

Aus dem Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin am Klinikum rechts der Isar der
Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Halle

Sicherheit, Durchführbarkeit und Effektivität von regelmäßigem körperlichen Training nach perkutanem Aortenklappenersatz

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Technischen Universität München

vorgelegt von

Benjamin Lechner

aus

Linz/Österreich

2020

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN



Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

der Technischen Universität München

(Leitung: Prof. Dr. Martin Halle)

**Sicherheit, Durchführbarkeit und Effektivität von regelmäßigem körperlichen
Training nach perkutanem Aortenklappenersatz**

Benjamin Lechner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität

München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martin Halle
2. Prof. Dr. Sebastian Siebenlist

Die Dissertation wurde am 09.10.2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.04.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	10
1.1 AORTENSTENOSE.....	10
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	10
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	10
1.1.4 Diagnosestellung.....	17
1.1.5 Therapie.....	20
1.2 TRANSKATHETER-AORTENKLAPPENERSATZ (TAVI)	23
1.2.1 Historischer Kontext & Entwicklung.....	23
1.2.2 Indikationsstellung.....	25
1.2.3 Risiken und Komplikationen.....	29
1.2.4 Aktuelle Datenlage und Ausblick.....	30
1.3 BEDEUTUNG VON KÖRPERLICHER AKTIVITÄT BEI HERZERKRANKUNGEN.....	31
1.3.1 Historischer Kontext.....	31
1.3.2 Begriffsdefinitionen.....	33
1.3.3 Trainingsmodalitäten und Trainingsintensitäten.....	34
1.3.4 Dosis-Wirkungs-Beziehung von körperlicher Aktivität und Mortalität.....	35
1.3.5 Wirkmechanismen.....	37
1.3.6 Körperliche Aktivität in der Prävention der kalzifizierenden Aortenklappenstenose.....	40
1.3.7 Körperliche Aktivität nach Aortenklappenersatz.....	40
2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	42
3. MATERIAL UND METHODEN	43
3.1 STUDIENDESIGN.....	43
3.1.1 Endpunkte der Studie.....	43
3.1.2 Studientyp.....	43
3.1.3 Studienablauf.....	44
3.2 STUDIENPOPULATION.....	45
3.2.1 Patientenkollektiv.....	45
3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	45
3.3 INTERVENTION.....	46

3.3.1	<i>Trainingsplan</i>	47
3.4	ERHOBENE PARAMETER.....	49
3.4.1	<i>Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme</i>	49
3.4.2	<i>Anthropometrie, Blutdruck, EKG</i>	49
3.4.3	<i>Transthorakale Echokardiographie</i>	49
3.4.4	<i>Fragebögen</i>	50
3.4.5	<i>Leistungstests</i>	52
3.4.6	<i>Sicherheitsparameter</i>	56
3.4.7	<i>Übersetzung von Ergebnisparametern</i>	58
3.5	ETHIK	59
3.5.1	<i>Einverständniserklärung</i>	59
3.5.2	<i>Ethikvotum</i>	59
3.6	STATISTIK UND AUSWERTUNG	60
3.7	FÖRDERUNG	61
4.	ERGEBNISSE	62
4.1	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	62
4.1.1	<i>Basischarakterisierung der Studienpopulation</i>	62
4.1.2	<i>Trainingsassoziierte Ergebnisse</i>	65
4.1.3	<i>Lebensqualität</i>	68
4.1.4	<i>Sicherheit</i>	70
5.	DISKUSSION	72
5.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	72
5.2	KÖRPERLICHES TRAINING NACH PERKUTANEM AORTENKLAPPENERSATZ.....	73
5.3	LIMITATIONEN DER STUDIE	77
6.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	79
7.	ABSTRACT (DEUTSCH)	80
8.	ABSTRACT (ENGLISCH).....	82
9.	ANHANG	84
9.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	84

9.2	TABELLENVERZEICHNIS	84
9.3	LEBENSQUALITÄT-FRAGEBÖGEN	85
9.4	LITERATURVERZEICHNIS	91
10.	DANKSAGUNG	108
11.	ERKLÄRUNG ZUM URHEBERRECHT	109

Abkürzungsverzeichnis

1-RM	1-Repetitions Maximum
6-MGT	6-Minuten Gehstest
ΔP_m	Mittlerer Druckgradient
Abb.	Abbildung
ACE	angiotensin converting enzyme
ARB	angiotensin receptor blocker
AS	Aortenstenose
AT1-R	Angiotensin 1-Rezeptor
BMI	Body mass index
BNP	brain natriuretic peptide
BMPs	bone morphogenetic proteins
CHS	cardiovascular health study
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel
CMR	Cardiac magnetic resonance imaging
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax, Herz und Gefäßchirurgie
EACPR	European Association for Cardiavascular Prevention and Rehabilitation
EF	Ejektionsfraktion

EKG	Elektrokardiographie
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid Synthetase
FEV1	Forcierte expiratorische Ventilation in 1 Minute
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
HGF	human growth factor
ICAM-1	intracellular adhesion molecule-1
ICD	Implantierbarer cardioverter defibrillator
ICR	Interkostalraum
IGF 1	Insulin like growth factor 1
IL-1	Interleukin 1
IPAQ	International physical activity questionnaire
KCCQ	Kansas City cardiomyopathy questionnaire
KG	Kontrollgruppe
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LVAD	left ventricular assist device

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV	Linker Ventrikel
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
MGP	Matrix Gla-Protein
MESA	multi-ethnic study of atherosclerosis
MET	Metabolisches Äquivalent
MSCT	Multi-slice computed tomography
NO	nitric oxide (Stickstoffmonoxid)
NYHA	New York Heart Association
OxLDL	Oxidiertes low density lipoprotein
PAR	physical activity ratio
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	platelet derived growth factor
PG	pressure gradient
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
SAVR	surgical aortic valve replacement
SF 12	short form 12
SOD	superoxide dismutase
STS-Score	society of thoracic surgeons score
SVi	Schlagvolumenindex
Tab.	Tabelle
TAVI	transcatheter aortic valve implantation

TG	Trainingsgruppe
TNF α	Tumornekrose Faktor alpha
V1	Visite 1
V2	Visite 2
VCAM-1	vascular endothelial adhesion molecular-1
VEGF	vascular endothelial growth factor
V_E / V_{CO_2}	Atemäquivalent für CO ₂
VKA	Vitamin K Antagonist
Vmax	Maximale Flussgeschwindigkeit
VO ₂	ventilatory oxygen (Sauerstoffaufnahme)
VO ₂ AT	oxygen consumption at anaerobic threshold
VT 1	ventilatory threshold 1
VT 2	ventilatory threshold 2 = anaerobe Schwelle
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1. Einleitung

1.1 Aortenstenose

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Als Aortenstenose bezeichnet man die valvuläre, subvalvuläre oder supra-valvuläre Stenose des Aortenostiums mit Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (Piper, 2013). Die Ätiologien hierfür sind vielfältig (siehe Tab. 1), wobei die führende Ursache valvulär bedingte Stenosen sind. Hier wird in der westlichen Welt der degenerativ bedingten Aortenklappenstenose mit einer Inzidenz von 2-4% bei > 65-jährigen die größte Bedeutung beigemessen (Welt et al., 2011). Weitere Ursachen für valvuläre Aortenklappenstenosen sind in Tab. 1 aufgelistet (lung et al., 2007).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologien von Aortenstenosen sind mannigfaltig. Während supra-valvuläre und subvalvuläre Stenosen oft kongenital auftreten, sind die meisten Formen der valvulären Aortenstenose erworben. Aortenstenosen werden nach ihrer Ätiologie wie folgt eingeteilt (lung et al., 2007):

Stenostyp	Ätiologie
Valvulär	<ul style="list-style-type: none">- Degenerativ (ca. 81%)- Rheumatisch (ca. 12%)- Kongenital (ca. 5%)- Postinfektiös; i.e. nach Endokarditis (ca. 1%)- Andere (ca. 1 %)
Supra-valvulär	Angeboren z.B. Aortenisthmusstenose
Subvalvulär	Angeboren z.B. Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

Tabelle 1: Einteilung von Aortenstenosen nach Ätiologie, modifiziert nach lung et. al. (lung et al., 2007) (die Prozentangaben beziehen sich auf ein europäisches Kollektiv)

Aufgrund der hohen Relevanz der degenerativ kalzifizierenden Aortenklappenstenose in den Industrienationen wird im Weiteren der Schwerpunkt auf der Pathophysiologie dieser Erkrankung liegen. Formal sollte aber erwähnt werden, dass in Entwicklungsländern die Prävalenzen der rheumatischen und post-infektiös bedingten Aortenklappenstenosen eine bedeutsamere Rolle haben.

Der genaue Pathomechanismus der degenerativ kalzifizierenden Aortenklappenstenose ist noch nicht abschließend geklärt. Entgegen der früher weit verbreiteten Meinung, dass die Kalzifizierung der Aortenklappe ein weitestgehend passiver Prozess sei, bei dem es im Laufe des Lebens zur progredienten Kalzifizierung der Klappe kommt, weiß man heute, dass die Entstehung der kalzifizierenden Aortenklappenstenose ein aktiver Prozess ist. So gibt es Hinweise aus mehreren Studien, dass die Ätiopathogenese der degenerativen Aortenklappenstenose jener der Arteriosklerose sehr ähnlich ist (Freeman et al., 2005; Peeters et al., 2017).

Typischerweise beginnt die Verkalkung der Klappensegel an Ihrer Basis und breitet sich nach und nach weiter aus. Der Krankheitsprozess beginnt mit fokalen subendothelialen Läsionen, welche sich charakteristischerweise auf der aortalen Seite der Klappensegel befinden. Die typische Lokalisation wird auf den dort bestehenden hohen mechanischen Stress zurückgeführt, welcher als Hauptursache für die initiale Entstehung der Aortenklappensklerosierung diskutiert wird (Freeman et al., 2005). Dies könnte auch eine biologisch plausible Erklärung für die Beobachtung sein, dass die Inzidenz von kalzifizierenden Aortenklappenstenosen bei Personen mit angeborener bikuspider Aortenklappe besonders hoch ist da hier aufgrund der veränderten Klappenöffnung und Hämodynamik ein besonders hoher mechanischer Stress besteht. Subendotheliale Läsionen breiten sich im pathologischen Prozess weiter in die Fibrosa aus. Gleichzeitig beginnen Makrophagen, T-Lymphozyten und Mastzellen in die Läsion einzuwandern und Entzündungsmediatoren freizusetzen. Ähnlich wie bei der Atherosklerose kommt es daraufhin zur Einlagerung von oxidierten low-density lipoproteins (LDL) und zu Mikrokalzifikationen (Bosse et al., 2008; Freeman et al., 2005; O'Brien, 2006; Otto, 2008; Rajamannan et al., 2011). Zusätzlich synthetisieren die Makrophagen Angiotensin Converting

Enzyme (ACE) und Proteine wie bspw. Bone morphogenetic proteins (BMPs) und Hydroxylapatit, welche weiter zur Weichteil-Kalzifikation beitragen. Diese führen in weiterer Folge zur Osteogenese, d.h. zur Knochen- und Knorpelneubildung in den Klappensegeln und damit zur starken Einschränkung der Beweglichkeit und Klappenöffnungsfläche (Freeman et al., 2005; Otto, 2008). Evidenz aus neueren Studien zeigt zudem einen Einfluss von dem Vitamin K-abhängigen Protein Matrix Gla-protein (MGP) im Prozess der Aortenklappenkalzifikation und der Osteogenese. MGP wird durch Vitamin K in die carboxylierte und somit aktive Form überführt. In dem carboxyliertem Zustand hemmt MGP sowohl die Bildung von Hydroxyapatit-Kristallen in Gefäßen, als auch die Bildung von BMPs (Peeters et al., 2017). Dieses Erklärungsmodell wird weiter gestützt durch tierexperimentelle Studien am Mausmodell, welche gezeigt haben, dass Vitamin K-Antagonisten (VKA) die Kalzifikation der Gefäße und der Aortenklappe verstärken (Peeters et al., 2017).

