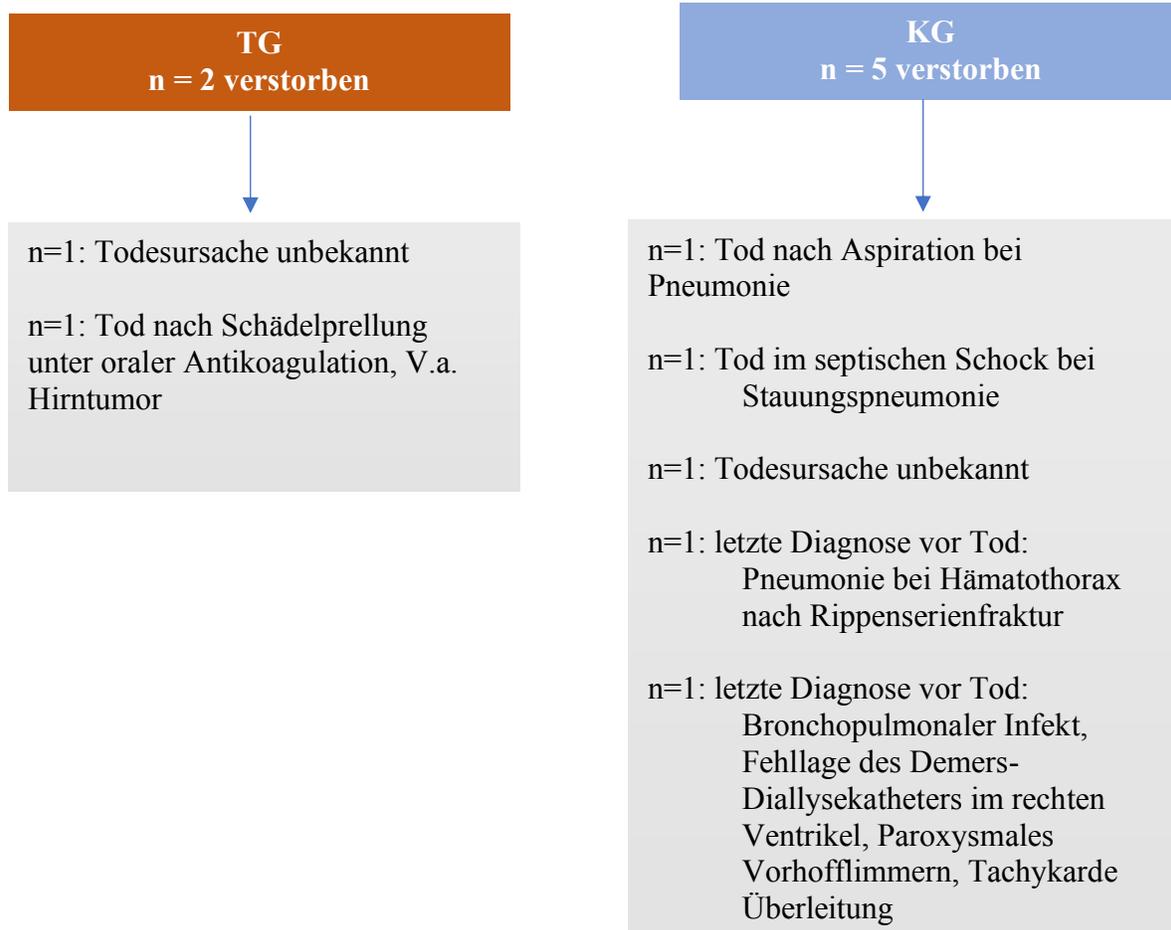


Abbildung 6: Todesfälle der Studienteilnehmer

### 3.2. Basischarakteristika

Wie die untenstehende Tabelle 2 zeigt, wurden die Basischarakteristika aus der Eingangsuntersuchung erneut für die 17 Nachuntersuchungsteilnehmer aufgelistet und die Werte der TG mit den Werten der KG verglichen. Zu den Basischarakteristika zählten zum einen anthropometrische Daten wie Alter und BMI, aber auch das NYHA-Stadium, kardiovaskulär relevante Vorerkrankungen und die Medikation zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung. In Bezug auf die Aortenklappenimplantation waren weiter die Tage nach TAVI, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe, der Kreatinin-Wert und der STS-Score erwähnenswert. Die Eingangsuntersuchung erfolgte im Mittel in der TG  $80 \pm 30$  Tage und in der KG  $114 \pm 39$  Tage nach der Implantation. Der mittlere BMI der Teilnehmer betrug in der TG  $26,5 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup> und in der KG  $27,3 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup>. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag im Mittel in der TG bei  $58\% \pm 9$  und in der KG bei  $56\% \pm 10$ . Der mittlere STS-Score betrug insgesamt  $5,5 \pm 2,5$  (TG:  $5,9 \pm 3$ ; KG:  $5,0 \pm 1,9$ ;  $p=0,470$ ). Es waren zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung die NYHA-Stadien I-III in beiden Gruppen vertreten.

Es wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der TG und der KG für die Basischarakteristika festgestellt ( $p>0,05$ ).

Weiter wurden die Basischarakteristika der Nachuntersuchungsteilnehmer in der TG und KG mit den Werten der Drop-outs verglichen. Die Verteilung der Basischarakteristika blieb im Studienquerschnitt erhalten. Es konnten für das Alter, das Geschlecht, den BMI, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und kardiale Medikation keine signifikanten Unterschiede zwischen der TG, der KG und der Drop-out Gruppe gefunden werden ( $p>0,05$ ). In der Drop-out Gruppe war ein signifikant höherer Anteil als in der Gruppe der Nachuntersuchungsteilnehmer in NYHA Klassen II und III vertreten ( $p=0,043$ ) (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Basischarakteristika der Nachuntersuchungsteilnehmer**

Parameter	Training	Kontrolle	Gesamt	p - Wert	Drop - outs	p - Wert
<b>Anthropometrie</b>						
Teilnehmer, n	10	7	17		10	
Alter, Jahre	82 ± 7	82 ± 7		0,974	80 ± 4	0,878
Geschlecht, weiblich	5 (50)	3 (43)	8 (47)	1,000	4 (40)	0,899
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26,5 ± 2,8	27,3 ± 3,2		0,580	27,1 ± 4,2	0,872
Tage nach TAVI	80 ± 30	114 ± 39		0,080		
STS-Score	5,9 ± 3,0	5,0 ± 1,9		0,470	8,0 ± 10,4	0,635
<b>NYHA Klasse</b>						
I	1 (10)	4 (57)	5 (29)	0,167	0 (0)	0,043
II	7 (70)	2 (29)	9 (53)	0,167	7 (70)	0,043
III	2 (20)	1 (14)	3 (18)	0,167	3 (30)	0,043
LVEF, %	58 ± 9	56 ± 10		0,693	59 ± 8	0,772
Kreatinin, mg/dl	1,22 ± 0,38	1,23 ± 0,48		0,931	1,65 ± 1,06	0,359
<b>Vorerkrankungen</b>						
Aortenklappeninsuffizienz, paravalvulär	6 (60)	5 (71)	11 (65)	1,000	8 (80)	0,420
KHK	7 (70)	3 (43)	10(59)	0,350	9 (90)	0,111
Z.n. Myokardinfarkt	2 (20)	1 (14)	3 (18)	1,000	4 (49)	0,426
Z.n. Bypass-OP	3 (30)	2 (29)	5 (29)	1,000	0 (0)	0,164
Vorhofflimmern	4 (49)	3 (43)	7 (41)	0,650	5 (50)	0,798
Herzschrittmacher/ICD	0	2 (29)	2 (12)	0,154	3 (30)	0,164
Z.n. cerebrovaskulärem Ereignis	0	1 (14)	1 (6)	0,412	3 (30)	0,518

Diabetes mellitus	1 (10)	2 (29)	3 (12)	0,537	2 (20)	0,617
Hypertonie	6 (60)	5 (71)	11 (59)	1,000	8 (80)	0,617
pAVK	3 (30)	0	3 (18)	0,228	2 (20)	0,290
<b>Medikation</b>						
ACE-Hemmer	8 (80)	3 (43)	11 (65)	0,162		
Sartane	0	3 (43)	3 (18)	0,051		
Betablocker	10 (10)	4 (57)	14 (82)	0,051		
Diuretika	7 (79)	7 (100)	14 (82)	0,228		
ASS/Clopidogrel	8 (80)	6 (86)	14 (82)	1,000		
Anderweitige Antikoagulation	4 (40)	3 (43)	7 (41)	1,000		
Statin	9 (90)	4 (57)	13 (77)	0,250		

Kategoriale Variablen sind durch Anzahl, n (Spaltenprozent %) sowie Gesamtzahl (Prozent %) und metrische Variablen durch Mittelwert  $\pm$  SD angegeben. Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede in den Basischarakteristika gefunden werden (alle p-Werte  $>$  0,05).

BMI: Body-Mass-Index; STS = Society of Thoracic Surgeons; NYHA = New York Heart Association; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; KHK= Koronare Herzkrankheit; ICD = Interner Cardioverter-Defibrillator; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; ACE = Angiotensin-Converting Enzyme; Vorhofflimmern umfasst sowohl paroxysmale als auch permanente Formen.

### 3.3. Ergebnisse der Leistungsparameter

#### 3.3.1. Spiroergometrie: VO<sub>2</sub>peak und VO<sub>2</sub>AT

Für den primären Endpunkt, die Änderung der VO<sub>2</sub>peak, konnte eine Verbesserung in der TG um 0,7 ml/min/kg (95%-KI: -1,1 – 2,5) und Verschlechterung in der KG um -1,5 ml/min/kg (95%-KI: -4,5 – 1,6) festgestellt werden. Somit entstand eine Gruppendifferenz von 2,2 (95%-KI -1,1 – 5,4). Die Differenzen für VO<sub>2</sub>peak waren weder innerhalb der Gruppen noch zwischen den Gruppen signifikant ( $p > 0,05$ ). Im sekundären Endpunkt der Spiroergometrie, VO<sub>2</sub>AT, verbesserte sich die TG von V1 auf V3 signifikant um 1,5 ml/min/kg (95%-KI: 0,2 – 2,9;  $p=0,033$ ). Somit ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied zu Gunsten der TG von 2,7 ml/min/kg (95%-KI: 0,8 – 4,6;  $p=0,008$ ).

Die RER sank signifikant in der TG um 0,12 (95%-KI: -0,23 – -0,14;  $p = 0,030$ ). Auch in der KG sank die RER um -0,3 (95%KI: -0,1– 0,1), diese Differenz war allerdings ohne statistische Signifikanz. Für VE/VCO<sub>2</sub> gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Belastungsdauer der Teilnehmer der TG verlängerte sich um 58 s (95% KI: -36 – 152) und verkürzte sich bei den Teilnehmern der KG um -2 s (95%-KI: -135 –130). Die Gruppendifferenz war 60 s (95% KI: -88–209). Keine der Differenzen für die Belastungsdauer war signifikant (alle p-Werte  $> 0,005$ )

Die Ausgangswerte (V1) der trainingsrelevanten Endpunkte wurden auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet. Es konnte bis auf VO<sub>2</sub>AT ( $p = 0,003$ ) kein signifikanter Gruppenunterschied der Ausgangswerte festgestellt werden. Die TG hatte hier einen signifikant niedrigeren Ausgangswert VO<sub>2</sub>AT (8,2 ml/min/kg) als die KG VO<sub>2</sub>AT (10,8 ml/min/kg; Gruppenunterschied: -2,7 (95%-KI -4,3 – -1,0). Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der Spiroergometrie zusammen.

**Table 3: Ergebnisse trainingsrelevanter Endpunkte: körperliche Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie**

Parameter	Training		Differenz inh. Gruppe	p - Wert	Kontrolle		Differenz inh. Gruppe	p - Wert	Gruppen Differenz	p - Wert
	V1	V3			V1	V3				
<b>Spiroergometrie</b>										
<b>VO<sub>2</sub>peak, ml/min/kg</b>	13,3 ± 3,1	13,9 ± 3,9	0,7 (-1,1-2,5)	0,430	15,9 ± 3,3	14,5 ± 2,6	-1,5 (-4,5-1,6)	0,282	2,1 (-1,1-5,4)	0,178
<b>VO<sub>2</sub>AT, ml/min/kg</b>	8,2 ± 1,5	9,7 ± 2,8	1,5 (0,2-2,9)	*	10,8 ± 1,6	9,7 ± 0,9	-1,2 (-2,7-0,4)	0,109	2,7 (0,8-4,6)	0,008 #
<b>Belastungsdauer s</b>	404 ± 164	462 ± 191	58 (-36-152)	0,195	409 ± 151	406 ± 82	-2 (-135-130)	0,968	60 (-88-209)	0,394
<b>RER</b>	1,12 ± 0,17	1,00 ± 0,08	-0,12 (-0,23- -0,14)	0,030 *	1,05 ± 0,07	1,02 ± 0,07	-0,03 (-0,1-0,1)	0,475	-0,1 (-0,2-0,03)	0,133
<b>VE/VO<sub>2</sub>peak</b>	35,6 ± 3,8	36,5 ± 4,8	0,9 (-2,3-4,1)	0,524	31,7 ± 7,4	34,8 ± 4,7	3,1 (-1,4-87, 6)	0,141	-2,2 (7,2-2,9)	0,369

V1 und V3 Werte sind als Mittelwert ± SD, Differenzen als Mittelwert (95%-Konfidenzintervall) dargestellt

Kein signifikanter Gruppenunterschied der Ausgangsparameter (p > 0,05) **bis auf VO<sub>2</sub>AT (p: 0,003)**

\* signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen; # signifikante Besserung der TG gegenüber der KG

VO<sub>2</sub>peak = peak oxygen uptake; AT = ventilatory anaerobic threshold; RER: respiratory exchange ratio (Respiratorischer Quotient)

### **3.3.2. Muskelkraft und 6-Minuten-Gehtest**

Die Ergebnisse der Muskelkraft und des 6MGT sind in Tabelle 4 dargestellt. Die KG verschlechterte sich signifikant im 6MGT um -51 m (95%-KI: -86,6 – -15,42;  $p = 0,013$ ). Die TG verschlechterte sich hier nur um -43 m (95%-KI: -101 – 15;  $p > 0,05$ ). Somit entstand eine Gruppendifferenz zu Gunsten der TG von 8 m (95%-KI: -55 – 71), welche allerdings keine statistische Signifikanz hatte ( $p > 0,05$ ).