Die Kalzifizierung der Klappensegel kann sehr unterschiedliche Ausprägungsgrade haben und ist oft, wenngleich nicht immer, im Laufe des Lebens progredient. Leichte Formen werden Aortenklappensklerose genannt und sind charakterisiert durch eine moderate Verdickung der Klappensegel mit einer nur teilweisen fokalen Kalzifikation und keiner Beeinträchtigung des Blutflusses. Schwere Formen haben aufgrund der reduzierten Klappenöffnungsfläche (KÖF) eine veränderte Hämodynamik zur Folge (erhöhte Gradienten) und werden als Aortenstenose bezeichnet (Freeman et al., 2005).

Während der letzten Jahre wurden einige Risikofaktoren für die Entstehung der kalzifizierenden Aortenklappenstenose identifiziert. Der Hauptrisikofaktor ist das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe. So zeigt zum Beispiel eine Studie, dass in 50% der wegen schwerer Aortenklappenstenose operierten Patienten diese als bikuspid Klappe angelegt war (Roberts et al., 2005). Unter dem Begriff bikuspid Aortenklappe versteht man eine anatomische Variante, bei der während der Embryonalentwicklung nur 2 anstatt der normalen 3 Segel der Aortenklappe ausgebildet wurden, zudem gibt es funktionell bikuspid Klappen.

Weitere Risikofaktoren, wie sie bspw. in der Cardiovascular Health Study (CHS) und der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) beschrieben wurden, beinhalten Alter, männliches Geschlecht, erhöhtes Lipoprotein(a) (Lp(a)), erhöhtes LDL-C, arterielle Hypertonie und Rauchen (Stewart et al., 1997; Thanassoulis et al., 2013). Zudem besteht eine Assoziation mit Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom, Niereninsuffizienz und Störungen im Kalzium- und Phosphathaushalt (Katz et al., 2006; Stritzke et al., 2009; Wongpraparut et al., 2002). Die Risikofaktoren sind somit ähnlich jener der Atherosklerose (Agmon et al., 2001; Peeters et al., 2017) und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie haben neben einem erhöhten Risiko für Atherosklerose auch ein erhöhtes Risiko für kalzifizierende Aortenklappenstenosen (Roberts et al., 1973).

Wie bei vielen Erkrankungen scheint auch bei der Ätiologie der Aortenklappenstenose eine gewisse genetische Prädisposition eine Rolle zu spielen. So zeigt eine Studie aus Frankreich starke familiäre Häufungen von kalzifizierenden Aortenklappenstenosen in manchen Landkreisen (Probst et al., 2006). Weitere Studien entdeckten genetische Polymorphismen an den kodierenden Allelen für den Vitamin D Rezeptor, den Östrogen Rezeptor, Apolipoprotein E4, Lp(a) und Interleukin 10 an Patienten mit kalzifizierender Aortenklappenstenose (Novaro et al., 2003; Ortlepp et al., 2006; Ortlepp et al., 2004; Thanassoulis et al., 2013).

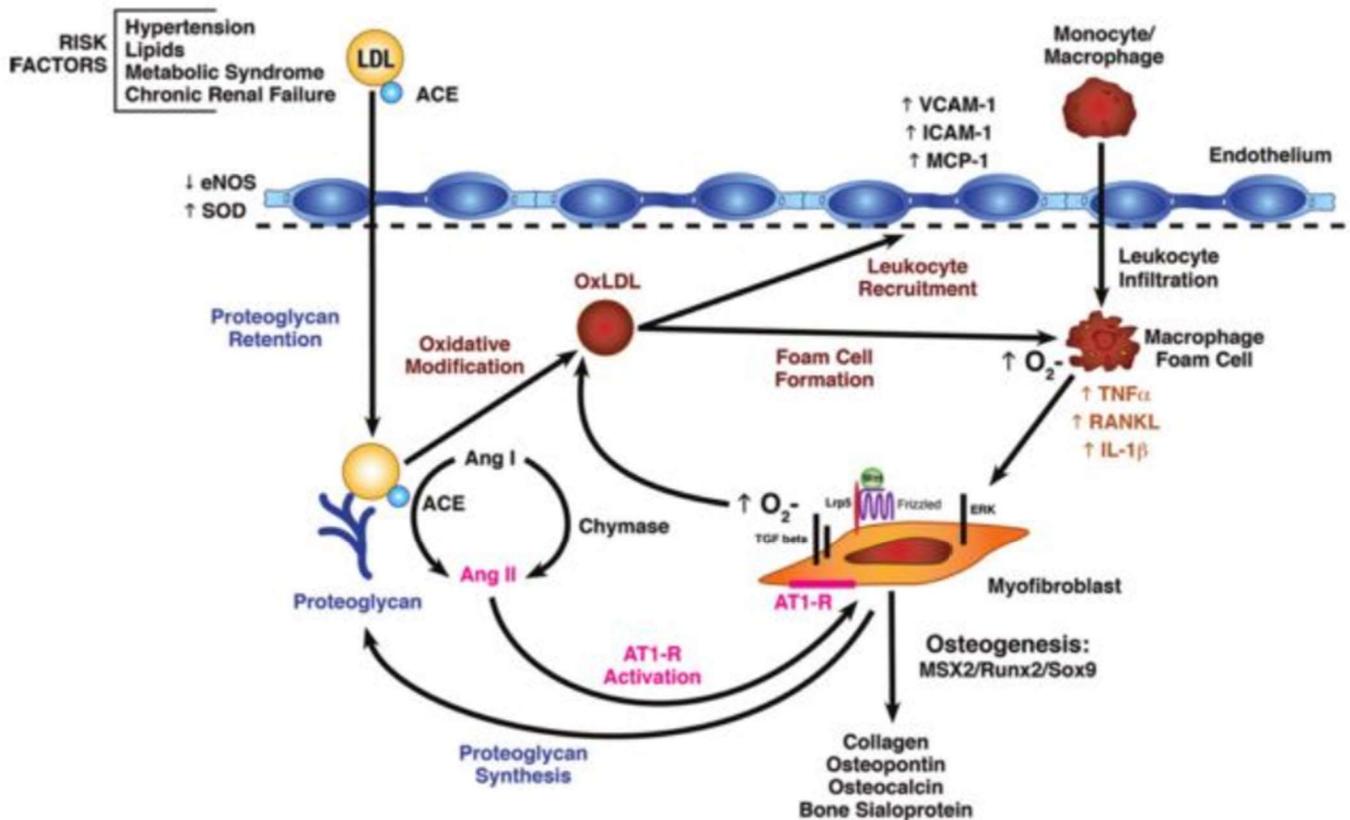


Abbildung 1: Pathophysiologie der Aortenklappenstenose (übernommen mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. von (Rajamannan et al., 2011)), LDL = Low density lipoprotein, OxLDL = oxidiertes LDL, ACE = Angiotensin converting enzyme, Ang I = Angiotensin I, Ang II = Angiotensin II, eNOS = endotheliale Stickstoff Synthetase, ACE, angiotensin-converting enzyme; VCAM-1= vascular cellular adhesion molecular-1, ICAM-1 = intercellular adhesion molecule-1, MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1, AT1-R = angiotensin1 rezeptor, SOD = superoxide dismutase, TNF = Tumornekrose faktor alpha, RANKL = receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, IL-1 = Interleukin 1

1.1.3 Symptomatik und Verlauf

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose verläuft lange Zeit asymptomatisch und entzieht sich somit oft der Frühdiagnose (Otto et al., 1997; Pellikka et al., 2005; Rosenhek et al., 2000; Rosenhek et al., 2010). Durch die bereits erwähnten Risikofaktoren getriggert beginnt sie als Aortenklappensklerose und ist im Laufe des Lebens progredient. Insgesamt zeigt sich in Studien eine Progression von Sklerose zu Stenose über einen Zeitraum von durchschnittlich 8 Jahren (Cosmi et al., 2002).

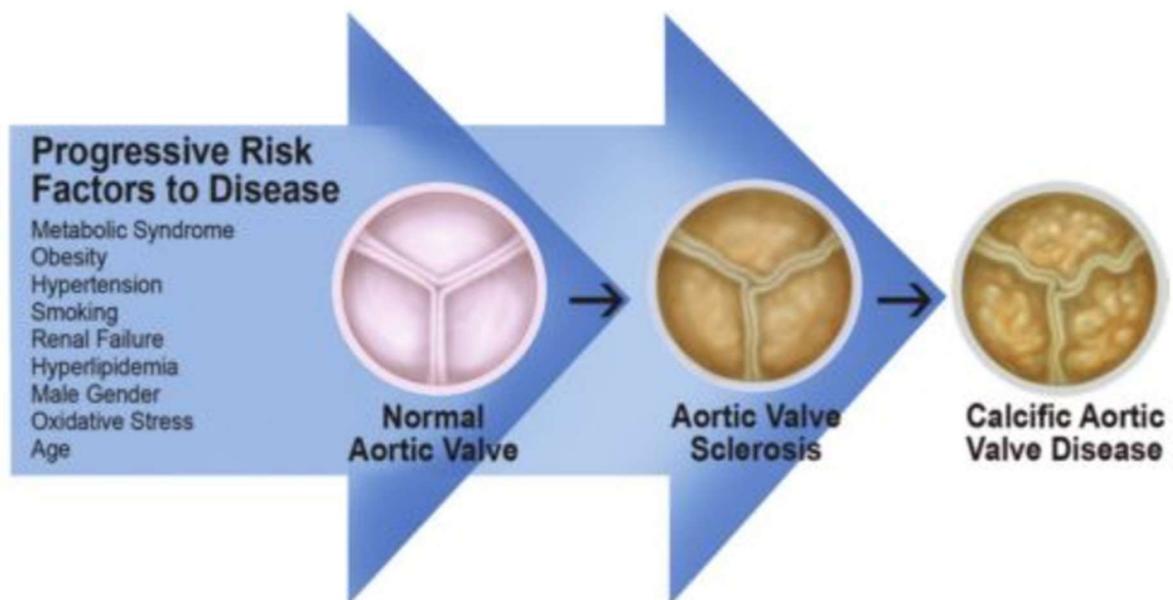


Abbildung 2: Verlauf der Aortenklappenstenosierung (übernommen mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. von (Rajamannan et al., 2011))

Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variiert interindividuell sehr stark und korreliert nicht immer mit dem echokardiographisch ermittelten Grad der Stenose. Im Durchschnitt wird eine Aortenklappenstenose erst ab einer Einschränkung der Klappenöffnungsfläche von 60-70% symptomatisch. Dies entspricht in etwa einer sonographischen KÖF von 1 cm² oder weniger (Erdmann, 2011).

Die Leitsymptome beinhalten belastungsinduzierten Schwindel und Synkopen, Angina-pectoris-Symptomatik und Belastungsdyspnoe (Grimard et al., 2016). Erwähnenswert ist, dass bei älteren Personen oft oligosymptomatische Verläufe mit reduzierter Belastbarkeit als Leitsymptom auftreten (Grimard et al., 2016; Vahanian et al., 2012).

Pathophysiologisch steht als Ursache dieser Symptome eine erhöhte Druckbelastung des linken Ventrikels im Vordergrund. Diese führt zu einer konzentrischen Hypertrophie des Myokards und in weiterer Folge zu einer diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels (Grossman et al., 1975). Dabei kommt es zu einer Abnahme der Relaxationsgeschwindigkeit und der linksventrikulären Dehnbarkeit (Compliance) sowie einem erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck. Durch die verminderte passive diastolische Füllung muss der linke Vorhof spät-diastolisch mehr zur Füllung beitragen. Dies führt zu einer Vorhoffhypertrophie mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen von Arrhythmien wie bspw. Vorhofflimmern. Zudem steigt der Druck im Lungenkreislauf. Die postkapilläre pulmonale Hypertonie bedingt in weiterer Folge eine Rechtsherzbelastung, was wiederum im Verlauf zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen kann (Grimard et al., 2016).

Zusätzlich kommt es bei starker konzentrischer Hypertrophie zu einer relativen Koronarinsuffizienz und infolgedessen zu Innenwandischämien. Diese begünstigen eine Fibrosierung des Herzmuskels und könnten im Verlauf an einer zusätzlichen systolischen Funktionseinschränkung des linken Ventrikels mitbeteiligt sein (Erdmann, 2011).

Im Normalfall kann anfangs die systolische linksventrikuläre Funktion, gemessen als Herzminutenvolumen und Ejektionsfraktion, in Ruhe normal gehalten werden. Während körperlicher Belastung sind Patienten mit schwerer Aortenstenose jedoch nicht in der Lage, das Herzminutenvolumen adäquat zu steigern. Somit kommt es zu den bereits erwähnten Zeichen der Linksherzinsuffizienz (Grimard et al., 2016).

1.1.4 Diagnosestellung

Die Verdachtsdiagnose einer Aortenklappenstenose wird bei Vorliegen der typischen Symptomatik wie oben beschrieben und einem auffälligen klinischen Untersuchungsbefund gestellt. Typischerweise fällt bei der Herzauskultation der Betroffenen ein spindelförmiges Systolikum mit p.m. 2. ICR rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden auf (Seiderer-Nack et al., 2012). Ein Fehlen des zweiten Herztones ist ein spezifisches, aber wenig sensitives Zeichen für eine schwere Aortenklappenstenose (Vahanian et al., 2012). Weitere häufig zu erhebende Befunde sind ein systolisches Schwirren über dem Jugulum, ein Pulsus parvus et tardus sowie ein kräftiger Herzspitzenstoß (Freeman et al., 2004).

Mittel der Wahl zur weiterführenden Diagnostik ist die Echokardiographie. Besonders die Dopplerechokardiographie ist in der Diagnostik unerlässlich (H. Baumgartner et al., 2009). Im Regelfall reicht eine transthorakale Echokardiographie zur Beurteilung der Aortenklappe aus, bei schlechter transthorakaler Darstellbarkeit sollte die Indikationsstellung für eine transösophageale Echokardiographie großzügig gestellt werden (Vahanian et al., 2012).

Die Echokardiographie erlaubt die Graduierung des Schweregrads der Aortenklappenstenose und ist Grundlage der weiteren Therapieplanung. Bei speziellen Fragestellungen kann eine weiterführende Diagnostik durch Stress-Echokardiographie, Belastungs-EKG, CMR (Kardio-MRT), MSCT (multi-slice-CT) oder Koronarangiographie ergänzend sinnvoll sein, zur Therapieplanung erfolgt bspw. bei geplanter TAVI eine Schnittbildgebung (CT) (siehe Abb. 3) (Vahanian et al., 2012).

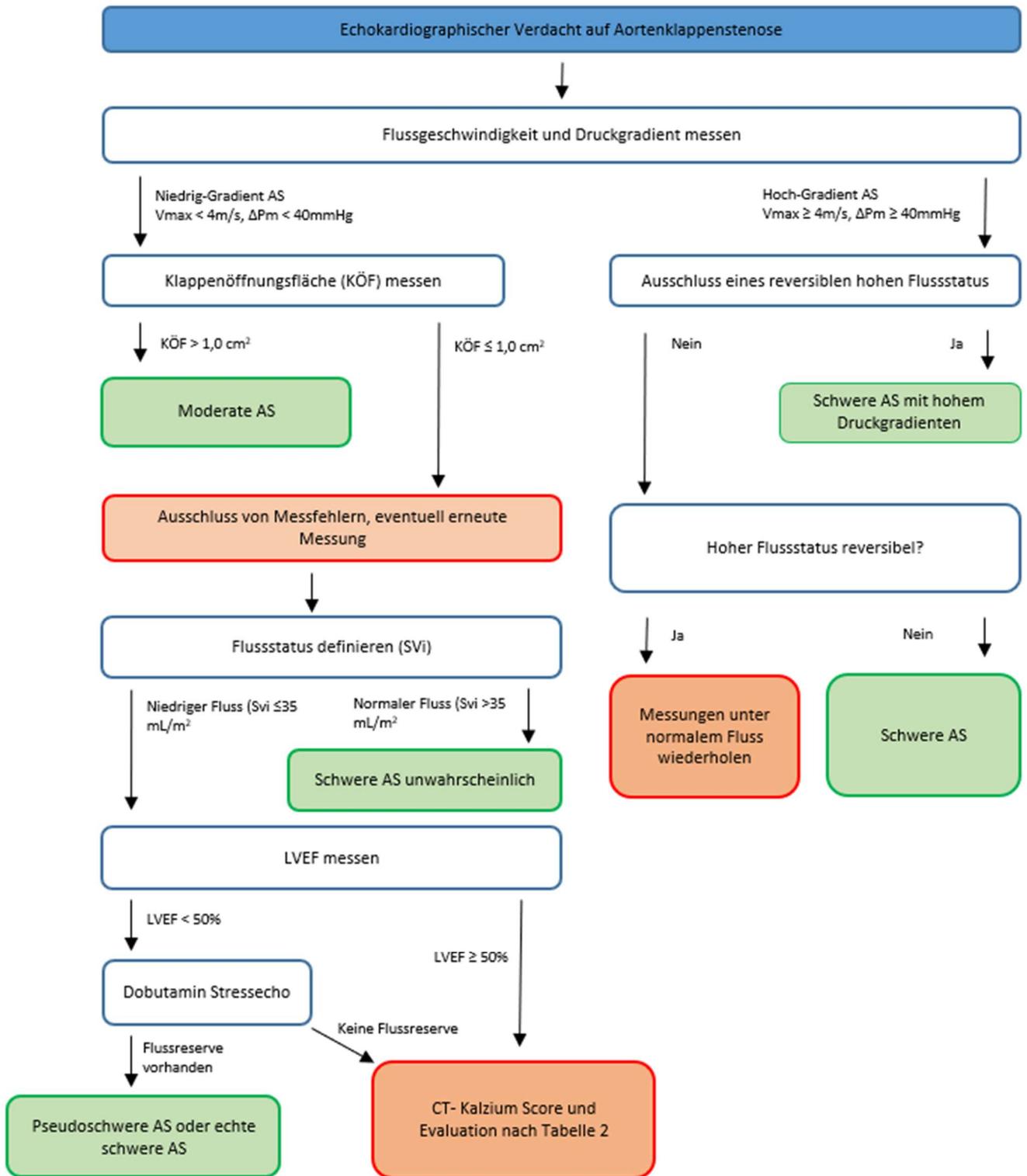


Abbildung 3: Flusschema Diagnostik der Aortenklappenstenose (modifiziert nach (Helmut Baumgartner et al., 2017), AS = Aortenstenose, Vmax = max. Flussgeschwindigkeit, ΔPm = mittlerer Druckgradient, KÖF = Klappenöffnungsfläche, SVi = Schlagvolumenindex, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Klinische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Typische Symptome ohne andere Erklärungen • Älterer Patient >70 Jahre
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> • LV Hypertrophie • Reduzierte LV Funktion ohne andere Erklärungen • Mittlerer Gradient 30-40 mmHg • KÖF $\leq 0,8 \text{ cm}^2$ • Niedriger Fluss (SVi $< 35 \text{ mL/m}^2$) bestätigt durch Alternative zur Standard Doppler Messung • Calcium-Score mittels MSCT

Tabelle 2 : Kriterien die die Wahrscheinlichkeit einer schweren Aortenklappenstenose bei KÖF $< 1,0 \text{ cm}^2$, mittlerem Gradienten $< 40 \text{ mmHg}$ und erhaltener EF erhöhen (modifiziert nach (Helmut Baumgartner et al., 2017))

1.1.5 Therapie

Bislang gibt es keine konservativen Therapiemöglichkeiten der symptomatischen Aortenklappenstenose. Obwohl die Pathogenese der Aortenklappensklerosierung Parallelen zu der Arteriosklerose aufweist, konnte bislang kein positiver Effekt einer lipidsenkenden Therapie gezeigt werden. Auch im Bereich der Prävention gibt es keine wirksamen Medikamente, welche die Progression der Sklerosierung aufhalten (Chan et al., 2010; Rossebø et al., 2008).

Allerdings evaluieren derzeit mehrere klinische Studien die Wirksamkeit unterschiedlicher Therapieansätze. Ein vielversprechender Ansatz ist die Verminderung von Lp(a) durch antisense oligonukleotide (ISIS-APO(a)) (Tsimikas et al., 2015), proprotein subtilisin/kexin type 9 Hemmer (PCSK9) oder Niacin. Der Effekt von PCSK9 Hemmern und Niacin auf Aortenklappenstenosen wird in einer laufenden klinischen Studie untersucht (EAVaLL) (Peeters et al., 2017).

Auch die Wirkung von langkettigen Vitamin K-Formen (Vitamin K2, MK7) wird derzeit intensiv untersucht. Die prospektive Rotterdam Studie zeigte eine inverse Beziehung zwischen Vitamin K2-Aufnahme und vaskulärer Kalzifikation (Geleijnse et al., 2004). Eine kürzlich durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie konnte eine verzögerte Aortenklappenkalzifikation bei Patienten unter Vitamin K-Supplementation zeigen (Brandenburg et al., 2017). Weitere klinische Studien (iPACK-HD, VitaVasK, VitaK-CAC) sind derzeit noch nicht abgeschlossen.

Zudem werden Therapieansätze mit bspw. Bisphosphonaten oder Denosumab derzeit evaluiert (Peeters et al., 2017).

Bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Stenose wird meist ein abwartendes Verhalten (watchful waiting) mit regelmäßigen Kontrolluntersuchung (6-12 Monats-Intervalle) empfohlen. Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. Bluthochdruck sind leitliniengerecht einzustellen (Helmut Baumgartner et al., 2017). Unter dieser Vorgabe sind die Überlebensraten ähnlich wie bei Patienten ohne Aortenstenose (Grimard et al., 2016).

Sobald die Aortenstenose symptomatisch wird, ist die Prognose ohne Intervention mit einer 5 Jahres-Überlebensrate von ungefähr 15-50% sehr schlecht (Vahanian et al., 2012). Sollte ein Aortenklappenersatz nicht möglich sein, bzw. zur Überbrückung, wird eine symptomatische, medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz empfohlen (Helmut Baumgartner et al., 2017).

Die langjährig favorisierte Klappensprengung durch Ballonvalvuloplastie zeigte zwar eine kurzzeitige Symptomverbesserung, erbrachte aber keinen signifikanten Überlebensvorteil (Tissot et al., 2011). Deswegen hat diese Therapie allenfalls noch als Überbrückungstherapie bis zur Operation ihre Berechtigung (Vahanian et al., 2012).