Auch die Ergebnisse für das Bankdrücken und die Beinpresse waren nicht signifikant (siehe Tab. 4). Im Bankdrücken hatte sich die TG geringfügig weniger verschlechtert als die KG (Gruppendifferenz: 0,5 kg). In der Beinpresse hatte sich allerdings die KG geringfügig mehr verbessert als die TG.

Für die Ausgangswerte (V1) der genannten Parameter konnte keine signifikante Gruppendifferenz festgestellt werden (alle  $p > 0,05$ )

**Tabella 4: Ergebnisse trainingsrelevanter Endpunkte: Muskelkraft und körperliche Leistungsfähigkeit**

Parameter	Training			Differenz inh. Gruppe	p - Wert	Kontrolle			Differenz inh. Gruppe	p - Wert	Gruppen Differenz	p - Wert
	V1	V3				V1	V3					
<b>Muskelkraft</b>												
<b>Bankdrücken, kg</b>	29 ± 14	28 ± 16	-1,0 (-3,9–2,1)	0,515	24 ± 9	23 ± 8	-1,4 (-8,3–5,4)	0,628	0,5 (-6,5–7,6)	0,865		
<b>Beinpresse, kg</b>	73 ± 40	79 ± 42	6,0 (-8,4–20,4)	0,364	70 ± 25	80 ± 29	10,3 (-14,9–35,5)	0,356	-4,3 (-31,0–22,5)	0,729		
<b>6MGT, m</b>	376 ± 102	333 ± 150	-43 (-101–15)	0,282	347 ± 63	296 ± 94	-51 (-87–-15)	0,013*	8 (-55–71)	0,785		

V1 und V3-Werte sind als Mittelwert ± SD, Differenzen als Mittelwert (95%-Konfidenzintervall) dargestellt.

Kein signifikanter Gruppenunterschied der Ausgangsparameter ( $p > 0,05$ ).

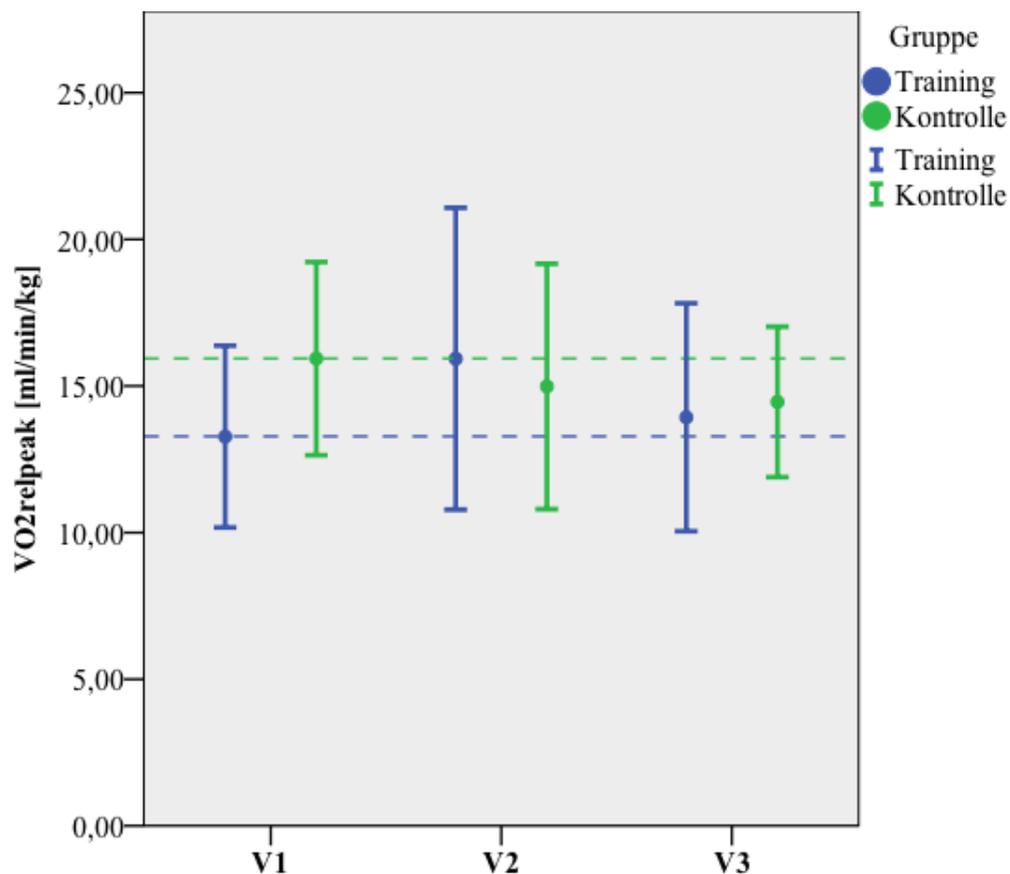
\* signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen; # signifikante Besserung der TG gegenüber der KG

6MGT = 6-Minuten-Gehtest

### 3.3.3. Übersicht der Leistungsparameter von V1 bis V3

In den folgenden Grafiken sind die wichtigsten Endpunkte für die leistungsbezogenen Parameter der Spiroergometrie, Muskelkrafttests und 6MGT im Verlauf von der Eingangsuntersuchung (V1) zur Nachuntersuchung (V3) ohne Berücksichtigung statistischer Signifikanzen schematisch dargestellt. Durch die jeweiligen Bezugslinien zu V1 lässt sich erkennen, dass die TG für die meisten Parameter ihr Eingangsniveau halten oder sogar verbessern konnte. Im Gegensatz dazu fällt die KG meist unter ihr Eingangsniveau ab.

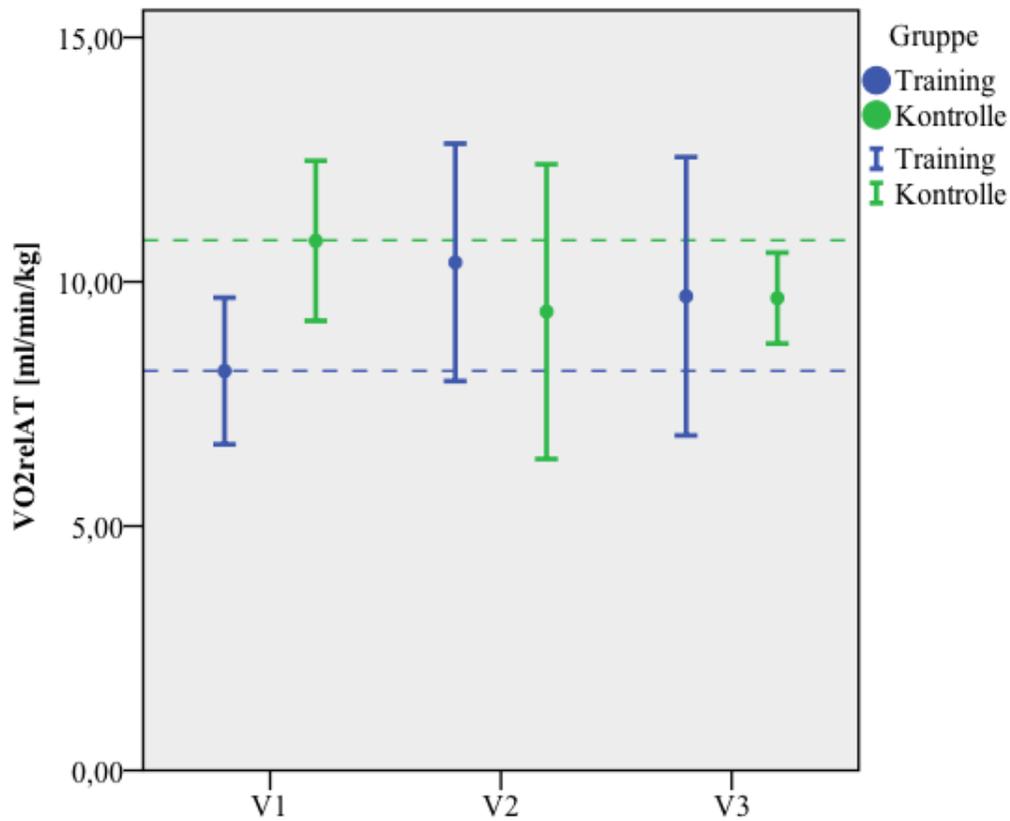
Für  $VO_2\text{peak}$  (siehe Abbildung 7) konnte die TG ihren Wert etwas über den Anfangswert hinaus steigern. Die KG sank allerdings unter ihr Anfangsniveau.



**Abbildung 7:** Fehlerbalkendiagramm von  $VO_2\text{peak}$  im Verlauf von V1 bis V3

Dargestellt sind die Mittelwerte der TG und KG als Punkte (•) und ihre Fehlerbalken (+/- 1 SD). Bezugslinien sind auf den Ausgangswerte (V1) ausgerichtet.

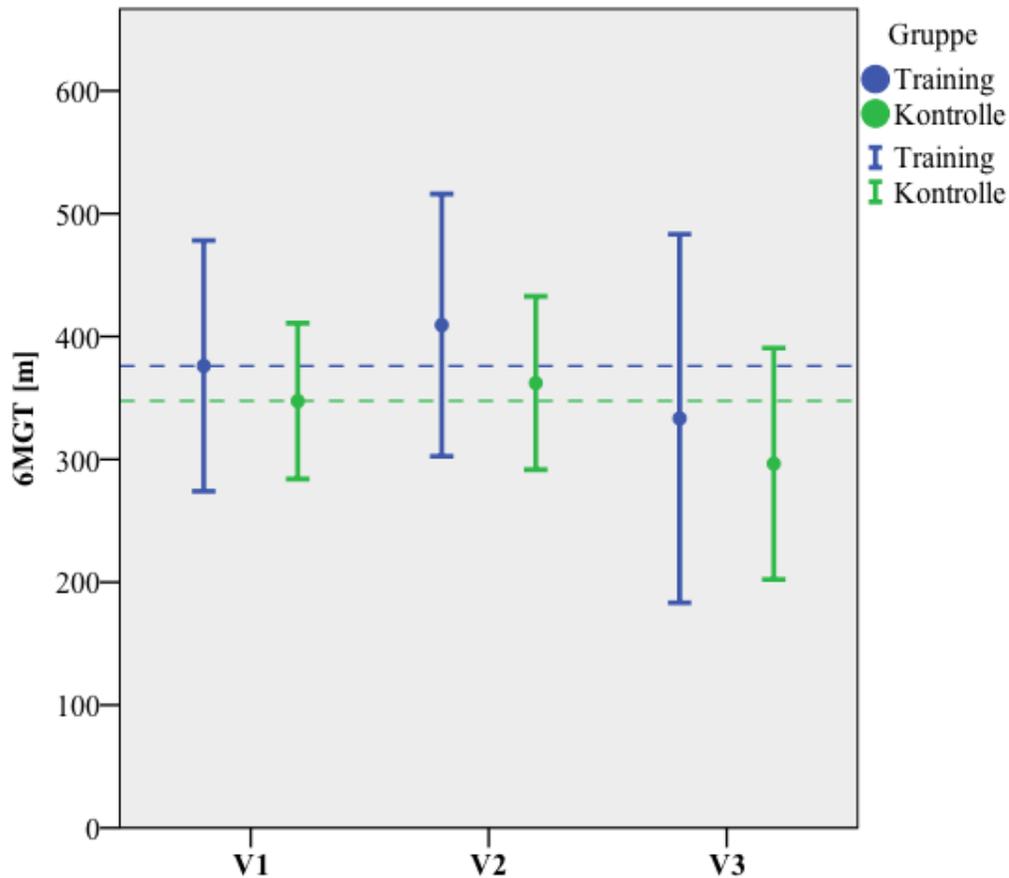
In Abbildung 8 ist zu erkennen, dass die TG ihre  $VO_2AT$  von V1 zu V3 deutlich erhöhen konnte. Die KG sank mit ihrem Wert unter das Anfangsniveau.



**Abbildung 8:** Fehlerbalkendiagramm von  $VO_2AT$  im Verlauf von V1 bis V3

Dargestellt sind die Mittelwerte der TG und KG als Punkte (●) und ihre Fehlerbalken (+/- 1 SD). Bezugslinien sind auf den Ausgangswerte (V1) ausgerichtet.