Die bislang einzige kurative und lebensverlängernde Therapie, und somit Therapie der Wahl bei schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose, ist der Aortenklappenersatz. Eine Vielzahl von Daten zeigt inzwischen ein signifikant besseres Ergebnis mit nahezu normaler Lebenserwartung für Patienten nach Aortenklappenersatz im Vergleich zu konservativer Therapie, selbst im hohen Alter (Brown et al., 2009; Chukwuemeka et al., 2006; ElBardissi et al., 2011; C. R. Smith et al., 2011).

Die Implantation der ersten künstlichen Aortenklappe liegt nun mehr als 50 Jahre zurück (Hufnagel et al., 1976). Seitdem hat sich dieses Verfahren kontinuierlich weiterentwickelt. Durch verbessertes Material und Operationstechniken liegt die perioperative Mortalität bei einem chirurgischen Aortenklappenersatz inzwischen bei 1-3% bei unter 70-jährigen und bei 4-8% bei über 70-jährigen (Brown et al., 2009; Chukwuemeka et al., 2006; ElBardissi et al., 2011; Gummert et al., 2010; lung et al., 2003; C. R. Smith et al., 2011).

Trotzdem sind etwa 33% der Patienten mit Aortenklappenstenose aufgrund von Komorbiditäten inoperabel (Lung et al., 2003). Für diese Hochrisikopatienten hat sich als Alternative während der letzten 10 Jahre die perkutane Aortenklappenimplantation etabliert. Diese bietet einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem konservativen Vorgehen, einschließlich medikamentöser Therapie und Ballonvalvoplastie (M. B. Leon et al., 2010).

1.2 Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI)

1.2.1 Historischer Kontext & Entwicklung

Ursprünglich wurden Transkatheter-Klappen entwickelt, um als entlastende Einlagen in der Aorta für eine hämodynamische Stabilität bei hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz zu sorgen. Dadurch sollte sich der klinische Zustand stabilisieren und die Zeit bis zur Operation überbrückt werden. In den frühen 90er Jahren entwickelten Andersen et al. die erste perkutane Transkatheter-Klappe zur permanenten Implantation und testete diese erfolgreich an Schweinen (Andersen et al., 1992).

Daraufhin wurde die Entwicklung im Bereich der Katheterklappen rasch vorangetrieben. Ihre Grundlage bildete ein Stent-ähnlicher Rahmen, in dem Klappensegel aus Rinderperikard angebracht wurden. Der Metallrahmen wurde entweder als elastische, selbst-expandierende Version entwickelt oder er wurde durch Ballonexpansion entfaltet.

Die erste Transkatheter Klappe am Menschen implantierten schließlich 2002 Cribier et al. (Cribier et al., 2002). Seither wurden eine stetig zunehmende Zahl an zunächst kleineren randomisierten Studien durchgeführt, die schließlich 2007 in der europäischen Zulassung zweier Klappenmodelle resultierten: die mittels Ballon expandierbare Edwards Sapien Klappe (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA) und das selbst-expandierende CoreValve-System der Firma Medtronic (Minneapolis, MN, USA).

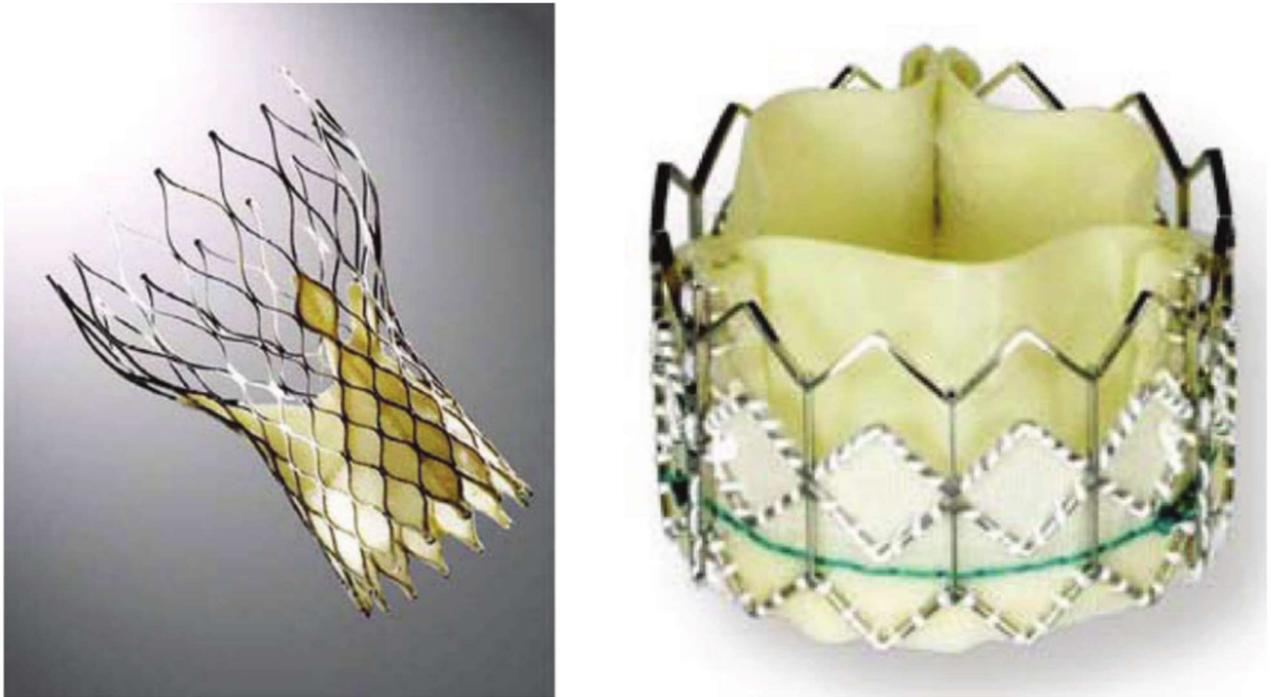


Abbildung 4: Unterschiedliche TAVI Modelle, links selbstexpandierende CoreValve (mit freundlicher Genehmigung von Medtronic GmbH), rechts Edwards SAPIEN 3™ Klappe (mit freundlicher Genehmigung von Edwards Lifesciences Corporation)

Als Zugangswege etablierten sich sowohl ein anterograder transapikaler als auch ein retrograder transfemoraler Zugang, beide mit Vor- und Nachteilen, wobei der transfemorale Zugang deutlich häufiger verwendet wird (Grube et al., 2006; Webb et al., 2006; Ye et al., 2006). Andere Zugangswege sind transaxillär oder direkt über die Aorta (Vahanian et al., 2012).

Bis 2013 wurden nach Schätzungen weltweit bereits über 80000 Klappen auf diese Weise implantiert mit deutlich steigender Tendenz (Liu et al., 2013). Daten aus vielen Langzeit-Registern und Studien zeigen Erfolg versprechende Ergebnisse (Beckmann et al., 2012; Bosmans et al., 2011; Gilard et al., 2012; Kodali et al., 2012; Makkar et al., 2012; C. R. Smith et al., 2011; Thomas et al., 2011).

1.2.2 Indikationsstellung

Bedingt durch die mangelnde Erfahrung in Bezug auf die Lebensdauer der neuen Klappen war die Indikation für TAVIs laut Konsensus der ESC (Europäische Gesellschaft für Kardiologie) und EACTS (Europäische Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie) ursprünglich streng auf ein Patientenkollektiv mit stark erhöhtem operativen Risiko begrenzt (Vahanian et al., 2012).

Bei diesem Patientenkollektiv wurde die perkutane Aortenklappenimplantation nicht nur zur Behandlung der Aortenklappenstenose, sondern ebenfalls bei isolierter Aortenklappeninsuffizienz (Roy et al., 2013; Seiffert et al., 2013) und bei degenerierter chirurgischer Bioprothese (Eggebrecht et al., 2011) erfolgreich eingesetzt.

Die Evaluation des operativen Risikos erfolgte initial in Deutschland anhand zweier Risikoscores, dem STS- und dem Euroscore. Dieses Vorgehen war vor dem Erscheinen von ersten Publikationen aus randomisierten Studien in einem Positionspapier der DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) und DGTHG (Deutsche Gesellschaft für Thorax Herz- und Gefäßchirurgie) empfohlen worden (Figulla et al., 2009). Aufgrund fehlender Genauigkeit ist man heute wieder davon abgekommen, diese Scores als alleinige Grundlage zur Beurteilung des peri-und postoperativen Risikos heranzuziehen (Rosenhek et al., 2012).

Stattdessen sollte laut Expertenkonsensus der Europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie die Indikationsstellung zur TAVI heute vielmehr durch ein interdisziplinäres „Herzteam“ aus Kardiologen und Herzchirurgen unter Berücksichtigung des individuellen operativen Risikos erfolgen (siehe Abb. 5 und Tabelle 3) (Vahanian et al., 2008).

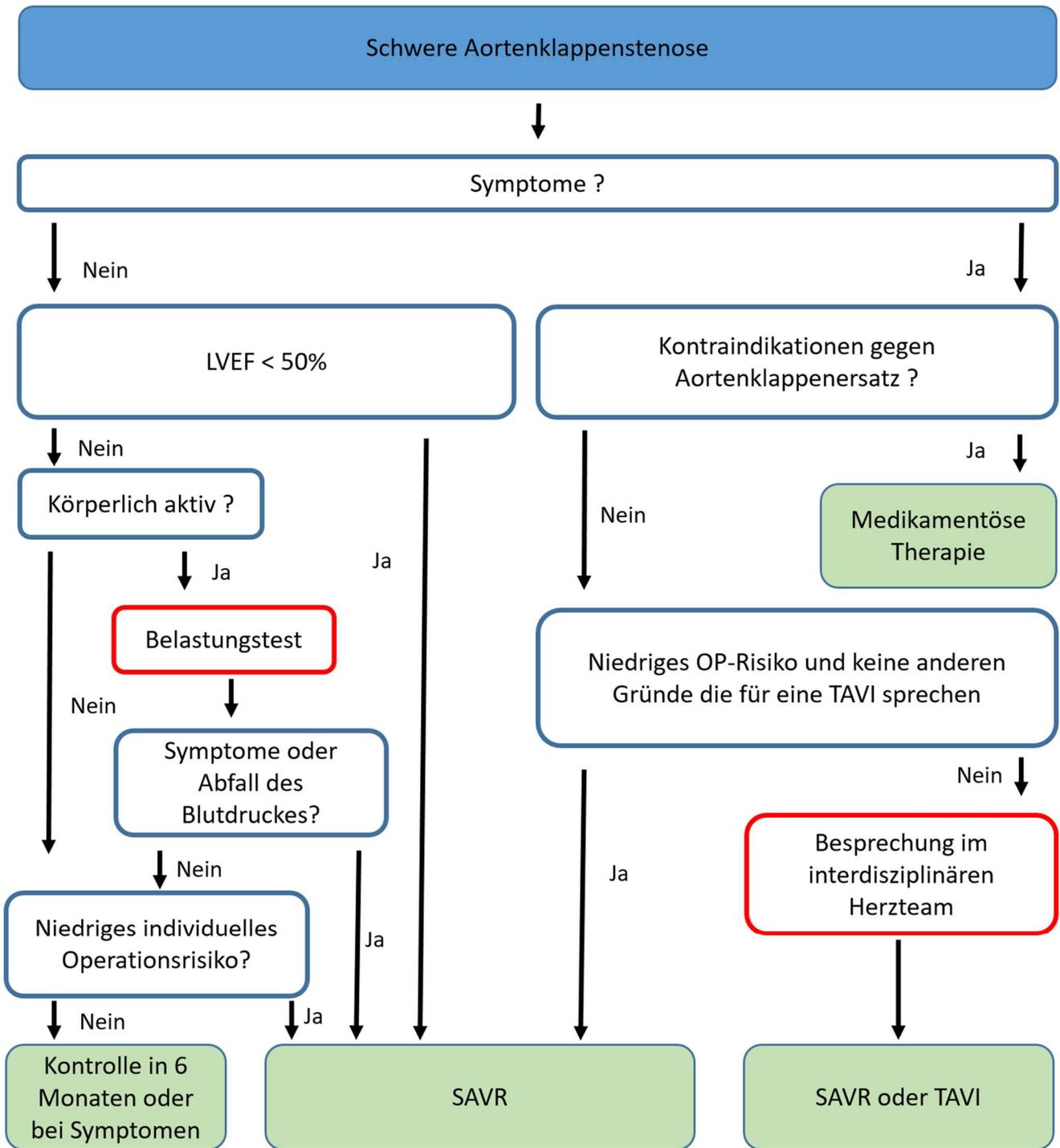


Abbildung 5: Flusschema zur Therapieentscheidung bei schwerer Aortenklappenstenose (modifiziert nach (Helmut Baumgartner et al., 2017))

	TAVI	SAVR
Klinische Charakteristika		
STS/EuroSCORE II <4% (log EuroScore I <10%)		+
STS/EuroSCORE II ≥4% (log EuroScore I ≥ 10%)	+	
Schwere Komorbiditäten	+	
Alter < 75 Jahre		+
Alter ≥ 75 Jahre	+	
Bereits Herzoperation in Vorgeschichte	+	
Gebrechlichkeit (Frailty)	+	
Eingeschränkte Mobilität	+	
Verdacht auf Endokarditis		+
Anatomische und technische Aspekte		
Guter transfemoraler Zugangsweg	+	
Schlechte TAVI Zugangswege		+
Vorhergegangene Strahlentherapie des Thorax	+	
Porzellanaorta	+	
Koronare Bypässe die eine Operation erschweren könnten	+	

Expected patient-prosthesis mismatch (erwartete kleinere Klappenöffnungsfläche der neuen Klappe im Vergleich zu der ursprünglichen Nativklappe)	+	
Schwere Thoraxdeformität oder Skoliose	+	
Kurzer Abstand zwischen Koronarostien und Aortenannulus		+
Aortenannulus nicht passend für TAVI		+
Aortenwurzel ungünstig für TAVI		+
Aortenklappe ungünstig für TAVI		+
Thromben in der Aorta oder im LV		+
Weitere kardiale Kriterien		
Schwere Koronare Herzerkrankung mit der Notwendigkeit von Bypässen		+
Schwere Mitralklappenerkrankung, die chirurgisch therapiert werden kann		+
Schwere Trikuspidalerkrankung		+
Aneurysma der Aorta ascendens		+
Septale Hypertrophie mit Notwendigkeit der Myektomie		+

Tabelle 3: Zu berücksichtigende Faktoren durch das Herz-Team (modifiziert nach (Helmut Baumgartner et al., 2017))

Praxisnäher sind die Empfehlungen eines Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Kuck et al., 2016). Auch hier wird eine Entscheidungsfindung im interdisziplinären Herzteam angeraten. Generell wird aber empfohlen, Patienten über 85 Jahre sowie Patienten mit hohem und mittlerem OP-Risiko (logistischer EuroScore $\geq 10\%$ und STS-Score $\geq 4\%$) bei fehlenden Kontraindikationen primär mit einer TAVI zu behandeln. Auch bei Patienten mit degenerierten Aortenklappenbioprothese sowie nach anderen Herzoperationen wird primär zu einer TAVI geraten (Kuck et al., 2016).

1.2.3 Risiken und Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen bei Implantation einer TAVI sind paravalvuläre Insuffizienzen sowie höhergradige AV-Blockierungen, welche die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers nötig machen können (Martinez-Selles et al., 2015; Sinning et al., 2013). Auch Gefäßkomplikationen wie Perforationen oder Dissektionen sowie Nachblutungen aus dem arteriellen Zugangsbereich können auftreten, nehmen aber aufgrund besserer Materialien und zunehmender Erfahrung ab (Adams et al., 2014; Hamm et al., 2014).

Seltene intraprozedurale Komplikationen sind z.B. Anulusrupturen, Verlegung der Koronarostien, Aortendissektion oder Embolisation der Klappenprothese (Hamm et al., 2014). Das Auftreten einer dieser Komplikationen kann ein sofortiges herzchirurgisches Eingreifen notwendig machen. Dies kommt mit einer Häufigkeit von ca. 0,4-1,3% allerdings sehr selten vor (Gilard et al., 2012; Hamm et al., 2014; Mack et al., 2013).

1.2.4 Aktuelle Datenlage und Ausblick

Bereits vor einigen Jahren wurde in der PARTNER-B-Studie eine signifikante Überlegenheit von TAVIs im Vergleich zur konservativen Therapie bei inoperablen Patienten gezeigt (Kapadia et al., 2014; M. B. Leon et al., 2010). Durch die daraufhin erschienenen 5-Jahres-Daten wurde dies noch weiter gestützt (Kapadia et al., 2015). Viele weitere Studien und Register bestätigten auch im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz mindestens ebenbürtige Ergebnisse bei Hochrisiko-Patienten in Bezug auf klinische Endpunkte (Gilard et al., 2012; C. R. Smith et al., 2011).

Neue Daten zeigen außerdem vielversprechende Ergebnisse in Subpopulationen mit nur niedrigen bis mittleren operativen Risiko (Adams et al., 2014; Lange et al., 2012; Wenaweser et al., 2013). In den PARTNER-Studien 2A und Sapien 3 fand sich in der transfemorale TAVI Gruppe mit mittlerem operativen Risiko eine Überlegenheit der TAVI gegenüber dem operativen Klappenersatz mit Hinblick auf den primären Endpunkt (Martin B. Leon et al., 2016; Thourani et al., 2016).

Aufgrund dieser Daten wird derzeit eine Ausweitung der TAVI Indikation auf Patienten mit mittlerem und sogar niedrigem operativem Risiko diskutiert (Helmut Baumgartner et al., 2017; Kuck et al., 2016).

1.3 Bedeutung von körperlicher Aktivität bei Herzerkrankungen

1.3.1 Historischer Kontext

Das Wissen über die positiven Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf Körper und Geist ist lange bekannt.

So sagte Hippokrates etwa 400 v.Chr.:

- „Wer stark, gesund und jung bleiben will, sei mäßig, übe den Körper, atme reine Luft und heile sein Weh eher durch Fasten als durch Medikamente“
(http://www.aphorismen.de/suche?f_autor=1765_Hippokrates+von+Kos&seite=4)
- „Gehen ist des Menschen beste Medizin“
(http://www.aphorismen.de/suche?f_autor=1765_Hippokrates+von+Kos&seite=4)

Die wissenschaftliche Entschlüsselung der Mechanismen, die den positiven Auswirkungen von körperlichem Training auf mentale und körperliche Fitness zugrunde liegen, ist Gegenstand aktueller Forschungsarbeit mit erheblicher Dynamik (Bernardo et al., 2018).

International wird Deutschland als das Geburtsland der Sportmedizin, wie sie heute bekannt ist, bezeichnet. 1891 begann der in Berlin tätige englische Arzt A. Smith erstmals mit systematisch durchgeführten Sportleruntersuchungen. 1910 gab der Berliner Professor Weissbein das erste Lehrbuch Sportmedizin heraus und 1913 wurde zum ersten Mal offiziell der Begriff Sportarzt eingeführt (Hollmann W, 1992).

In den darauffolgenden Jahrzehnten zeigten zahlreiche Forschungsarbeiten den positiven Effekt von körperlicher Aktivität auf Lebensdauer (Blair et al., 1995; Blair et al., 1989; Church et al., 2001; I. M. Lee et al., 1995; Paffenbarger et al., 1986), Lebensqualität (Blumenthal et al., 1990; Kavanagh et al., 1977) und kardiovaskuläre Risikofaktoren (Braith et al., 1994; Chandrashekar et al., 1991; Hagberg et al., 1989; Jennings et al., 1989; Morris et al., 1991; Powell et al., 1987).

Auch in der Sekundärprävention, insbesondere nach kardiovaskulären Ereignissen, etablierte sich ein regelmäßiges Training (Hillsdon et al., 1995; O'Connor et al., 1989; Oldridge et al., 1988; Smith et al., 1996; Wenger et al., 1995), so dass in den 60iger Jahren die ersten Herzsportgruppen gegründet wurden (Hollmann W, 1992).

Bis heute sind zahlreiche Studien zu den Auswirkungen eines körperlichen Trainings bei verschiedenen Erkrankungen publiziert. So beeinflusst eine gute körperliche Fitness sowohl kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes (Boule et al., 2001; Sigal et al., 2007), Bluthochdruck (Cornelissen et al., 2005; Fagard, 2006; Whelton et al., 2002), Adipositas (DiPietro, 1999), Dyslipoproteinämien (A. S. Leon et al., 2002; A. S. Leon et al., 2001), als auch den Verlauf und die Prognose von Herzinsuffizienz (Balady et al., 2007; Edelmann et al., 2011; Edelmann et al., 2013; Stoylen et al., 2012), Niereninsuffizienz (Aoike et al., 2015; Aucella et al., 2015; Beddhu et al., 2015; Scrutinio et al., 2015; Teng et al., 2013), Demenz (Holthoff et al., 2015; Hu et al., 2014), Osteoporose (Xu et al., 2016) und einigen Krebserkrankungen (Boisen et al., 2016; Brenner et al., 2016; Golshiri et al., 2016; M. D. Holmes et al., 2005; Irwin et al., 2008; Peel et al., 2009; Volaklis et al., 2013) positiv.

Körperliche Inaktivität gilt als die vierthäufigste Ursache für einen verfrühten Tod weltweit (Kohl et al., 2012).

1.3.2 Begriffsdefinitionen

Körperliche Aktivität beschreibt jegliche Körperbewegung durch Muskelkraft, die zu einem zusätzlichen Energieverbrauch über den normalen Grundumsatz hinaus führt (Caspersen et al., 1985). Demnach spiegelt der Energieverbrauch die Intensität der körperlichen Aktivität wider (Dietz, 1996; Lamonte et al., 2001). Er entspricht dem Quotienten aus Energieumsatz während körperlicher Aktivität und Energieumsatz in Ruhe und wird in MET (metabolischen Äquivalenten) angegeben. Multipliziert man die Intensität (MET) mit der Dauer der Aktivität so erhält man MET-Stunden. Ein MET ist der Energieumsatz im Sitzen entsprechend einer Sauerstoffaufnahme von 3,5ml/kg/min (Vanhees, De Sutter, et al., 2012).

Als körperliche Fitness wird die Kombination aus kardiorespiratorischer Fitness, Muskelkraft, Flexibilität und Koordination bezeichnet (Vanhees, De Sutter, et al., 2012). Körperliches Training bzw. körperliche Aktivität verbessert die körperliche Fitness. Obwohl körperliche Fitness als Marker der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit eines Individuums insgesamt schwer zu messen ist, können einzelne Unterkomponenten wie kardiorespiratorische Fitness oder Muskelkraft getestet werden (Bjarnason-Wehrens et al., 2009; Vanhees, De Sutter, et al., 2012).