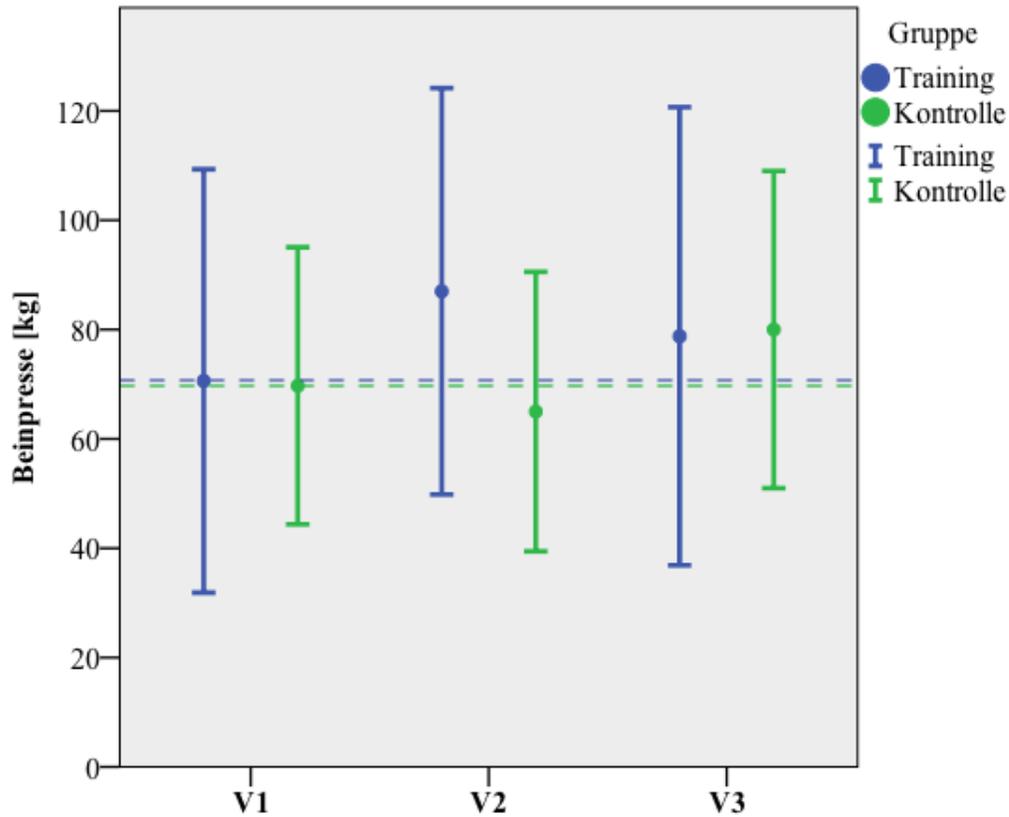
Im 6MGT verschlechterten sich sowohl die KG als auch die TG. In Abbildung 9 ist zu erkennen, dass die KG etwas weiter unter ihr Anfangsniveau sank als die TG.



**Abbildung 9:** Fehlerbalkendiagramm der Strecke des 6MGT im Verlauf von V1 bis V3

Dargestellt sind die Mittelwerte der TG und KG als Punkte (•) und ihre Fehlerbalken (+/- 1 SD). Bezugslinien sind auf den Ausgangswerte (V1) ausgerichtet.

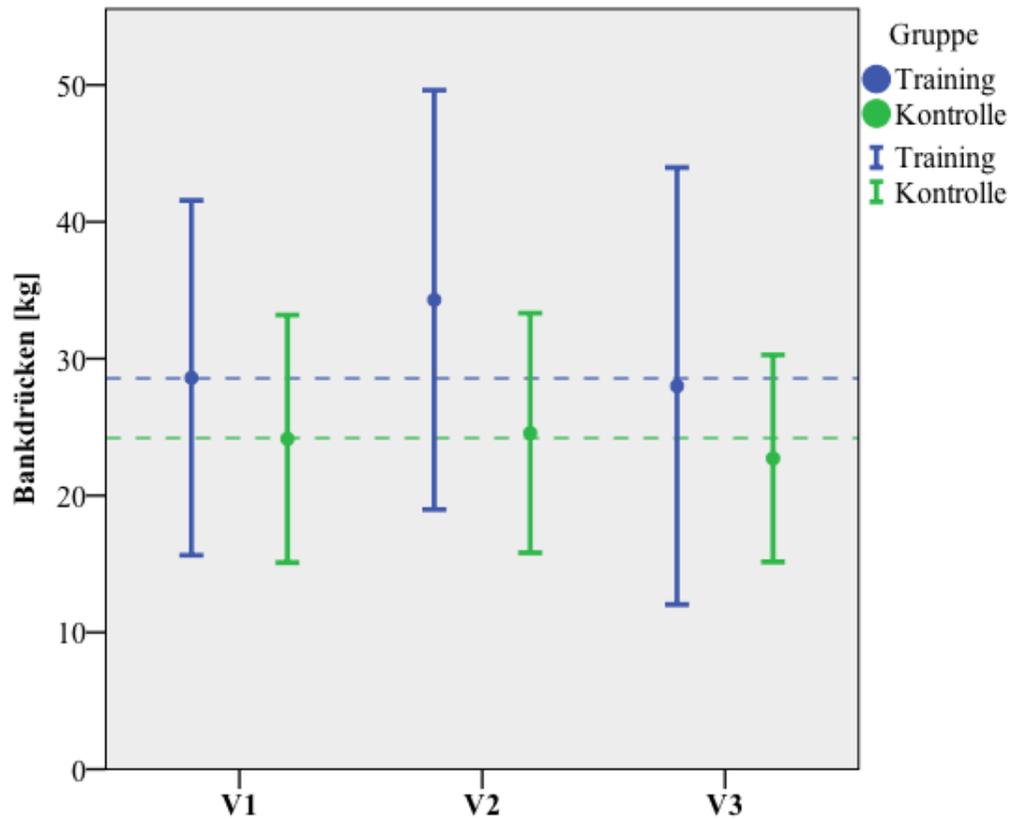
In Abbildung 10 lässt sich erkennen, dass sowohl die TG als auch die KG ihre Werte für die Beinpresse verbessern konnten. Dabei erreichte die KG einen minimal höheren Endwert und damit eine minimal größere Verbesserung als die TG.



**Abbildung 10:** Fehlerbalkendiagramm der Mittelwerte der Beinpresse im Verlauf von V1 bis V3

Dargestellt sind die Mittelwerte der TG und KG als Punkte (•) und ihre Fehlerbalken (+/- 1 SD). Bezugslinien sind auf den Ausgangswerte (V1) ausgerichtet

Im Bankdrücken, wie in Abbildung 11 verdeutlicht, verschlechterte sich sowohl die TG als auch die KG. Die Werte der KG sanken hierbei weiter unter ihr Anfangsniveau als die der TG.



**Abbildung 11:** Fehlerbalkendiagramm der Mittelwerte im Bankdrücken im Verlauf von V1 bis V3

Dargestellt sind die Mittelwerte der TG und KG als Punkte (●) und ihre Fehlerbalken (+/- 1 SD). Bezugslinien sind auf den Ausgangswerten (V1) ausgerichtet.

### 3.3.4. NYHA Stadium

Die Veränderungen der NYHA-Klasse blieben ohne statistische Signifikanz (alle p-Werte > 0,05), aber eine Tendenz zu Gunsten der TG wurde deutlich. Im Vergleich zu V1 verbesserte sich in der TG bei zwei Teilnehmern die NYHA-Klasse um einen Punkt, bei einem Teilnehmer um zwei Punkte. Bei einem Teilnehmer verschlechterte sich die NYHA-Klasse um einen Punkt. Bei sechs Teilnehmern der TG blieb die NYHA-Klasse unverändert zu V1. (TG n= 10; Verbesserung um 1 Punkt n=2; Verbesserung um 2 Punkte n= 1; Verschlechterung um 1 Punkt n=1).

In der KG verbesserte sich bei einem Teilnehmer die NYHA-Klasse um einen Punkt. Bei zwei Teilnehmern verschlechterte sie sich um einen Punkt und bei einem Teilnehmer um zwei Punkte. Bei zwei Teilnehmern blieb die NYHA-Klasse unverändert zu V1 (KG n=7; Verbesserung um 1 Punkt n=1; Verschlechterung um 1 Punkt n=2; Verschlechterung um 2 Punkte n= 1).

Die oben genannten Entwicklungen sind in Tabelle 5 und 6 als Ergebnisse des Vorzeichen-Tests für die jeweiligen Zeitabschnitte dargestellt. Negative Differenzen deuten dabei auf eine Verbesserung des NYHA Stadiums (Abstieg der Punktzahl, I/II/III) und positive Differenzen auf eine Verschlechterung (Anstieg der Punktzahl, I/II/III) des NYHA Stadiums hin. Bindungen stehen dabei für ein unverändertes NYHA Stadium.

**Tabelle 5:** NYHA Stadium: Ergebnisse des Vorzeichen-Tests für die TG

Häufigkeiten				p -Wert
Gruppe			N	
Training	NYHA V3 – NYHA V1	Negative Differenzen	3	0,625
		Positive Differenzen	1	
		Bindungen	6	
		Gesamt	10	
	NYHA V3 – NYHA V2	Negative Differenzen	1	0,219
		Positive Differenzen	5	
		Bindungen	4	
		Gesamt	10	
	NYHA V2 – NYHA V1	Negative Differenzen	6	0,031
		Positive Differenzen	0	
		Bindungen	4	
		Gesamt	10	

Differenzen sind angegeben als Anzahl, n

**Tabelle 6: NYHA Stadium: Ergebnisse des Vorzeichen-Tests für die KG**

Häufigkeiten				p -Wert
Gruppe			N	
Kontrolle	NYHA V3 – NYHA V1	Negative Differenzen	1	0,625
		Positive Differenzen	3	
		Bindungen	3	
		Gesamt	7	
	NYHA V3 – NYHA V2	Negative Differenzen	1	1,00
		Positive Differenzen	2	
		Bindungen	4	
		Gesamt	7	
	NYHA V2 – NYHA V1	Negative Differenzen	0	1,00
		Positive Differenzen	1	
		Bindungen	6	
		Gesamt	7	

Differenzen sind angegeben als Anzahl, n

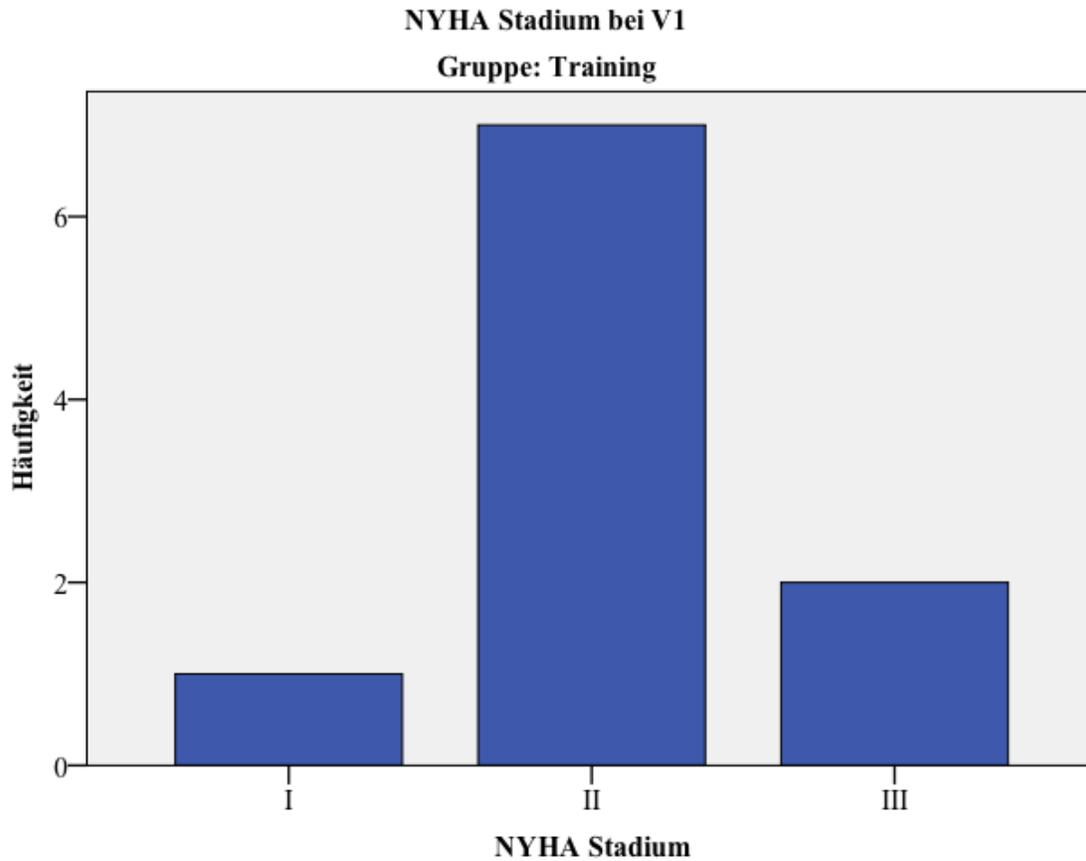
Zur Übersicht sind in Tabelle 7 die absoluten und relativen Häufigkeiten der NYHA-Stadien in der TG und KG zu V1 und V3 zusammengefasst. Sowohl zu V1 als auch zu V3 gab es jeweils fünf Probanden mit NYHA Stadium I, neun Probanden mit NYHA Stadium II, und 3 Probanden mit NYHA Stadium III. Die Stadien waren allerdings unterschiedlich auf die KG und TG verteilt. So hatte die Mehrheit der Teilnehmer aus der KG zum Zeitpunkt V1 das NYHA Stadium I (57%) und zum Zeitpunkt V3 das NYHA Stadium II (43%). In der TG hatte die Mehrheit der Teilnehmer zum Zeitpunkt V1 (70%) und V3 (60%) das NYHA Stadium II.