Kardiorespiratorische Fitness wird durch die maximale kardiorespiratorische und metabolische Leistung determiniert. Der Goldstandard zur Bestimmung der kardiorespiratorischen Fitness ist die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2 max.) mittels Belastungstest.

Ein guter Test für die Muskelkraft ist das 1-repetitions-maximum. Dabei wird für einzelne Muskelgruppen die dynamisch-konzentrische Maximalkraft gemessen, indem die höchste Last bestimmt wird, die einmal vollständig bewegt werden kann (Bjarnason-Wehrens et al., 2009).

Von körperlichem Training spricht man per Definition, wenn körperliche Aktivität geplant, strukturiert, repetitiv und mit dem Ziel der Verbesserung der körperlichen Fitness durchgeführt wird (Caspersen et al., 1985).

1.3.3 Trainingsmodalitäten und Trainingsintensitäten

Grundsätzlich kann man körperliche Aktivität in aerobe oder anaerobe Betätigung unterteilen. Diese Bezeichnungen beziehen sich darauf ob zur zellulären Energiegewinnung Sauerstoff herangezogen wird (aerob) oder nicht (anaerob). In Ruhe laufen Glykolyse (anaerob) und oxidative Phosphorylierung (aerob) in einem dynamischen Gleichgewicht. Mit steigender Trainingsintensität und vermehrtem zellulären Energiebedarf übersteigt die Bildung von Pyruvat als eines der metabolischen Endprodukte der Glykolyse die Kapazität der oxidativen Phosphorylierung. Das anfallende Pyruvat wird in dieser Situation einem alternativen Stoffwechselweg zugeführt und zu Laktat metabolisiert (wobei H⁺ entsteht), welches im Kreislauf akkumuliert. Laktat kann im Blut im Rahmen eines Laktat-Leistungstests gemessen werden, um anhand der Dynamik der Laktatakkumulation (Laktatkurve) Trainingsempfehlungen abzuleiten. Alternativ besteht die Möglichkeit in der Spiroergometrie die Schwellen (VT1=Laktatschwelle, VT2 in etwa gleich individuelle anaerobe Schwelle) zu bestimmen, um konkrete Trainingsempfehlungen abzuleiten. (Vanhees, De Sutter, et al., 2012)

Intensität	MET	VO2 max (%)	HR max (%)	Aerob/Anaerob	Beispiel
Leicht	2-4	30-39	45-54	Aerob	Langsames gehen
Moderat	4-6	40-59	55-69	Aerob	Schnelles gehen/ Walken
Hoch	6-8	60-79	70-89	Vorwiegend aerob	Joggen
Sehr hoch	8-10	>80	>89	Anaerob	Schnelles laufen
Maximal	>10	100	100	Anaerob	Sprinten

Tabelle 4: Trainingsintensitäten werden wie folgt eingeteilt (modifiziert nach Vanhees et al, 2012)

Vorwiegend kontinuierliches aerobes Training wird als **Ausdauertraining** bezeichnet. Hierfür liegen die meisten und besten Daten zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen vor (Vanhees, De Sutter, et al., 2012). Zunehmend wurden während der letzten Jahre aber auch die positiven Effekte von **moderatem Krafttraining** in der Prävention gezeigt, da dieses vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und Dyslipoproteinämien positiv beeinflusst, vermutlich durch Veränderung der Körperkomposition. Der Stellenwert von **Intervalltraining**, d.h. der Wechsel zwischen sehr hohen Intensitäten (anaerob) und niedrigen Intensitäten (aerob), in der kardiovaskulären Prävention wird bisher noch kontrovers diskutiert und derzeit in großen Studien untersucht (Vanhees, De Sutter, et al., 2012).

1.3.4 Dosis-Wirkungs-Beziehung von körperlicher Aktivität und Mortalität

Zur Quantifizierung körperlicher Aktivität wird die sogenannte physical activity ratio (PAR) herangezogen. Diese errechnet sich aus dem täglichen Gesamtenergieumsatz geteilt durch die metabolische Basalrate. Ein PAR Wert zwischen 1,40 und 1,69 spiegelt den typisch westlichen, weitestgehend inaktiven Lebensstil wider. Naturvölker wie die Hazda oder Tsimane, bei denen kaum kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten, bewegen sich deutlich mehr (PAR Werte zwischen 1,73-2,15) (Fiuza-Luces et al., 2018).

Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden im Rahmen eines gesunden Lebensstils mindestens 150 Minuten moderate körperliche Aktivität (> 3 MET) oder alternativ 75 min Training mit höherer Intensität (6-8 MET) pro Woche empfohlen. Dies entspricht etwa zehntausend Schritten pro Tag (Fiuza-Luces et al., 2018).

Anhand von mehreren Studien wurde ein klarer Dosis-Wirkungs-Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Gesamtmortalität gefunden. Eine asiatische Studie zeigte, dass bereits 15 Minuten körperliches Training pro Tag mit einer 14%igen Reduktion der Gesamtmortalität einhergehen (D. C. Lee et al., 2014). Bei einer 3-5-fach höheren körperlichen Aktivität als dem von der WHO empfohlenen Minimum wurde der größte Nutzen in Bezug auf Reduktion der Gesamtmortalität berichtet (Arem et al., 2015; Lear et al., 2017).

Ob es eine Dosis-Grenze gibt, ab der körperliches Training möglicherweise negative Effekte entfaltet, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Gesichert ist, dass im Rahmen von dauerhaft hohen Belastungen wie z.B. Ultramarathons eine erhöhte Prävalenz von Vorhofflimmern besteht (Fiuza-Luces et al., 2018). Auch bei Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung wurde ein J-förmiger Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und kardiovaskulärer Mortalität berichtet (Mons et al., 2014).

In der gesunden Bevölkerung ist eine 10-fach höhere körperliche Aktivität als dem von der WHO empfohlenen Minimum nicht mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet, allerdings auch nicht mit einem weiteren Mortalitätsbenefit (Arem et al., 2015).

1.3.5 Wirkmechanismen

Inzwischen sind zahlreiche Mechanismen bekannt, über die körperliche Aktivität multiple positive Effekte auf das gesamte Herz-Kreislaufsystem entfaltet. Diese gehen weit über die positive Beeinflussung der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren hinaus (Bernardo et al., 2018). Trotzdem sollte noch einmal die Verbesserung aller Komponenten des metabolischen Syndroms durch vermehrte körperliche Aktivität hervorgehoben werden. So zeigten Studien eine verbesserte Körperkomposition mit Verminderung der viszeralen Fettdepots, eine deutliche Senkung der Triglyzeride, ein Anstieg von HDL-C und eine Absenkung des LDL-C. In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist der günstige Einfluss auf den LDL-Phänotyp, welcher durch eine Verschiebung zu potenziell weniger atherogenen „large boyant“ LDL-Partikeln charakterisiert ist (Vanhees, De Sutter, et al., 2012). Zudem verbessert körperliches Training die Insulinsensitivität, was zu einer Normalisierung von Glukose- und Insulinspiegeln beiträgt. Auch eine effektive Blutdrucksenkung konnte in multiplen Studien bestätigt werden (Vanhees, Geladas, et al., 2012).

Direkt am Herz stimuliert körperlicher Aktivität, vermittelt durch das sympathische Nervensystem zusammen mit vermehrter Wachstumshormonausschüttung (IGF-1, HGF, PDGF, VEGF) sowie mechanischem Stress über verschiedene molekulare Mechanismen, die Hypertrophie und Proliferation von Myozyten. Weiterhin kommt es zu einer verbesserten Kontraktilität der Myozyten, zu einem Remodeling der Sarkomere und der extrazellulären Matrix, zur Angiogenese sowie zu metabolischen bzw. mitochondriellen Anpassungen (Bernardo et al., 2016). Dies kann bei entsprechenden Trainingsumfängen (konzeptionell > 70 Laufkilometer wöchentlich) zu funktionellen und strukturellen Adaptationsprozessen am Herzen führen. Typischerweise kommt es im Rahmen des Sportherzes zu einer exzentrischen Hypertrophie. Dies geht einher mit einer verbesserten Pumpfunktion und Myokarddurchblutung sowie einer optimierten metabolischen Substratutilisation (Bernardo et al., 2018).

Im Bereich der Gefäße führt regelmäßiges körperliches Training zu einer verbesserten endothelialen Funktion durch eine erhöhte Bioverfügbarkeit von Stickoxid (NO). Bei vorliegender KHK wurde zudem ein plaquestabilisierender Effekt durch eine vermehrte Einlagerung von Kollagen und Elastin in die fibröse Kappe gezeigt (Fiuza-Luces et al., 2018). In Zusammenschau mit der gesteigerten Bildung von Kollateralgefäßen suggeriert dies einen gewissen Schutz vor durch plötzliche Plaquestabilisierung und -ruptur bedingten Ischämien (Fiuza-Luces et al., 2018).

Zunehmend werden chronische systemische inflammatorische Prozesse als kausaler Faktor für die Pathophysiologie der Arteriosklerose angesehen. Durch Attenuierung von chronisch proinflammatorischen Prozessen und vermehrten Produktion antiinflammatorischer Mediatoren entfaltet körperliches Training diesbezüglich positive Effekte. Als Mediatoren dieser humoralen Effekte von körperlichem Training werden Muskelbotenstoffe (sog. Myokine) angesehen (Fiuza-Luces et al., 2018; Severinsen et al., 2020).

Weitere, durch körperliche Aktivität vermittelte, positive Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem beinhalten eine positive Beeinflussung des autonomen Nervensystems und des intestinalen Mikrobioms (Fiuza-Luces et al., 2018).