**Tabelle 7: NYHA Stadium: absolute und relative Häufigkeiten im Vergleich V1 zu V3**

	V1			V3		
	Training	Kontrolle	Gesamt	Training	Kontrolle	Gesamt
NYHA I	1 (10)	4 (57)	5 (29)	3 (30)	2 (29)	5 (29)
NYHA II	7 (70)	2 (29)	9 (53)	6 (60)	3 (43)	9 (53)
NYHA III	2 (20)	1 (14)	3 (18)	1 (10)	2 (29)	3 (18)

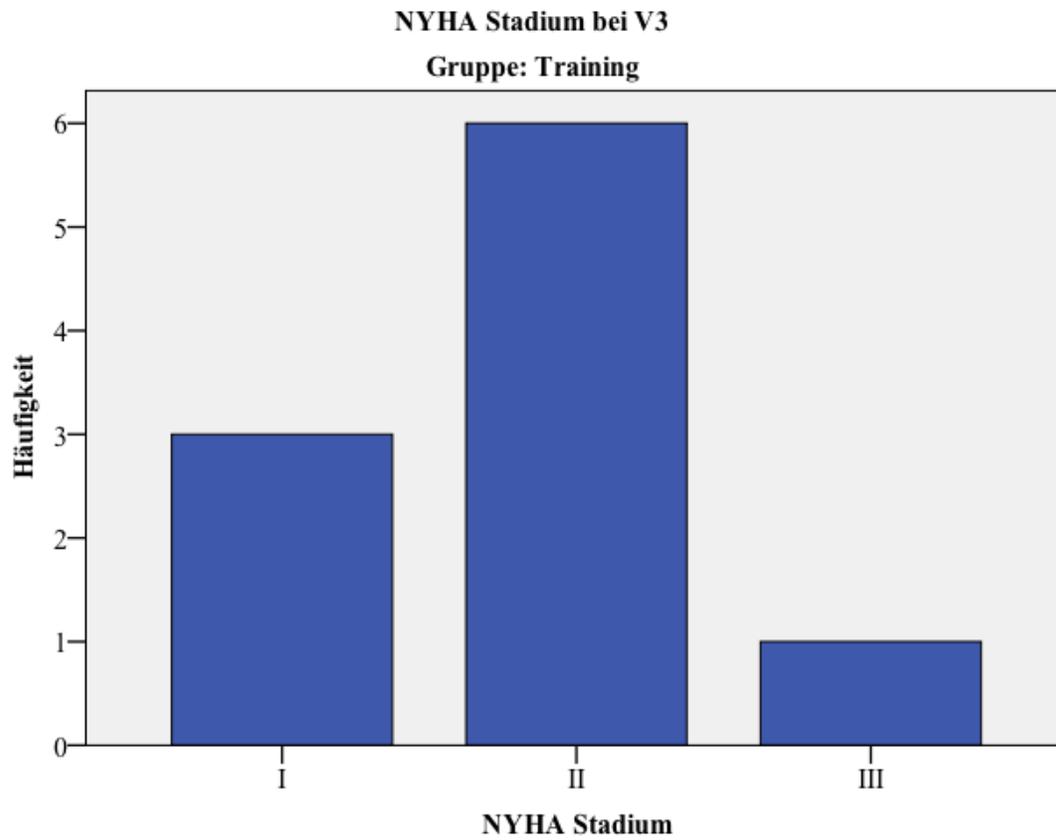
Ausgangs- (V1) und End- (V3) Werte sind angegeben als Anzahl, n und (Spaltenprozent %)

Zur grafischen Veranschaulichung wurden die absoluten Häufigkeiten der NYHA Stadien der TG und KG zum Zeitpunkt V1 und V3 in einem Balkendiagramm abgebildet. Abbildung 12 und 13 zeigen die Häufigkeiten des NYHA Stadiums in der TG zu V1 und V3. Abbildung 14 und 15 zeigen die Häufigkeiten des NYHA Stadiums in der KG zu V1 und V3.



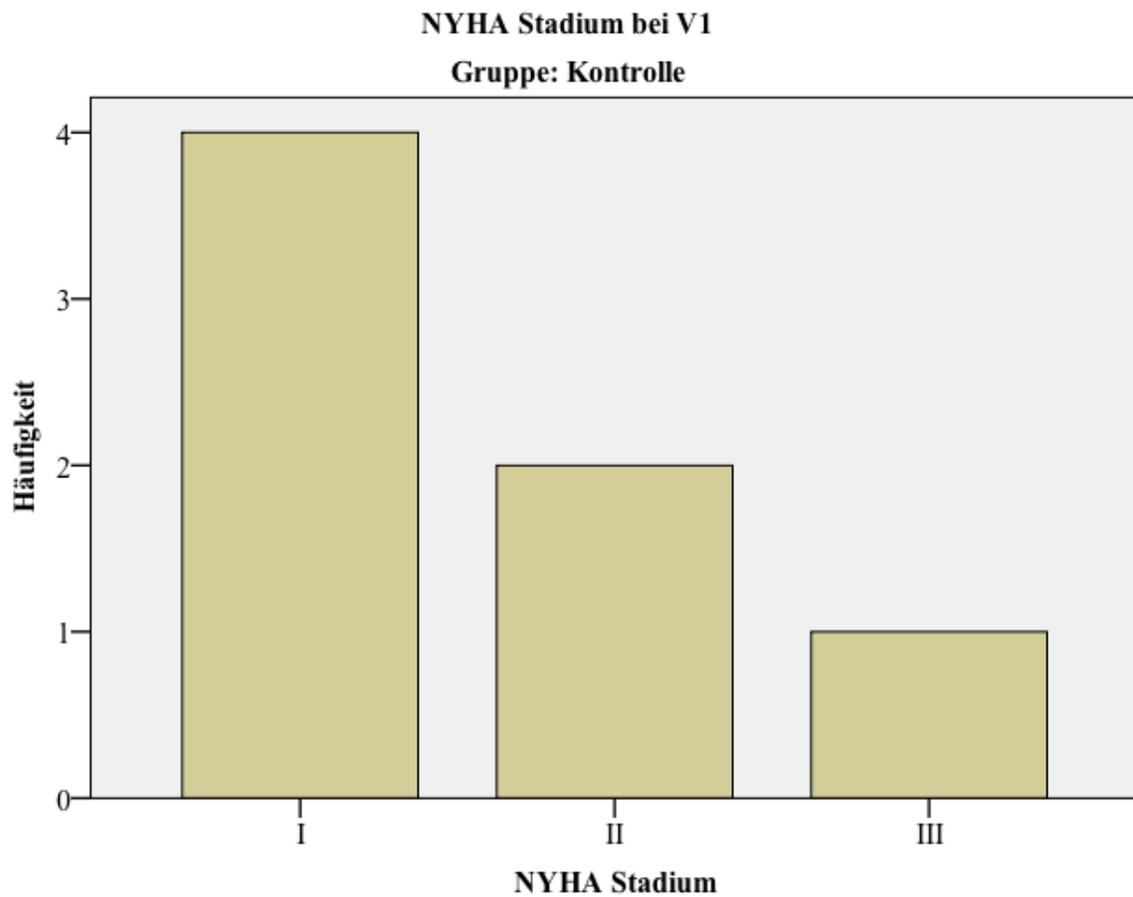
**Abbildung 12:** Balkendiagramm zur Darstellung der NYHA Stadien in der TG zu V1

Dargestellt ist die absolute Häufigkeit (Anzahl, n) der NYHA Stadien (I, II, III) in der TG zu V1



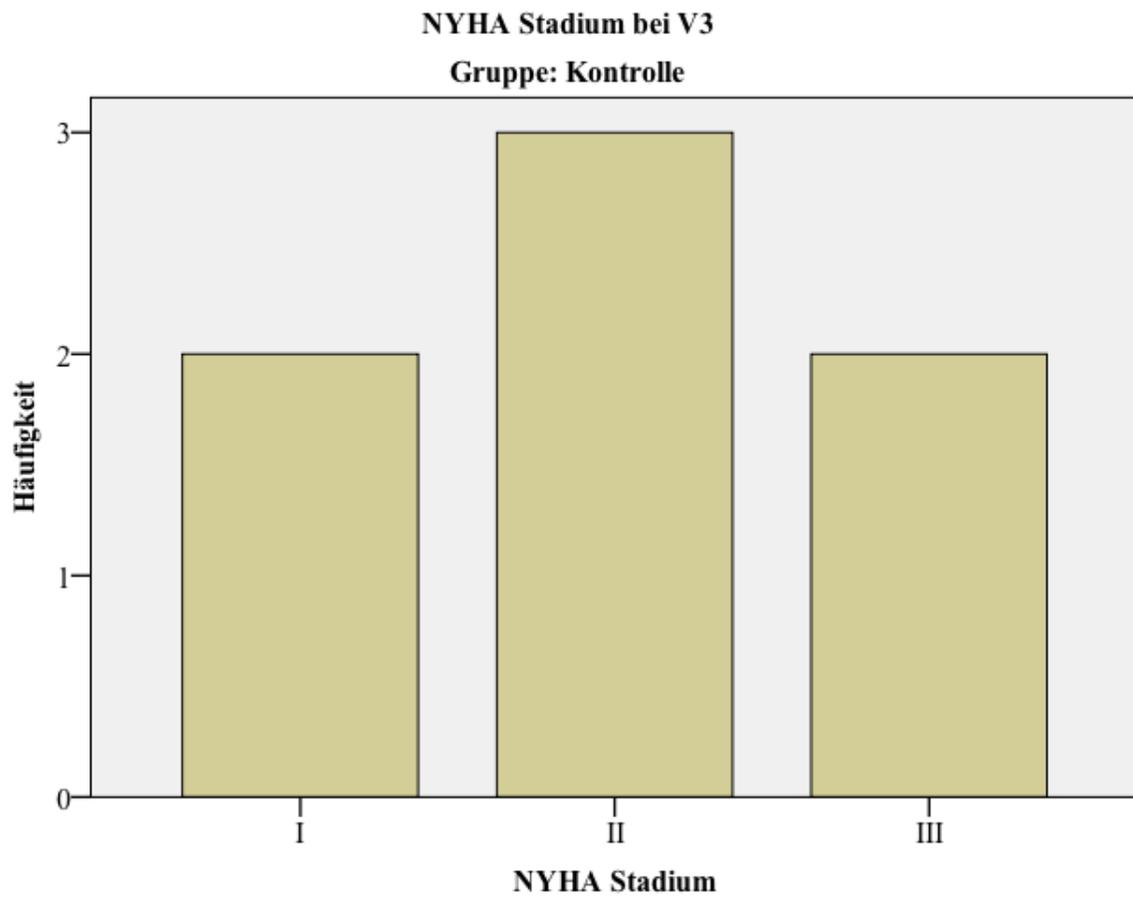
*Abbildung 13: Balkendiagramm zur Darstellung der NYHA Stadien in der TG zu V3*

Dargestellt ist die absolute Häufigkeit (Anzahl, n) der NYHA Stadien (I, II, III) in der TG zu V3



**Abbildung 14:** Balkendiagramm zur Darstellung der NYHA Stadien in der KG zu V1

Dargestellt ist die absolute Häufigkeit (Anzahl, n) der NYHA Stadien (I, II, III) in der KG zu V1



*Abbildung 15: Balkendiagramm zur Darstellung der NYHA Stadien in der KG zu V3*

Dargestellt ist die absolute Häufigkeit (Anzahl, n) der NYHA Stadien (I, II, III) in der KG zu V3

### 3.4. Sicherheit der Intervention

Als Parameter der Sicherheit der Intervention galten die Laborparameter Kreatinin (mg/dl), GFR (ml/min/1,73<sup>2</sup>), NT-proBNP (pg/ml) und die Echokardiographie-Parameter linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe, der mittlere und der maximale Druckgradient und die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, E/E' sowie der linksatriale Volumenindex.

Für keine dieser Parameter konnte ein signifikanter Gruppenunterschied der Ausgangswerte festgestellt werden.

Die Laborwerte sind in Tabelle 8 aufgeführt. Der Kreatininwert sank geringfügig in der TG und stieg geringfügig in der KG (Gruppendifferenz: - 0,10 (95%-KI: -0,38 – 0,19)). Die GFR sank in der TG und stieg in der KG von V1 auf V3 (Gruppendifferenz: 6,76 (95%-KI: -7,28 – 20,79)). Das NT-proBNP stieg in beiden geringfügig an (Gruppendifferenz: 127,4 (-1888 – 2143)). Die genannten Differenzen innerhalb und zwischen den Gruppen waren klinisch nicht relevant und statistisch nicht signifikant (alle  $p < 0,05$ ).

Die Ergebnisse der Echokardiographie sind in Tabelle 9 zu finden. Auch hier gab es nur geringe, klinisch nicht relevante Veränderungen, die statistisch nicht signifikant waren.

Die Klappenöffnungsfläche vergrößerte sich in der TG von V1 zu V3 und verkleinerte sich in der KG geringfügig. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion verschlechterte sich in der TG und verbesserte sich in der KG. Die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe sank in der KG mehr als in der TG (Gruppendifferenz: 13,8 (95%-KI: -37,2 – 64,7)).

Es wurden keine unerwünschten Ereignisse, die sich auf das Training zurückführen lassen, notiert.

**Tabelle 8: Sicherheit der Intervention: Laborparameter**

Parameter	Training		Differenz inh. Gruppe	Kontrolle		Differenz inh. Gruppe	Gruppen Differenz	p - Wert
	V1	V3		V1	V3			
<b>Labor</b>								
<b>Kreatinin, mg/dl</b>	1,22 ± 0,38	1,14 ± 0,34	-0,08 (-0,16–0,01)	1,23 ± 0,48	1,25 ± 0,34	0,02 (-0,26–0,30)	- 0,10 (-0,38–0,19)	0,445
<b>GFR, ml/min/1,73<sup>2</sup></b>	53,1 ± 14,1	55,0 ± 15,1	1,9 (-3,2 – 7,0)	54,0 ± 19,5	49,1 ± 9,7	-4,9 (-18,7–9,0)	6,76 (-7,28–20,79)	0,299
<b>NT-proBNP, pg/ml</b>	2021,4 ± 2020,1	2396,7 ± 3826,7	375,3 (-1412 – 2163)	878,6 ± 476,8	1126,4 ± 1500,4	247,9 (-1007–1502)	127,4 (-1888–143)	0,894

V1 und V3 Werte sind als Mittelwert ± SD, Gruppendifferenzen als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) angegeben. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen V1 und V3, sowie deren Differenz innerhalb oder zwischen den Gruppen festgestellt werden (alle p> 0,05). GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; NT-proBNP = N-terminales pro-brain natriuretic peptide.

**Table 9: Sicherheit der Intervention bezüglich Prothesendysfunktion: Echokardiographie**

Parameter	Training		Kontrolle		Gruppen Differenz	p - Wert
	V1	V3	V1	V3		
<b>Echokardiographie</b>						
<b>LV-EF, %</b>	57,7 ± 9,3	54,8 ± 13,5	55,7 ± 10,4	58,7 ± 11,6	-5,9 (-16,2 – 4,3)	0,232
<b>KÖF, cm</b>	1,89 ± 0,59	1,90 ± 0,39	2,00 ± 0,49	1,91 ± 0,71	0,10 (-0,6 – 0,8)	0,755
<b>PGmean, mmHg</b>	6,9 ± 3,1	7,5 ± 4,6	7,6 ± 1,5	8,1 ± 3,7	0,15 (-2,8 – 3,1)	0,914
<b>PGmax, mmHg</b>	13,1 ± 5,8	13,8 ± 7,2	15,3 ± 3,4	15,6 ± 6,9	0,31 (-4,2 – 4,8)	0,884
<b>Vmax, cm/s</b>	176,5 ± 42,5	170,6 ± 55,4	194,0 ± 21,6	174,4 ± 54,4	13,8 (-37,2 – 64,7)	0,570
<b>E/E'</b>	14,3 ± 6,4	17,1 ± 9,2	14,2 ± 3,3	15,1 ± 3,7	1,81 (-2,1 – 5,8)	0,338
<b>LAVI, ml/m2</b>	48,8 ± 16,5	57,6 ± 15,6	50,3 ± 18,7	54,2 ± 28,7	4,84 (-19,3 – 29,0)	0,653

V1 und V3 Werte sind als Mittelwert ± SD, Gruppendifferenzen als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) angegeben. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen V1 und V3, sowie deren Differenz innerhalb oder zwischen den Gruppen festgestellt werden (alle p > 0,05). LV-EF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; KÖF= Klappenöffnungsfläche; PG= pressure gradient (Druckgradient über Aortenklappe); V= Velocity (Flussgeschwindigkeit); LAVI= linksatrialer Volume

## 4. Diskussion

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass eine 8-wöchige Trainingsintervention zu einer statistisch signifikanten langfristigen Verbesserung des körperlichen Belastungsparameters  $VO_2AT$  führte, der ein Maß für die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit darstellt. Andere Parameter für die körperliche Belastbarkeit ( $VO_2peak$ , 6MGT) sowie die Untersuchung der Muskelkraft zeigten keine signifikanten dauerhaften Veränderungen durch die Trainingsintervention im Vergleich zu einer KG.

### 4.1. Verwendung und Bedeutung von $VO_2peak$ und $VO_2AT$ als Parameter der körperlichen Belastbarkeit

In dieser Studie wurde der Einfluss eines körperlichen Trainings auf die Belastbarkeit der Patienten nach TAVI durch die Messung der Belastungsparameter in der Spiroergometrie gemessen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Untersuchungen demselben Protokoll folgten, wie bei der Erstuntersuchung im Rahmen der SPORT:TAVI-Pilotstudie.

Die Spiroergometrie ist für Patienten mit Herzerkrankungen wie z.B. KHK, Herzinsuffizienz oder Herzklappenerkrankungen eine wichtige Untersuchung zur Einschätzung des klinischen Zustandes der Patienten (Behrens et al., 1994; Corra et al., 2014; Tavazzi et al., 2001; Weber & Janicki, 1985). Anthony Barron et al. konnte sowohl für  $VO_2AT$  als auch  $VO_2peak$  eine gute bis sehr gute Retest-Reliabilität in der Spiroergometrie nachweisen (Barron et al., 2014).

Des Weiteren gilt die Spiroergometrie auch bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen, darunter auch die schwere Aortenklappenstenose, als sicheres Verfahren. Skalski et al. zeigte eine Inzidenz von unerwünschten Ereignissen während der Spiroergometrie von 0,16%, die meisten darunter waren ventrikuläre Tachykardien. Der systematische retrospektive Bericht von Studien mit insgesamt über 4200 Patienten fand kein tödliches Ereignis (Skalski et al., 2012).

Besonders die Belastungsparameter  $VO_2AT$  und  $VO_2peak$  tragen eine entscheidende Rolle als prognostische Faktoren (Keteyian et al., 2016; Magri et al., 2015; Stelken et al., 1996).

Unsere Ergebnisse zeigten eine signifikante Erhöhung von  $VO_2AT$  in der TG im Vergleich zur KG. Die Veränderungen für  $VO_2peak$  waren allerdings nicht signifikant.  $VO_2AT$  ist für Langzeitstudien eine zuverlässige Alternative zur Einschätzung der körperlichen Leistung und Mortalität von Herzinsuffizienz

Patienten, da sie von der Maximalleistung in der Spiroergometrie unabhängig ist (Gitt et al., 2002). VO<sub>2</sub>peak ist für die adäquate Einschätzung der körperlichen Belastung laut Guazzi et al. kritisch zu betrachten, da es von vielen Faktoren, wie Motivation des Patienten, vorzeitigem Abbruch der Untersuchung und dem Testprotokoll abhängt (Guazzi et al., 2017; Magri et al., 2015). Trotzdem wird im Großteil der Literatur vor allem VO<sub>2</sub>peak als Goldstandard zur Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit von Patienten mit Herzerkrankungen verwendet.

Insgesamt ist die Messung von VO<sub>2</sub>AT in der Spiroergometrie für ältere multimorbide TAVI Patienten besser umsetzbar, da die Patienten für die adäquate Messung nicht ihre maximale Leistung erbringen müssen. Es ist außerdem von Vorteil bei moderatem Ausdauertraining für ältere Patienten, welches der Intensität von moderaten Alltagsaktivitäten entspricht, VO<sub>2</sub>AT als Messparameter zu verwenden.

Das bedeutet auch, dass ein Training entworfen werden sollte, welches mit dem Alltag dieser Patienten vereinbar ist, da wie in oben genannten Studien gezeigt weder für die Trainingsintervention noch für den Belastungstest eine maximale Leistung erbracht werden muss. (Balady et al., 2010)

## **4.2. Einfluss der körperlichen Belastung auf die kardiovaskuläre Mortalität**

In den vergangenen Jahren wurde in mehreren Studien der Einfluss von körperlicher Belastung auf die Mortalität und das kardiovaskuläre Risiko von Probanden untersucht. Dabei wurde die körperliche Belastbarkeit als wichtiger Faktor zur Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität bezeichnet. Laut Kokkinos und Myers sinkt die kardiovaskuläre Mortalität ab einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit von 4 MET und nähert sich einem Minimum ab einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit von 10 MET (Kokkinos & Myers, 2010). In einer weiteren Studie von Kokkinos und Myers wurde der Zusammenhang zwischen körperlicher Belastbarkeit und Mortalität bei 15.660 männlichen Veteranen, darunter (n=6749; Alter, 58+/-11 Jahre) dunkelhäutiger Abstammung und (n=8911; Alter, 60+/-11 Jahre) hellhäutiger Abstammung, untersucht. Das Mortalitätsrisiko sank nach 7,5 ± 5,3 Jahren um 13% für eine Verbesserung der Belastung um 1 MET (hazard ratio, 0.87; 95% Konfidenzintervall, 0.86 - 0.88; P<0.001). (Kokkinos et al., 2008)

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die kardiorespiratorische Belastbarkeit einen großen Einfluss auf die Mortalität hat, vergleichbar mit Rauchen oder erhöhten Cholesterin-Werten (Farrell et al., 1998).

Die aktuelle Studie hat gezeigt, dass aus der KG zum Zeitpunkt der geplanten Nachuntersuchung mehr Patienten verstorben waren als aus der TG (KG: n=5 verstorben; TG: n=2 verstorben). Eine genaue Analyse des kausalen Zusammenhangs konnte allerdings auf Grund der für diesen Endpunkt weitaus zu geringen Fallzahl nicht durchgeführt werden.

Pandey A et al. zeigte, dass ebenfalls das Risiko eines Krankenhausaufenthalts auf Grund einer folgenden Herzinsuffizienz durch körperliche Aktivität erniedrigt wird. Dazu wurden 19.485 Patienten über 10 Jahre (1999-2009) untersucht und deren Hospitalisierungsrate in Korrelation mit der körperlichen Aktivität und kardialen sowie nicht-kardialen Risikofaktoren gesetzt. Hierbei war eine höhere körperliche Aktivität mit einem geringeren Risiko eines Krankenhausaufenthalts auf Grund einer Herzinsuffizienz assoziiert. So konnte eine Verbesserung der körperlichen Aktivität von 1 MET das Risiko einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung um 17 % senken. Durch Adjustieren der kardialen und nicht-kardialen Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass die körperliche Aktivität ein unabhängiger positiver Risikofaktor ist. (Pandey et al., 2015)

### **4.3. Sicherheit einer Trainingsintervention für TAVI Patienten**

Bisher gibt es nur Querschnittsstudien mit kleiner Fallzahl und kurzer Beobachtungsdauer über eine kardiale Rehabilitation nach TAVI (Ribeiro et al., 2017). In einem systematischen Review von Ribeiro et al. 2017 wurden 5 Studien von 2000 bis 2016 zu dem Thema „kardiales Rehabilitationsprogramm bei Patienten nach TAVI oder offenem Aortenklappenersatz“ ausgewertet. Dabei wurde eine Trainingsintervention  $26,9 \pm 18,7$  Tage nach Klappenersatz über  $2,75 \pm 0,45$  Wochen durchgeführt. Das Training setzte sich aus 4-6 Einheiten pro Woche zusammen.

In unserer Studie fand das Training zwar etwas später ( $83 \pm 34$  Tage) nach der Intervention statt, ging aber über einen längeren Zeitraum (8 Wochen beginnend mit 2 Einheiten in der ersten Woche und 3 Einheiten in den darauffolgenden Wochen). In allen Studien wurde die Trainingsintervention als sicher gewertet (keine unerwünschten trainingsbezogenen Ereignisse), wobei die Mortalität bei Patienten nach TAVI (19%) trainingsunabhängig trotzdem höher war als bei Patienten nach offenem Aortenklappenersatz (6%;  $p < 0,05$ ). Dies steht im Zusammenhang mit dem höheren Altersdurchschnitt der TAVI-Patienten im Vergleich zu Patienten nach offenem Ersatz.

#### **4.4. Senkung der Mortalität durch Training**

Abdul-Jawad Altisent et al. untersuchten 2017 die körperliche Belastbarkeit nach TAVI mittels 6MGT mit Auswirkungen auf die Rehospitalisierungsrate und Mortalität über einen Zeitraum von 4 Jahren (Abdul-Jawad Altisent et al., 2017). Dabei wurde die körperliche Belastbarkeit vor und 6 Monate nach TAVI an 305 Patienten untersucht und mögliche Zusammenhänge mit einer mangelnden Verbesserung der Belastungsparameter nach TAVI beurteilt. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen verbesserter Belastbarkeit 6 Monate nach TAVI im Vergleich zu vor TAVI und ein verbesserter Therapierfolg der TAVI-Patienten festgestellt werden.

Eine mangelnde Verbesserung im Belastungstest konnte während der 4 Jahre allerdings mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und schlechterem Therapieerfolg der TAVI-Patienten assoziiert werden. Bis zu 1/3 der Patienten konnte ihre klinische Belastbarkeit in dieser Studie nach TAVI nicht verbessern. Die fehlende Verbesserung der Belastbarkeit nach TAVI korrelierte mit verschiedenen Faktoren wie höheres Alter, weibliches Geschlecht, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, größere periinterventionelle Blutungen sowie neuauftretene Anämie bis zu 6 Monate nach TAVI.

Dies zeigt, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patient nach TAVI von einem körperlichen Kraft-Ausdauertraining profitieren kann und somit die Mortalität und das klinische Therapieergebnis zusätzlich verbessert werden kann.

Für ausgewählte Patientengruppen sollte daher ein individuelles Training angeboten werden, um die körperliche Fitness und den klinischen Allgemeinzustand nach der Intervention zusätzlich positiv zu beeinflussen.

Zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos nach TAVI dient besonders bei älteren, multimorbiden Patienten der 6MGT. Er ist ein sicherer und gut umsetzbarer Test für Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose, welcher laut Mok M. et al auch eine verbesserte körperliche Belastbarkeit nach erfolgreicher TAVI zeigt (Bagur et al., 2011; Crapo et al., 2002; Gotzmann et al., 2011). Von 260 untersuchten Patienten starben 25% der Patienten, welche weniger als 182 m im 6MGT erreichten 1 Jahr nach TAVI. Im Gegensatz dazu starben von den Patienten, welche mehr als 182 m im 6MGT erreichten, lediglich 9%. Der Test kann somit als Prädiktor für den klinischen Therapieerfolg verwendet werden. (Mok et al., 2013)

#### **4.5. Vergleich mit anderen Studien über Training für Patienten mit kardialen Erkrankungen (SMARTEX und SAINTEX)**

Eine ähnliche Studie, die auch über einen längeren Zeitraum den Einfluss von körperlichem Training auf Herzinsuffizienzpatienten beobachtete, ist die „SMARTEX-HF“ Studie unseres Institutes.