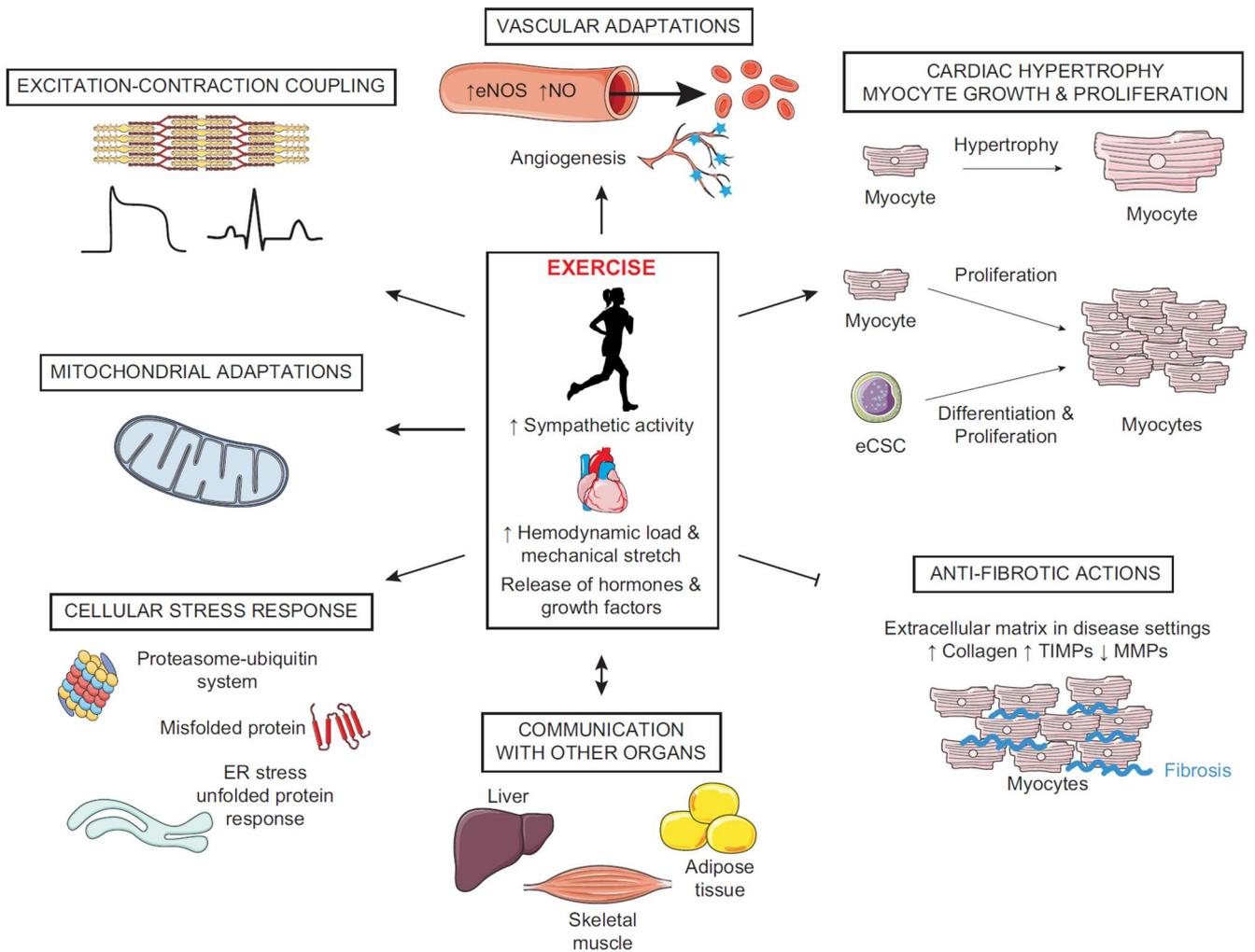


Abbildung 6: Effekte von körperlichem Training (übernommen mit freundlicher Genehmigung der American Physiological Society von (Bernardo et al., 2018))

1.3.6 Körperliche Aktivität in der Prävention der kalzifizierenden Aortenklappenstenose

Es gibt kaum Studien, die den direkten Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Auftreten der kalzifizierenden Aortenklappenstenose untersuchen. Aufgrund der bereits aufgeführten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose liegt ein gewisses Präventionspotential durch Modifikation dieser Faktoren nahe (Eveborn et al., 2014; Hoit, 2010). In einem LDL-Rezeptor-defizienten Mausmodell konnten Matsumoto et al. (Matsumoto et al., 2010) zeigen, dass regelmäßiges körperliches Training eine Sklerosierung der Aortenklappe verhindern kann. Dieselbe Gruppe stellte in einer Anschlussstudie aber auch fest, dass, sobald eine Sklerosierung der Aortenklappe im Mausmodell begonnen hat, die Progression nicht mehr durch körperliches Training beeinflussbar ist (Schlotter et al., 2012).

Eine erst kürzlich veröffentlichte Beobachtungsstudie an fast 70000 Menschen fand keinen signifikanten Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Entstehung von Aortenklappenstenosen (Sarajlic et al., 2018).

Insgesamt ist die Datenlage zur körperlichen Aktivität in der Prävention der Aortenklappenstenose, insbesondere am Menschen, bislang unzureichend (Hoit, 2010).

1.3.7 Körperliche Aktivität nach Aortenklappenersatz

Körperliche Belastung ist bei einer unbehandelten symptomatischen Aortenklappenstenose wegen der Gefahr des plötzlichen Herztodes streng kontraindiziert (Bonow et al., 2005; Magne et al., 2014). Durch den Ersatz der Aortenklappe kommt es allerdings zu einer Beseitigung der Druckbelastung des linken Ventrikels. Je nach Ausmaß der Vorschädigung des Myokardes beginnt danach das Reverse remodeling des linken Ventrikels mit unterschiedlicher zeitlicher Progression (Lamb et al., 2002). Entsprechend unterschiedlich schnell verbessert sich auch die Belastungstoleranz der Patienten.

Ein strukturiertes körperliches Training unterstützt und beschleunigt die Belastbarkeit nach einem Aortenklappenersatz und führte in Studien zu einer signifikanten Steigerung der Leistungsfähigkeit (Jairath et al., 1995; Landry et al., 1984; Rudnitskii et al., 1989). Inwiefern das Remodeling des geschädigten Myokards durch Sport beeinflusst wird, ist allerdings noch unklar. In einem Fallbericht zeigte sich innerhalb eines Jahres eine deutliche Verbesserung der Herzfunktion durch intensives Ausdauertraining nach einem chirurgischem Aortenklappenersatz (Pressler et al., 2011).

Daten zu einem strukturierten rehabilitativen Training nach TAVI sind rar. Gotzmann et al. (Gotzmann et al., 2010) und Bagur et al. (Bagur, Rodes-Cabau, Dumont, De Larochelliere, et al., 2011) führten vor bzw. nach einer TAVI Implantation einen 6-min-Gehtest durch und konnten eine signifikante Verbesserung feststellen. Diese Daten stehen jedoch nicht im Zusammenhang mit einem strukturierten Training und sind wohl am ehesten auf die Druckentlastung des linken Ventrikels durch die Intervention zurückzuführen.

2013 veröffentlichten Russo et al. (Russo et al., 2013) die erste, nicht randomisierte Studie zu einem rehabilitativen Training bei Patienten nach TAVI im Vergleich zu Patienten nach einem chirurgischen Aortenklappenersatz. In beiden Gruppen war der Altersdurchschnitt ungefähr 80 Jahre. Nach 2 Wochen moderatem kombinierten Kraft- und Ausdauertraining zeigte sich in beiden Gruppen eine vergleichbare Steigerung im 6-min-Gehtest. Auch die Spiroergometrie am Ende des 2-wöchigen Trainings erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen TAVI und sAVR. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass in beiden Gruppen rehabilitatives Training durchführbar, sicher und effektiv ist.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen 2014 Völler et al. (Voller et al., 2014) die ebenfalls rehabilitatives Training nach TAVI mit sAVR verglichen. Auch bei Ihnen zeigte sich eine Leistungssteigerung in beiden Gruppen im 6-min-Gehtest und bei der Fahrradergometrie (gemessen anhand der max. Watt).

2. Fragestellung und Zielsetzung

Die kardiale Rehabilitation ist heute ein wichtiger Bestandteil in der Nachbetreuung von Patienten mit Herzerkrankungen. Gerade bei älteren Patienten mit Herzerkrankungen zeigen Studien bei körperlich aktiven, im Vergleich zu inaktiven Personen ein signifikant besseres Ergebnis in Bezug auf Lebensqualität und kardiovaskuläres Überleben (Flynn et al., 2009; Vanhees, Rauch, et al., 2012). Vor der vorliegenden Studie (Pressler et al., 2016) gab es keine randomisierten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von körperlicher Aktivität nach TAVI Implantation, obwohl dies in Anbetracht des häufig schlechten Allgemeinzustandes der Patienten (Green et al., 2012) sowie der stark zunehmenden TAVI-Implantationen wichtig wäre.

Ziel unserer Studie war (a) die Wirksamkeit und (b) die Sicherheit eines regelmäßigen, moderaten, körperlichen Trainings bei Patienten nach TAVI im Hinblick auf folgende Zielvariablen zu untersuchen:

- Änderungen der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2 peak) zwischen den Gruppen
- Änderungen der Muskelkraft und Lebensqualität im Gruppenvergleich
- Erfassung der Sicherheit anhand der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen während und nach dem Training

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt der vorliegenden Studie war die Veränderung der spiroergometrisch bestimmten maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2 peak) bei Patienten nach 8-wöchigem kombinierten Kraft- und Ausdauertraining im Vergleich zu einer nicht trainierenden Kontrollgruppe.

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Parameter im Vergleich mit der Kontrollgruppe erfasst:

- Sicherheit des Trainings, ermittelt anhand der Erfassung trainingsassoziierter (während oder bis 12h nach Training) oder trainingsunabhängiger Ereignisse wie Tod, Hospitalisierung, Prothesendysfunktion, kardio-oder zerebrovaskuläre Ereignisse oder Arrhythmien
- Änderung der Gehstrecke im 6-min-Gehtest
- Änderung der Muskelkraft beim 1-RM Test
- Änderung der NYHA-Klasse
- Lebensqualität und Krankheitsempfinden (gemessen anhand des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) und der Short-Form 12 (SF-12))

3.1.2 Studientyp

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Pilot-Studie unter Beteiligung von 3 Zentren.

Die Studie wurde bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT01935297).

3.1.3 Studienablauf

Studienteilnehmer wurden über involvierte Abteilungen des Deutschen Herzzentrums (TUM) und des Klinikums Großhadern (LMU) im Rahmen der post-prozeduralen Betreuung zwischen Oktober 2012 und April 2014 rekrutiert und mündlich über die Studie vorinformiert. Anschließend erfolgte im Falle einer Teilnahmebereitschaft die telefonische oder schriftliche Kontaktaufnahme zur Terminvereinbarung für einen Vorstellungstermin am Lehrstuhl für präventive und rehabilitative Sportmedizin der TU München. Zum Zeitpunkt der Vorstellung hatten alle Patienten bereits im Rahmen der TAVI Nachbehandlung eine 2-3-wöchige kardiale Rehabilitation durchlaufen.

Im Rahmen der Vorstellungsuntersuchung erfolgte eine ausführliche Aufklärung über den Studienablauf und die Risiken der Studienteilnahme. Nachdem die Probanden die volle Tragweite der Studienteilnahme verstanden hatten, wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Wenn möglich, wurde noch am selben Tag die Eingangsuntersuchung absolviert. Im Rahmen dieser erfolgte ein ausführliches Anamnesegespräch mit anschließender körperlicher Untersuchung. Zusätzlich erfolgte eine Messung der Vitalparameter, eine Blutentnahme (NT-proBNP, Harnstoff und Kreatinin), ein EKG und eine Echokardiographie.

Falls sich nach diesen Untersuchungen der Patient als geeignet für die Studienteilnahme erwies, erfolgte die Randomisierung in eine Trainings- bzw. Kontrollgruppe.

Danach wurden die restlichen Untersuchungen bestehend aus Anthropometrie, Spiroergometrie, 6-min-Gehtest und 1-RM Krafttest an fünf verschiedenen Geräten durchgeführt. Zusätzlich wurden 2 Fragebögen zur Lebensqualität (KCCQ, SF-12) erhoben.

In den darauffolgenden 8 Wochen erhielt die Trainingsgruppe 3-mal pro Woche ein supervidiertes, an die individuelle Leistungsfähigkeit angepasstes, kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining. Die Kontrollgruppe erhielt keine spezifischen Anweisungen, d.h. Bewegung wurde nicht verboten, aber auch nicht angeraten.

Nach Ablauf der 8 Wochen erfolgte die Abschlussuntersuchung.

3.2 Studienpopulation

3.2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden 30 Probanden jeden Alters eingeschlossen, bei denen die Indikation zum perkutanen Aortenklappenersatz gestellt worden war.