Die Multi-Center-Studie untersuchte 161 Patienten mit einer Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$  und NYHA Klasse II-III. Dabei wurden die Patienten zufällig in drei verschiedene Gruppen unterteilt, die jeweils 12 Wochen ein High-Intensity-Intervalltraining (HIIT) bei 90-95% ihrer maximalen Herzfrequenz, ein moderates kontinuierliches Training (MKT) bei 60-79% ihrer maximalen Herzfrequenz oder regelmäßige Alltagsbewegungen ohne angeleitetes Training durchführten. Letzteres beinhaltete die Aufforderung zu leichten Trainingsübungen zu Hause und eine Einheit von moderatem Training bei 50-70% der maximalen Herzfrequenz alle 3 Wochen.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 60 Jahre mit einem Anteil an weiblichen Teilnehmern von 19%. Der primäre Endpunkt war der Gruppenunterschied des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD). Dieser wurde vor Beginn des Trainings und 52 Wochen nach dem Training ermittelt. Es konnte bezüglich des primären Endpunktes LVEDD kein Gruppenunterschied zwischen HIIT und MKT gefunden werden ( $p=0,45$ ). Der Gruppenunterschied des LVEDD zwischen regelmäßiger Alltagsbewegung und HIIT war  $-2,8$  mm ( $-5,2 - -0,4$ mm;  $p=0,02$ ) sowie zwischen regelmäßiger Alltagsbewegung und MKT  $-1,2$  mm ( $-3,6 - 1,2$  mm;  $p=0,34$ ). Für den Endpunkt  $VO_2$ peak zeigte sich ebenfalls kein Gruppenunterschied zwischen HIIT und MKT. Beide zeigten allerdings höhere Werte als die Gruppe mit regelmäßiger Alltagsbewegung. In der Langzeitbeobachtung nach 52 Wochen konnten diese initialen Verbesserungen nicht erhalten bleiben. (Ellingsen et al., 2017)

Dies zeigt parallel zu unserer Studie, dass Patienten mit Herzinsuffizienz sowohl von einem High-Intensity-Intervalltraining als auch von einem moderaten kontinuierlichen Training profitieren, die Verbesserung jedoch nicht ohne Fortsetzung des Trainings dauerhaft erhalten werden kann. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der hier dargestellten TAVI-Studie der Nachbeobachtungszeitraum deutlich länger ( $24 \pm 6$  Monate nach der Eingangsuntersuchung) als in oben genannter Studie (52 Wochen nach dem Training) war. Des Weiteren ist zu unterscheiden, dass in der aktuellen Studie der Altersdurchschnitt deutlich höher als in der „SMARTEX-HF“ Studie war und die Patienten der KG unserer Studie zu keinem besonderen Training neben der normalen Alltagaktivität aufgefordert wurden. Eine Anleitung für ein

Trainingsprogramm zu Hause ist auf Grund des hohen Alters und der hohen Multimorbidität der TAVI-Patienten in unserer Studie schwer umsetzbar.

Im Gegensatz dazu konnte in der SAINTEX-CAD Studie die Verbesserung der VO<sub>2</sub>peak-Werte 9 Monate nach Training bei KHK Patienten erhalten bleiben (Pattyn et al., 2016).

Die randomisierte klinische Multi-Center Studie untersuchte den Langzeiteffekt von aerobem Intervalltraining (AIT) im Vergleich zu aerobem kontinuierlichem Training (AKT) bei Patienten mit KHK. Primärer Endpunkt war ebenfalls VO<sub>2</sub>peak, gemessen an insgesamt 163 Patienten nach einer 12-wöchigen Trainingsintervention sowie 12 Monate nach Erstvorstellung. Die Ergebnisse zeigten eine Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>peak nach einem Jahr > VO<sub>2</sub>peak nach 12 Wochen) bei 40% der Patienten (66 von 163; 32 AIT versus 34 AKT; *p*-Wert > 0.05). Parallel dazu wurde die körperliche Aktivität mittels eines Fitness-Tracker-Armbandes gemessen. Insgesamt konnten 52% aller Patienten ihre körperliche Aktivität erhalten oder verbessern (körperliche Aktivität nach einem Jahr > körperliche Aktivität nach 12 Wochen). Über 90% der Patienten erfüllten die internationalen Empfehlungen für körperliche Betätigung des „American College of Sports Medicine“ (150 Minuten oder mehr moderate körperliche Betätigung pro Woche) (Garber et al., 2011).

Die oben genannte Studie zeigt ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Arbeit, wobei sich die SAINTEX-Patienten in der Nachuntersuchung zum Teil sogar im Vergleich zur Untersuchung direkt nach Trainingsintervention verbesserten. Dies kann in Zusammenhang mit der steigenden körperlichen Aktivität außerhalb der Trainingsintervention gesetzt werden. Bei multimorbiden TAVI-Patienten müsste für eine Steigerung der körperlichen Aktivität außerhalb der Intervention ein speziell an die Begleiterkrankungen des Patienten angepasstes Training entworfen werden.

#### **4.6. Basischarakteristika als Prädiktor kardiovaskulärer Mortalität**

Außerdem konnte man erkennen, dass Patienten, die nicht für die Nachuntersuchung rekrutiert werden konnten, schlechtere Werte im STS-Score, erhöhte Kreatinin und NT-proBNP Werte hatten. Diese Feststellung wird durch Studien, die diese klinischen Parameter als Vorhersagewert für ein schlechtes klinisches Resultat sehen, bestätigt (Gilard et al., 2016; Tsutamoto et al., 1997). Obwohl die „surgical risk scores“ der Einschätzung des frühen postoperativen Risikos dienen, stehen sie ebenso mit der Langzeitmortalität in Verbindung. Der stärkste Prädiktor einer hohen Mortalität war laut Holmes DR Jr

eine verminderte Nierenfunktion mit Kreatininwerten  $> 2$  mg/dl und Dialysepflichtigkeit. (Brennan et al., 2012; Holmes et al., 2015; Ludman et al., 2015)

## 4.7. Limitationen

Bei der Interpretation dieser Studienergebnisse sollten folgende Limitationen berücksichtigt werden: Eine der größten Limitationen dieser Studie war ihre geringe Fallzahl (17 Studienteilnehmer). Die Rekrutierung der Patienten gestaltete sich schwierig, da viele der TAVI-Patienten multimorbid und später immobil waren. Die geringe Fallzahl wirkte sich auf die Signifikanz der Ergebnisse aus. Allerdings zeigen auch die nicht signifikanten Gruppenunterschiede, dass durch das Training einige Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit in der TG erzielt wurden. Da die Ausgangsstudie SPORT:TAVI eine Pilot-Studie mit vorläufigem Charakter war, konnten wir unsere Hypothese nicht abschließend bestätigen oder widerlegen. Die Langzeitstudie sollte vor allem die Durchführbarkeit des Trainings untersuchen und diene zur Einschätzung der benötigten Fallzahl für spätere größere Studien. Die Ergebnisse geben einen ersten Hinweis auf den erwarteten Interventionseffekt. So erhöht die vorliegende Langzeitstudie mit ihrem explorativen Charakter die Wahrscheinlichkeit, dass in größeren Folgestudien der Interventionseffekt bestätigt werden kann.

Es wurde eine Analyse gemäß Protokoll durchgeführt, um die Langzeitauswirkungen einer Trainingsintervention unter optimalen Bedingungen einschätzen zu können. Das heißt es wurden in der Auswertung nur die Ergebnisse der Probanden berücksichtigt, die das Training sowie die Nachuntersuchung protokollkonform durchführen konnten (ohne Berücksichtigung der „drop out“ Patienten).

Allerdings wurde eine „intention to treat“-Analyse für den primären Endpunkt, Änderung der VO<sub>2</sub>peak, durchgeführt unter Einbeziehung der „drop out“-Patienten. Hierbei wurden alle Patientendaten, die anfangs in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden, ausgewertet. Dadurch ergab sich nur eine geringe Abweichung des primären Endpunktes VO<sub>2</sub>peak (1,24 ml/min/kg; 95% KI -0,57-3,06; p=0.171), nachdem die Ausgangswerte der „drop out“ Patienten als fehlende Werte einbezogen wurden.

Gleichwohl zeigen die nicht signifikanten Unterschiede, dass in der untersuchten Studienpopulation durch das Training zumindest einige Verbesserungen erzielt wurden.

## 5. Zusammenfassung

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) wird zur Behandlung der Aortenklappenstenose bei älteren multimorbiden Patienten mit Kontraindikationen für einen chirurgischen Aortenklappenersatz angewandt. Die Pilotstudie SPORT:TAVI zeigte, dass diese Patienten von einem 8-wöchigen postinterventionellem Kraft-Ausdauertraining durch Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Muskelkraft ohne Beeinträchtigung der Prothesenfunktion profitieren. Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, die den Langzeiteffekt einer solchen Trainingsintervention auf die körperliche Belastbarkeit von TAVI-Patienten untersucht hat. Dabei wurde untersucht, ob die unmittelbar in der Pilotstudie gemessenen Verbesserungen langfristig erhalten bleiben und die Sicherheit des Trainings auch langfristig gegeben ist.

Bei 17 Patienten wurden erneut  $24 \pm 6$  Monate nach der Eingangsuntersuchung die Leistungsfähigkeit, Muskelkraft und Sicherheitsparameter untersucht. Der primäre Endpunkt war hierbei die Änderung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) im Gruppenvergleich. Die sekundären Endpunkte waren die Änderung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}$ ) sowie die Änderung der Muskelkraft im Gruppenvergleich. Die Sicherheit der Intervention wurde durch Parameter der Prothesendysfunktion in der Echokardiographie, Nierenfunktionsparameter sowie durch Aufnahme von neu aufgetretenen unerwünschten Ereignissen geprüft.

Es zeigte sich für die Änderung der  $VO_{2AT}$  ein signifikanter Gruppenunterschied zu Gunsten der TG. Die Gruppenunterschiede für die Änderung der  $VO_{2peak}$  und des 6MGT waren nicht signifikant. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse festgestellt, und die Prothesen- und Nierenfunktionsparameter zeigten keine signifikante Änderung.

Zusammenfassend war ein einmaliges kombiniertes Kraft-Ausdauertraining auch langfristig für Patienten nach TAVI sicher und ohne negative Effekte auf Klappen- und Nierenfunktion. Die signifikante Verbesserung des Belastungsparameter  $VO_{2AT}$  durch das Training konnte 2 Jahre nach der Eingangsuntersuchung erhalten bleiben. Die Muskelkraft und  $VO_{2peak}$  zeigten keine signifikanten Verbesserungen in der Langzeituntersuchung.

Die körperliche Belastbarkeit von Patienten nach TAVI steht in enger Korrelation mit dem klinischen Therapieerfolg und der kardiovaskulären Mortalität. Deshalb ist die Fortsetzung eines kombinierten

Kraft-Ausdauertrainings nach perkutanem Aortenklappenersatz für die langfristige Verbesserung von körperlicher Belastbarkeit, Therapieerfolg und Mortalität von großer Bedeutung.

## **IV. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: NYHA Klassifikation (Hoppe et al., 2005, p. 490 Tab. 003) .....	20
Tabelle 2: Basischarakteristika der Nachuntersuchungsteilnehmer .....	35
Tabelle 3: Ergebnisse trainingsrelevanter Endpunkte: körperliche Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie.....	38
Tabelle 4: Ergebnisse trainingsrelevanter Endpunkte: Muskelkraft und körperliche Leistungsfähigkeit .....	40
Tabelle 5: NYHA Stadium: Ergebnisse des Vorzeichen-Tests für die TG.....	46
Tabelle 6: NYHA Stadium: Ergebnisse des Vorzeichen-Tests für die KG .....	47
Tabelle 7: NYHA Stadium: absolute und relative Häufigkeiten im Vergleich V1 zu V3 .....	47
Tabelle 8: Sicherheit der Intervention: Laborparameter .....	53
Tabelle 9: Sicherheit der Intervention bezüglich Prothesendysfunktion: Echokardiographie.....	54

## **V. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Verschiedene Klappentypen bei TAVI (Boston, 2019; Edwards, 2019; Medtronic, 2019; St.Jude, 2019).....	13
Abbildung 2: 9-Felder Grafik nach Wasserman einer gesunden 32-jährigen Frau (Scharhag-Rosenberger & Schommer, 2013).....	26
Abbildung 3: Sport-Thieme Wolff Beinpresse (Sport-Thieme, 2019a) .....	27
Abbildung 4: Sport-Thieme Bankdrück Maschine (Sport-Thieme, 2019b) .....	28
Abbildung 5: Studienflussdiagramm der TAVI Studie.....	33
Abbildung 6: Todesfälle der Studienteilnehmer .....	33
Abbildung 7: Fehlerbalkendiagramm von VO <sub>2</sub> peak im Verlauf von V1 bis V3 .....	41
Abbildung 8: Fehlerbalkendiagramm von VO <sub>2</sub> AT im Verlauf von V1 bis V3 .....	42
Abbildung 9: Fehlerbalkendiagramm der Strecke des 6MGT im Verlauf von V1 bis V3 .....	43
Abbildung 10: Fehlerbalkendiagramm der Mittelwerte der Beinpresse im Verlauf von V1 bis V3 .....	44
Abbildung 11: Fehlerbalkendiagramm der Mittelwerte im Bankdrücken im Verlauf von V1 bis V3 .....	45
Abbildung 12: Balkendiagramm zur Darstellung der NYHA Stadien in der TG zu V1 .....	48
Abbildung 13: Balkendiagramm zur Darstellung der NYHA Stadien in der TG zu V3 .....	49

Abbildung 14: Balkendiagramm zur Darstellung der NYHA Stadien in der KG zu V1 .....50  
Abbildung 15: Balkendiagramm zur Darstellung der NYHA Stadien in der KG zu V3 .....51

## VI. Literaturverzeichnis

- Abdul-Jawad Altisent, O., Puri, R., Regueiro, A., Chamandi, C., Rodriguez-Gabella, T., Del Trigo, M., Campelo-Parada, F., Couture, T., Marsal, J. R., Cote, M., Paradis, J. M., DeLarochelliere, R., Doyle, D., Mohammadi, S., Dumont, E., & Rodes-Cabau, J. (2017). Predictors and Association With Clinical Outcomes of the Changes in Exercise Capacity After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*, 136(7), 632-643. doi:10.1161/circulationaha.116.026349
- Anderson, R. P. (1994). First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg*, 57(1), 6-7. doi:10.1016/0003-4975(94)90355-7
- Bagur, R., Rodes-Cabau, J., Dumont, E., Larochelliere, R. D., Doyle, D., Bertrand, O. F., Cote, M., Poirier, P., & Pibarot, P. (2011). Exercise capacity in patients with severe symptomatic aortic stenosis before and six months after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 108(2), 258-264. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.031
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M., Gulati, M., Keteyian, S. J., Lavie, C. J., Macko, R., Mancini, D., & Milani, R. V. (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
- Barron, A., Dhutia, N., Mayet, J., Hughes, A. D., Francis, D. P., & Wensel, R. (2014). Test-retest repeatability of cardiopulmonary exercise test variables in patients with cardiac or respiratory disease. *Eur J Prev Cardiol*, 21(4), 445-453. doi:10.1177/2047487313518474
- Beaver, W. L., Wasserman, K., & Whipp, B. J. (1986). A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* (1985), 60(6), 2020-2027.
- Behrens, S., Andresen, D., Bruggemann, T., Ehlers, C., & Schroder, R. (1994). Reproducibility of symptom-limited oxygen consumption and anaerobic threshold within the scope of spiroergometric studies in patients with heart failure. *Z Kardiol*, 83(1), 44-49.
- Bjarnason-Wehrens, B., Held, K., Hoberg, E., Karoff, M., & Rauch, B. (2007). Deutsche Leitlinie zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen (DLL-KardReha). *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 2(3), 1-54. doi:10.1007/s11789-007-0001-0

- Bonow, R. O., Carabello, B. A., Kanu, C., de Leon, A. C., Jr., Faxon, D. P., Freed, M. D., Gaasch, W. H., Lytle, B. W., Nishimura, R. A., O'Gara, P. T., O'Rourke, R. A., Otto, C. M., Shah, P. M., Shanewise, J. S., Smith, S. C., Jr., Jacobs, A. K., Adams, C. D., Anderson, J. L., Antman, E. M., Faxon, D. P., Fuster, V., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Hunt, S. A., Lytle, B. W., Nishimura, R., Page, R. L., & Riegel, B. (2006). ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 114(5), e84-231. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176857
- Boston Scientific (2019). Lotus edge. retrieved from <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/transcatheter-heart-valve/tavr-valve-system.html> accessed 01.09.2019
- Brennan, J. M., Edwards, F. H., Zhao, Y., O'Brien, S. M., Douglas, P. S., & Peterson, E. D. (2012). Long-term survival after aortic valve replacement among high-risk elderly patients in the United States: insights from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database, 1991 to 2007. *Circulation*, 126(13), 1621-1629. doi:10.1161/circulationaha.112.091371
- Corra, U., Piepoli, M. F., Adamopoulos, S., Agostoni, P., Coats, A. J., Conraads, V., Lambrinou, E., Pieske, B., Piotrowicz, E., Schmid, J. P., Seferovic, P. M., Anker, S. D., Filippatos, G., & Ponikowski, P. P. (2014). Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 16(9), 929-941. doi:10.1002/ejhf.156
- Crapo, R. O., Casaburi, R., Coates, A. L., Enright, P. L., MacIntyre, N. R., MacKay, R. T., Johnson, D., Wanger, J. S., & Zeballos, R. J. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(1), 111-117. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F., & Leon, M. B. (2002). Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106(24), 3006-3008. doi:10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8

- Dennig, K., Kraus, F., & Rudolph, W. (1986). [Doppler echocardiography determination of the orifice area in aortic valve stenosis using a continuity equation]. *Herz*, 11(6), 309-317.
- Edwards (2019). TAVI with the Sapien 3 Valve. retrieved from <https://www.edwards.com/gb/devices/Heart-Valves/Transcatheter-Sapien-3> accessed 01.09.2019
- Eichler, S., Salzwedel, A., Reibis, R., Nothroff, J., Harnath, A., Schikora, M., Butter, C., Wegscheider, K., & Voller, H. (2017). Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: Predictors of functional and psychocognitive recovery. *Eur J Prev Cardiol*, 24(3), 257-264. doi:10.1177/2047487316679527
- Ellingsen, O., Halle, M., Conraads, V., Stoylen, A., Dalen, H., Delagardelle, C., Larsen, A. I., Hole, T., Mezzani, A., Van Craenenbroeck, E. M., Videm, V., Beckers, P., Christle, J. W., Winzer, E., Mangner, N., Woitek, F., Hollriegel, R., Pressler, A., Monk-Hansen, T., Snoer, M., Feiereisen, P., Valborgland, T., Kjekshus, J., Hambrecht, R., Gielen, S., Karlsen, T., Prescott, E., & Linke, A. (2017). High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, 135(9), 839-849. doi:10.1161/circulationaha.116.022924
- Eveborn, G. W., Schirmer, H., Heggelund, G., Lunde, P., & Rasmussen, K. (2013). The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart*, 99(6), 396-400. doi:10.1136/heartjnl-2012-302265
- Farrell, S. W., Kampert, J. B., Kohl, H. W., 3rd, Barlow, C. E., Macera, C. A., Paffenbarger, R. S., Jr., Gibbons, L. W., & Blair, S. N. (1998). Influences of cardiorespiratory fitness levels and other predictors on cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc*, 30(6), 899-905.
- Fauchere, I., Weber, D., Maier, W., Altwegg, L., Luscher, T. F., Grunenfelder, J., Nowak, A., Tuller, D., Genoni, M., Falk, V., & Hermann, M. (2014). Rehabilitation after TAVI compared to surgical aortic valve replacement. *Int J Cardiol*, 173(3), 564-566. doi:10.1016/j.ijcard.2014.03.121
- Fu, J., Popal, M. S., Li, Y., Li, G., Qi, Y., Fang, F., Kwong, J. S. W., You, B., Meng, X., & Du, J. (2019). Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low and intermediate risk patients with severe aortic stenosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and propensity score matching observational studies. *J Thorac Dis*, 11(5), 1945-1962. doi:10.21037/jtd.2019.04.97

- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., Nieman, D. C., & Swain, D. P. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 43(7), 1334-1359. doi:10.1249/MSS.0b013e318213febf
- Gilard, M., Eltchaninoff, H., Donzeau-Gouge, P., Chevreul, K., Fajadet, J., Leprince, P., Leguerrier, A., Lievre, M., Prat, A., Teiger, E., Lefevre, T., Tchetché, D., Carrie, D., Himbert, D., Albat, B., Cribier, A., Sudre, A., Blanchard, D., Rioufol, G., Collet, F., Houel, R., Dos Santos, P., Meneveau, N., Ghostine, S., Manigold, T., Guyon, P., Grisoli, D., Le Breton, H., Delpine, S., Didier, R., Favereau, X., Souteyrand, G., Ohlmann, P., Doisy, V., Grollier, G., Gommeaux, A., Claudel, J. P., Bourlon, F., Bertrand, B., Laskar, M., & Iung, B. (2016). Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry. *J Am Coll Cardiol*, 68(15), 1637-1647. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.747
- Gitt, A. K., Wasserman, K., Kilkowski, C., Kleemann, T., Kilkowski, A., Bangert, M., Schneider, S., Schwarz, A., & Senges, J. (2002). Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*, 106(24), 3079-3084. doi:10.1161/01.cir.0000041428.99427.06
- Gotzmann, M., Bojara, W., Lindstaedt, M., Ewers, A., Bosche, L., Germing, A., Lawo, T., Bechtel, M., Laczkovics, A., & Mugge, A. (2011). One-year results of transcatheter aortic valve implantation in severe symptomatic aortic valve stenosis. *Am J Cardiol*, 107(11), 1687-1692. doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.058
- Guazzi, M., Bandera, F., Ozemek, C., Systrom, D., & Arena, R. (2017). Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol*, 70(13), 1618-1636. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.012
- Hemmann, K., Sirotina, M., De Rosa, S., Ehrlich, J. R., Fox, H., Weber, J., Moritz, A., Zeiher, A. M., Hofmann, I., Schachinger, V., Doss, M., Sievert, H., Fichtlscherer, S., & Lehmann, R. (2013). The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 17(2), 359-364. doi:10.1093/icvts/ivt132

- Hollmann, W. (1959). The relationship between pH, lactic acid, potassium in the arterial and venous blood, the ventilation, PoW and pulse frequency during increasing spiroergometric work in endurance-trained and untrained persons. Paper presented at the Pan-American Congress for Sports Medicine, Chicago.
- Holmes, D. R., Jr., Brennan, J. M., Rumsfeld, J. S., Dai, D., O'Brien, S. M., Vemulapalli, S., Edwards, F. H., Carroll, J., Shahian, D., Grover, F., Tuzcu, E. M., Peterson, E. D., Brindis, R. G., & Mack, M. J. (2015). Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *Jama*, 313(10), 1019-1028. doi:10.1001/jama.2015.1474
- Holmes, D. R., Jr., Mack, M. J., Kaul, S., Agnihotri, A., Alexander, K. P., Bailey, S. R., Calhoun, J. H., Carabello, B. A., Desai, M. Y., Edwards, F. H., Francis, G. S., Gardner, T. J., Kappetein, A. P., Linderbaum, J. A., Mukherjee, C., Mukherjee, D., Otto, C. M., Ruiz, C. E., Sacco, R. L., Smith, D., Thomas, J. D., Harrington, R. A., Bhatt, D. L., Ferrari, V. A., Fisher, J. D., Garcia, M. J., Gardner, T. J., Gentile, F., Gilson, M. F., Hernandez, A. F., Jacobs, A. K., Kaul, S., Linderbaum, J. A., Moliterno, D. J., & Weitz, H. H. (2012). 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: developed in collaboration with the American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Failure Society of America, Mended Hearts, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144(3), e29-84. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.03.001
- Hoppe, U. C., Böhm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H. K., Osterspey, A., Schmaltz, A. A., & Erdmann, E. (2005). Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie*, 94(8), 488-509. doi:10.1007/s00392-005-0268-4
- Jin, X. Y., Pepper, J. R., & Gibson, D. G. (1996). Effects of incoordination on left ventricular force-velocity relation in aortic stenosis. *Heart*, 76(6), 495-501. doi:10.1136/hrt.76.6.495
- Kamalesh, M., Ng, C., El Masry, H., Eckert, G., & Sawada, S. (2009). Does diabetes accelerate progression of calcific aortic stenosis? *Eur J Echocardiogr*, 10(6), 723-725. doi:10.1093/ejechocard/jep048
- Kappetein, A. P., Head, S. J., Genereux, P., Piazza, N., van Mieghem, N. M., Blackstone, E. H., Brott, T. G., Cohen, D. J., Cutlip, D. E., van Es, G. A., Hahn, R. T., Kirtane, A. J., Krucoff, M. W.,

- Kodali, S., Mack, M. J., Mehran, R., Rodes-Cabau, J., Vranckx, P., Webb, J. G., Windecker, S., Serruys, P. W., & Leon, M. B. (2012). Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*, 60(15), 1438-1454. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.001
- Keteyian, S. J., Patel, M., Kraus, W. E., Brawner, C. A., McConnell, T. R., Pina, I. L., Leifer, E. S., Fleg, J. L., Blackburn, G., Fonarow, G. C., Chase, P. J., Piner, L., Vest, M., O'Connor, C. M., Ehrman, J. K., Walsh, M. N., Ewald, G., Bensimhon, D., & Russell, S. D. (2016). Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 67(7), 780-789. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.050
- Kokkinos, P., & Myers, J. (2010). Exercise and physical activity: clinical outcomes and applications. *Circulation*, 122(16), 1637-1648. doi:10.1161/circulationaha.110.948349
- Kokkinos, P., Myers, J., Kokkinos, J. P., Pittaras, A., Narayan, P., Manolis, A., Karasik, P., Greenberg, M., Papademetriou, V., & Singh, S. (2008). Exercise capacity and mortality in black and white men. *Circulation*, 117(5), 614-622. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734764
- Kroidl, R. F., Schwarz, S., Lehnigk, B., & Fritsch, J. (2015). *Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht*: Thieme Georg Verlag.
- Leon, M. B., Piazza, N., Nikolsky, E., Blackstone, E. H., Cutlip, D. E., Kappetein, A. P., Krucoff, M. W., Mack, M., Mehran, R., Miller, C., Morel, M. A., Petersen, J., Popma, J. J., Takkenberg, J. J., Vahanian, A., van Es, G. A., Vranckx, P., Webb, J. G., Windecker, S., & Serruys, P. W. (2011). Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*, 57(3), 253-269. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.005
- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Brown, D. L., Block, P. C., Guyton, R. A., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., Douglas, P. S., Petersen, J. L., Akin, J. J., Anderson, W. N., Wang, D., Pocock, S., & Investigators, P. T. (2010). Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363(17), 1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232

- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., & Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150(9), 604-612.
- Ludman, P. F., Moat, N., de Belder, M. A., Blackman, D. J., Duncan, A., Banya, W., MacCarthy, P. A., Cunningham, D., Wendler, O., Marlee, D., Hildick-Smith, D., Young, C. P., Kovac, J., Uren, N. G., Spyt, T., Trivedi, U., Howell, J., & Gray, H. (2015). Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation*, 131(13), 1181-1190. doi:10.1161/circulationaha.114.013947
- Magri, D., Agostoni, P., Corra, U., Passino, C., Scrutinio, D., Perrone-Filardi, P., Correale, M., Cattadori, G., Metra, M., Girola, D., Piepoli, M. F., Iorio, A., Emdin, M., Raimondo, R., Re, F., Cicoira, M., Belardinelli, R., Guazzi, M., Limongelli, G., Clemenza, F., Parati, G., Frigerio, M., Casenghi, M., Scardovi, A. B., Ferraironi, A., Di Lenarda, A., Bussotti, M., Apostolo, A., Paolillo, S., La Gioia, R., Gargiulo, P., Palermo, P., Mina, C., Farina, S., Battaia, E., Maruotti, A., Pacileo, G., Contini, M., Oliva, F., Ricci, R., & Sinagra, G. (2015). Deceptive meaning of oxygen uptake measured at the anaerobic threshold in patients with systolic heart failure and atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*, 22(8), 1046-1055. doi:10.1177/2047487314551546
- Makkar, R. R., Fontana, G. P., Jilaihawi, H., Kapadia, S., Pichard, A. D., Douglas, P. S., Thourani, V. H., Babaliaros, V. C., Webb, J. G., Herrmann, H. C., Bavaria, J. E., Kodali, S., Brown, D. L., Bowers, B., Dewey, T. M., Svensson, L. G., Tuzcu, M., Moses, J. W., Williams, M. R., Siegel, R. J., Akin, J. J., Anderson, W. N., Pocock, S., Smith, C. R., Leon, M. B., & Investigators, P. T. (2012). Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*, 366(18), 1696-1704. doi:10.1056/NEJMoa1202277
- Medtronic (2019). retrieved from <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/transcatheter-aortic-heart-valves/evolut-pro.html> accessed 01.09.2019
- Mok, M., Nombela-Franco, L., Urena, M., Delarochelliere, R., Doyle, D., Ribeiro, H. B., Cote, M., Pibarot, P., Delarochelliere, H., Laflamme, L., Poirier, P., Dumont, E., & Rodes-Cabau, J. (2013). Prognostic value of exercise capacity as evaluated by the 6-minute walk test in patients

undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*, 61(8), 897-898.  
doi:10.1016/j.jacc.2012.10.050

- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Fleisher, L. A., Jneid, H., Mack, M. J., McLeod, C. J., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., 3rd, & Thompson, A. (2017). 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. *J Am Coll Cardiol*, 70(2), 252-289. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011
- O'Brien, S. M., Shahian, D. M., Filardo, G., Ferraris, V. A., Haan, C. K., Rich, J. B., Normand, S. L., DeLong, E. R., Shewan, C. M., Dokholyan, R. S., Peterson, E. D., Edwards, F. H., & Anderson, R. P. (2009). The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 88(1 Suppl), S23-42.  
doi:10.1016/j.athoracsur.2009.05.056
- Osnabrugge, R. L., Mylotte, D., Head, S. J., Van Mieghem, N. M., Nkomo, V. T., LeReun, C. M., Bogers, A. J., Piazza, N., & Kappetein, A. P. (2013). Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*, 62(11), 1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015
- Otto, C. M., Burwash, I. G., Legget, M. E., Munt, B. I., Fujioka, M., Healy, N. L., Kraft, C. D., Miyake-Hull, C. Y., & Schwaegler, R. G. (1997). Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*, 95(9), 2262-2270. doi:10.1161/01.cir.95.9.2262
- Otto, C. M., & Nishimura, R. A. (2014). New ACC/AHA valve guidelines: aligning definitions of aortic stenosis severity with treatment recommendations. *Heart*, 100(12), 902-904.  
doi:10.1136/heartjnl-2013-305134
- Palta, S., Pai, A. M., Gill, K. S., & Pai, R. G. (2000). New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation*, 101(21), 2497-2502.  
doi:10.1161/01.cir.101.21.2497
- Pandey, A., Patel, M., Gao, A., Willis, B. L., Das, S. R., Leonard, D., Drazner, M. H., de Lemos, J. A., DeFina, L., & Berry, J. D. (2015). Changes in mid-life fitness predicts heart failure risk at a later age independent of interval development of cardiac and noncardiac risk factors: the

Cooper Center Longitudinal Study. *Am Heart J*, 169(2), 290-297.e291.

doi:10.1016/j.ahj.2014.10.017

- Pattyn, N., Vanhees, L., Cornelissen, V. A., Coeckelberghs, E., De Maeyer, C., Goetschalckx, K., Possemiers, N., Wuyts, K., Van Craenenbroeck, E. M., & Beckers, P. J. (2016). The long-term effects of a randomized trial comparing aerobic interval versus continuous training in coronary artery disease patients: 1-year data from the SAINTEX-CAD study. *Eur J Prev Cardiol*, 23(11), 1154-1164. doi:10.1177/2047487316631200
- Pellikka, P. A., Sarano, M. E., Nishimura, R. A., Malouf, J. F., Bailey, K. R., Scott, C. G., Barnes, M. E., & Tajik, A. J. (2005). Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*, 111(24), 3290-3295. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495903
- Piepoli, M. F., Corra, U., Adamopoulos, S., Benzer, W., Bjarnason-Wehrens, B., Cupples, M., Dendale, P., Doherty, P., Gaita, D., Hofer, S., McGee, H., Mendes, M., Niebauer, J., Pogosova, N., Garcia-Porrero, E., Rauch, B., Schmid, J. P., & Giannuzzi, P. (2014). Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*, 21(6), 664-681. doi:10.1177/2047487312449597
- Pohle, K., Maffert, R., Ropers, D., Moshage, W., Stilianakis, N., Daniel, W. G., & Achenbach, S. (2001). Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation*, 104(16), 1927-1932. doi:10.1161/hc4101.097527
- Pressler, A. (2017). Cardiac rehabilitation after transcatheter aortic valve implantation: Growing needs in a growing population. *Eur J Prev Cardiol*, 24(7), 685-687. doi:10.1177/2047487317693953
- Pressler, A., Christle, J. W., Lechner, B., Grabs, V., Haller, B., Hettich, I., Jochheim, D., Mehilli, J., Lange, R., Bleiziffer, S., & Halle, M. (2016). Exercise training improves exercise capacity and quality of life after transcatheter aortic valve implantation: A randomized pilot trial. *Am Heart J*, 182, 44-53. doi:10.1016/j.ahj.2016.08.007
- Ribeiro, G. S., Melo, R. D., Deresz, L. F., Dal Lago, P., Pontes, M. R., & Karsten, M. (2017). Cardiac rehabilitation programme after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic

- valve replacement: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 24(7), 688-697. doi:10.1177/2047487316686442
- Rosenhek, R., Binder, T., Porenta, G., Lang, I., Christ, G., Schemper, M., Maurer, G., & Baumgartner, H. (2000). Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*, 343(9), 611-617. doi:10.1056/NEJM200008313430903
- Rosenhek, R., Zilberszac, R., Schemper, M., Czerny, M., Mundigler, G., Graf, S., Bergler-Klein, J., Grimm, M., Gabriel, H., & Maurer, G. (2010). Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*, 121(1), 151-156. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170
- Russo, N., Compostella, L., Tarantini, G., Setzu, T., Napodano, M., Bottio, T., D'Onofrio, A., Isabella, G., Gerosa, G., Iliceto, S., & Bellotto, F. (2014). Cardiac rehabilitation after transcatheter versus surgical prosthetic valve implantation for aortic stenosis in the elderly. *Eur J Prev Cardiol*, 21(11), 1341-1348. doi:10.1177/2047487313494029
- Scharhag-Rosenberger, F., & Schommer, K. (2013). Die Spiroergometrie in der Sportmedizin. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 2013(12). doi:10.5960/dzsm.2013.105
- Skalski, J., Allison, T. G., & Miller, T. D. (2012). The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation*, 126(21), 2465-2472. doi:10.1161/circulationaha.112.110460
- Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Williams, M., Dewey, T., Kapadia, S., Babaliaros, V., Thourani, V. H., Corso, P., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., Akin, J. J., Anderson, W. N., Wang, D., Pocock, S. J., & Investigators, P. T. (2011). Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 364(23), 2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510
- Sport-Thieme (2019a). Dr. Wolff Beinpresse 816. retrieved from <https://www.sport-thieme.de/Fitnessgeräte/Kraftgeräte/art=2798602> accessed 05.08.2019
- Sport-Thieme (2019b). Sport-Thieme Bankdrück-Maschine. retrieved from <https://www.sport-thieme.de/Fitnessgeräte/Kraftgeräte/art=3125612> accessed 01.08.2019
- St.Jude Medical (2019). Portico. retrieved from [https://professional-intl.sjm.com/~media/pro/therapies/tavi/intl/GMSH283EN\\_Portico\\_Valve\\_Spec\\_2609-12\\_A4\\_webdownload.ashx](https://professional-intl.sjm.com/~media/pro/therapies/tavi/intl/GMSH283EN_Portico_Valve_Spec_2609-12_A4_webdownload.ashx) accessed 01.09.2019

- Stelken, A. M., Younis, L. T., Jennison, S. H., Miller, D. D., Miller, L. W., Shaw, L. J., Kargl, D., & Chaitman, B. R. (1996). Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 27(2), 345-352. doi:10.1016/0735-1097(95)00464-5
- Tavazzi, L., Giannuzzi, P., Dubach, P., Opasich, J., Myers, J., Perk, J., Meyer, K., & Drexler, H. (2001). Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*, 22(1), 37-45. doi:10.1053/euhj.2000.2388
- Thourani, V. H., Kodali, S., Makkar, R. R., Herrmann, H. C., Williams, M., Babaliaros, V., Smalling, R., Lim, S., Malaisrie, S. C., Kapadia, S., Szeto, W. Y., Greason, K. L., Kereiakes, D., Ailawadi, G., Whisenant, B. K., Devireddy, C., Leipsic, J., Hahn, R. T., Pibarot, P., Weissman, N. J., Jaber, W. A., Cohen, D. J., Suri, R., Tuzcu, E. M., Svensson, L. G., Webb, J. G., Moses, J. W., Mack, M. J., Miller, D. C., Smith, C. R., Alu, M. C., Parvataneni, R., D'Agostino, R. B., & Leon, M. B. (2016). Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *The Lancet*, 387(10034), 2218-2225. doi:10.1016/s0140-6736(16)30073-3
- Tsutamoto, T., Wada, A., Maeda, K., Hisanaga, T., Maeda, Y., Fukai, D., Ohnishi, M., Sugimoto, Y., & Kinoshita, M. (1997). Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*, 96(2), 509-516. doi:10.1161/01.cir.96.2.509
- Voller, H., Salzwedel, A., Nitardy, A., Buhlert, H., Treszl, A., & Wegscheider, K. (2015). Effect of cardiac rehabilitation on functional and emotional status in patients after transcatheter aortic-valve implantation. *Eur J Prev Cardiol*, 22(5), 568-574. doi:10.1177/2047487314526072
- Wasserman, K., & McIlroy, M. B. (1964). DETECTING THE THRESHOLD OF ANAEROBIC METABOLISM IN CARDIAC PATIENTS DURING EXERCISE. *Am J Cardiol*, 14, 844-852.
- Weber, K. T., & Janicki, J. S. (1985). Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol*, 55(2), 22a-31a. doi:10.1016/0002-9149(85)90792-1
- Westhoff, M., Ruhle, K. H., Greiwing, A., Schomaker, R., Eschenbacher, H., Siepmann, M., & Lehnigk, B. (2013). [Positional paper of the German working group "cardiopulmonary exercise

testing" to ventilatory and metabolic (lactate) thresholds]. Dtsch Med Wochenschr, 138(6), 275-280. doi:10.1055/s-0032-1332843

## **VI. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Datenerhebung, Verfassung und Fertigstellung dieser Arbeit beigestanden haben.

Besonderer Dank gilt hier allen Patienten der Studie, die durch Ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Herrn Professor Dr. med. Martin Halle danke ich für die Möglichkeit, an der Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin promovieren zu dürfen.

Besonders möchte ich meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. Axel Pressler für die freundliche Überlassung dieses hochaktuellen Themas und die stetige und fürsorgliche Kommunikation danken. Er machte es für mich möglich, meine Promotion fristgerecht abzulegen und somit einen 2-jährigen Forschungsaufenthalt in USA zu beginnen. Trotz seiner umfangreichen, klinischen Tätigkeit, stand er bei Fragen und Problemen mit Rat und konstruktiver Kritik zur Seite.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Bernhard Haller (Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie) für seine stets freundliche und hilfreiche Unterstützung bei allen Fragen zur statistischen Methodik und den statistischen Analysen.

Ich bedanke mich außerdem bei allen Mitarbeitern des Zentrums für Prävention und Sportmedizin der TU München, ohne die die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei:

Meiner Familie und meinem Verlobten, die mich stets einzigartig und liebevoll unterstützt haben. Sie waren während des gesamten Studiums eine großartige Unterstützung.