3.2.2 Ein-und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Männer und Frauen jeden Alters nach TAVI (Entscheidung zu TAVI nach zum Studienzeitpunkt gültigen Leitlinien (D. R. Holmes, Jr. et al., 2012))
- Schriftliche Einwilligung des Patienten nach vorheriger ausführlicher Aufklärung
- Eignung zu zumindest moderatem körperlichem Training nach Einschätzung der beteiligten Studienleiter d.h. keine körperlichen oder seelischen Leiden, die ein körperliches Training auf Ergometer und Kraftgeräten unmöglich machen
- Maximal 6 Monate nach Klappenintervention

Ausschlusskriterien:

- Schwerwiegende andauernde postoperative Komplikationen wie Folgen eines Schlaganfalls oder andere vaskuläre Komplikationen, Blutungen, kardiale Dekompensation, Prothesendysfunktion, nicht beherrschbare kardiale Arrhythmien
- Herzinsuffizienz NYHA IV
- Echokardiographische Zeichen einer Klappendysfunktion (nach Valve Academic Research Consortium 2011, KÖF < 1,2cm² + PGmean ≥ 20mmHg oder Vmax ≥ 3m/s) (M. B. Leon et al., 2011)
- COPD (FEV 1 < 50%)
- Unzureichend eingestellter Bluthochdruck
- Unzureichend eingestellter Diabetes mellitus
- Akute systemische Erkrankung durch Fieber
- Chronischer Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch

3.3 Intervention

Das Trainingsprogramm wurde über einen Zeitraum von 8 Wochen als kombiniertes Ausdauer-Kraft-Training durchgeführt. Das Training wurde anhand der Pulsmessung über Pulsuhren sowie über das subjektive Anstrengungsempfinden nach Borg gesteuert. Da speziell für dieses Patientenkollektiv noch keine systematischen Trainingsinterventionen durchgeführt wurden, richteten sich die von uns ausgewählten Trainingsintensitäten nach den aktuellen Empfehlungen der European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) für rehabilitatives Training bei Patienten mit kardialen Erkrankungen. Insbesondere orientierten wir uns an den Empfehlungen für Training nach chirurgischem Klappenersatz sowie für Herzinsuffizienz und Herztransplantations-Patienten (Piepoli et al., 2014; Piepoli et al., 2010).

Für Patienten nach einem Klappenersatz wird ein Beginn des Trainingsprogramms bereits in der Klinik und spätestens unmittelbar nach Entlassung über eine Dauer von 8-12 Wochen empfohlen. Dieses orientiert sich an individueller Ausgangsbelastbarkeit, Ventrikelfunktion und klinischem Zustand. Bei stabilen Herzinsuffizienz-Patienten wird eine graduelle Steigerung der Intensität von zunächst 40-50% VO₂peak über 15-30 min und 2-3x/Woche in den ersten beiden Trainingswochen empfohlen. Im weiteren Verlauf soll primär eine Intensitätssteigerung auf 50, 60, 70 und 80% VO₂peak erfolgen und nur sekundär eine Umfangssteigerung. Eine Pulsüberwachung ist sinnvoll, wobei bei ICD-Trägern eine maximale Frequenz von 20-30 Schläge/min unterhalb der Detektionsschwelle angeraten wird. Für das Krafttraining liegen nur limitiert Daten vor; empfohlen werden bei Herzinsuffizienz kurze Belastungszeiten bis maximal 10 Wiederholungen pro Übung bei < 60% der Maximalkraft und entsprechenden Erholungsphasen. Bei Herztransplantationspatienten liegen spezifischere Empfehlungen vor: 2-3 Sätze à 10-12 Wiederholungen bei 40-70% der Maximalkraft und zwischenzeitigen Erholungsphasen > 1min mit dem Endziel von 5 Sätzen à 10 Wiederholungen pro Übung bei 70% der Maximalkraft.

3.3.1 Trainingsplan

Der Interventionszeitraum betrug 8 Wochen, mit 3 Trainingseinheiten pro Woche; in einer Einheit erfolgte ein reines Ausdauertraining, in den verbleibenden 2 Einheiten ein kombiniertes Kraft-Ausdauer-Training. Eine Ausnahme bildete die erste Trainingswoche mit insgesamt nur 2 Trainingseinheiten.

Woche 1: 20 min Ergometer (Milon Industries GmbH, Emersacker, Deutschland) bei 40% VO₂peak, Krafttraining an 5 Geräten mit jeweils 1 Satz und 12 Wiederholungen bei 40% der Maximalkraft.

Woche 2: Ausdauereinheit: 25 min Ergometer bei 40% VO₂peak. Kombinierte Einheit: 20 min Ergometer bei 40% VO₂peak, Krafttraining an 5 Geräten mit jeweils 2 Sätzen und 12 Wiederholungen bei 40% der Maximalkraft.

Woche 3: Ausdauerinheit: 30 min Ergometer bei 50% VO₂peak. Kombinierte Einheit: 25 min Ergometer bei 50% VO₂peak, Krafttraining an 5 Geräten mit jeweils 2 Sätzen und 12 Wiederholungen bei 50% der Maximalkraft.

Woche 4: Ausdauerinheit: 35 min Ergometer bei 50% VO₂peak. Kombinierte Einheit: 30 min Ergometer bei 50% VO₂peak, Krafttraining an 5 Geräten mit jeweils 3 Sätzen und 10 Wiederholungen bei 50% der Maximalkraft.

Woche 5: Ausdauerinheit: 40 min Ergometer bei 60% VO₂peak. Kombinierte Einheit: 30 min Ergometer bei 60% VO₂peak, Krafttraining an 5 Geräten mit jeweils 3 Sätzen und 10 Wiederholungen bei 60% der Maximalkraft.

Woche 6: Ausdauerinheit: 45 min Ergometer bei 60% VO₂peak. Kombinierte Einheit: 35 min Ergometer bei 60% VO₂peak, Krafttraining an 5 Geräten mit jeweils 4 Sätzen und 10 Wiederholungen bei 60% der Maximalkraft.

Woche 7: Ausdauerinheit: 40 min Ergometer bei 70% VO₂peak. Kombinierte Einheit: 35 min Ergometer bei 70% VO₂peak, Krafttraining an 5 Geräten mit jeweils 4 Sätzen und 10 Wiederholungen bei 70% der Maximalkraft.

Woche 8: Ausdauerinheit: 45 min Ergometer bei 70% VO₂peak. Kombinierte Einheit: 40 min Ergometer bei 70% VO₂peak, Krafttraining an 5 Geräten mit jeweils 5 Sätzen und 10 Wiederholungen bei 70% der Maximalkraft.

3.4 Erhobene Parameter

Die Untersuchung der Probanden wurde im Verlauf der Studie 2-mal durchgeführt. Visite 1 erfolgte als Eingangsuntersuchung vor Beginn der Trainingsintervention. Visite 2 wurde als Abschlussuntersuchung bis spätestens 1 Woche nach Beendigung der Trainingsintervention durchgeführt.

3.4.1 Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme

Von allen Probanden wurde ein ausführlicher anamnestischer und klinischer Status erhoben mit Dokumentation der Erkrankungsursache und -dauer, der Begleiterkrankungen, der Medikation und dem NYHA Stadium.

Zudem erfolgte bei jedem Patienten eine venöse Blutentnahme mit Bestimmung des NT-proBNP, Harnstoffs und Kreatinin im hausinternen Labor. Die GFR wurde nach der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel (CKD-EPI) berechnet.

3.4.2 Anthropometrie, Blutdruck, EKG

Bestimmt wurden Größe, Gewicht und Körperfett mittels Hautfaltenmessung (7-Punkt Kaliper). Zudem erfolgten eine beidseitige Ruheblutdruck-Messung und eine 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung im Liegen.

3.4.3 Transthorakale Echokardiographie

Sämtliche Echokardiographieparameter wurden von einem erfahrenen Untersucher nach den, während der Studie-, aktuellen, Echokardiographieleitlinien bestimmt (Gerät: Philips IE33, Eindhoven, Niederlande, 5Mhz Schallkopf)(Lang et al., 2005). Es wurde die Klappenöffnungsfläche (KÖF) nach der Kontinuitätsgleichung und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) nach biplaner Methode nach Simpson bestimmt. Der Druckgradient über der Aortenklappe (PG mean, PG max) sowie die maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax)

wurden mittels 3-maliger Messung des Flussgeschwindigkeitsintegrals (kontinuierliche Dopplermessung) im apikalen 5-Kammer-Blick bestimmt. Das paravalvuläre Leck wurde nach den gängigen Empfehlungen mittels Bestimmung der Vena contracta sowie der pressure half-time quantifiziert (Sinning et al., 2013).

3.4.4 Fragebögen

Die Studienteilnehmer wurden um Beantwortung der Fragebögen Short-Form-12 (SF-12) und Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gebeten.

Der KCCQ wurde bereits in einer TAVI Population evaluiert (Arnold et al., 2013). Es handelt sich dabei um einen Selbstbeurteilungsfragebogen zur Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Evaluiert werden anhand von 23 Fragen folgende 6 Domänen (Fragebogen siehe Anhang) (Faller et al., 2005):

- **Körperliche Einschränkung** (6 Fragen): Grad der Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz bei folgenden Alltagsaktivitäten: sich ankleiden, duschen/baden, gehen, Hausarbeit, Treppen steigen, laufen
- **Symptome** (7 Fragen): Häufigkeit und Schwere folgender Symptome: Knöchelschwellungen, Ermüdung, Atemnot sowie Notwendigkeit, mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen
- **Symptomstabilität** (1 Frage): Ausmaß der Veränderungen der Beschwerden im Zeitraum von 2 Wochen
- **Soziale Einschränkung** (4 Fragen): Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz bei folgenden sozialen Aktivitäten: Freizeit, intime Beziehungen, Besuche, Arbeit
- **Selbstwirksamkeit** (2 Fragen): Wissen über Handlungsmöglichkeiten bei einer eingetretenen Verschlechterung sowie zur Vorbeugung der Verschlechterung
- **Lebensqualität** (3 Fragen): Lebensfreude, Zufriedenheit, Deprimiertheit

In der Auswertung werden die aufgeführten 6 Domänen zu zwei zusammenfassenden Summenskalen aggregiert:

- **Funktionaler Status** (ausschließlich körperlicher Funktionsstatus): Zusammenfassung der Domänen körperliche Einschränkung und Symptome
- **Klinische Zusammenfassung**: Zusammenfassung aller Domänen außer Symptomstabilität und Selbstwirksamkeit

Insgesamt kann eine Punktezahl zwischen 0 und 100 erreicht werden, wobei eine höhere Punktezahl für eine bessere Lebensqualität spricht.

Der SF-12 Fragebogen wurde ebenfalls bereits im Rahmen von TAVI Studien eingesetzt (Kim et al., 2014; Reynolds et al., 2011). Es handelt sich dabei um eine Kurzform des Short-Form-36 Fragebogens zur Selbstbeurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Aus insgesamt 12 Fragen (Fragebogen siehe Anhang) werden ein **körperlicher und psychischer Skalenwert** gebildet, wobei höhere Werte bessere Gesundheit anzeigen. Der SF-12 trifft Aussagen über:

- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Frage)
- Physische Gesundheit (2 Fragen)
- Eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion (2 Fragen)
- Körperliche Schmerzen (1 Frage)
- Vitalität (1 Frage)
- Mentale Gesundheit (2 Fragen)
- Eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion (2 Fragen)
- Soziale Funktionsfähigkeit (1 Frage)

3.4.5 Leistungstests

- **Fahrrad-Spiroergometrie**

Eine standardisierte Fahrrad-Spiroergometrie (Ergometer: Lode, Groningen, Niederlande/ Spirometriegerät: ZAN,nspirehealth, Oberthulba, Deutschland) mit Rampenschema (10 Watt Ausgangsbelastung / 10 Watt Steigerung jede Minute) wurde unter gleichzeitiger EKG-Dokumentation durchgeführt. Vor der Belastung erfolgte eine 3-minütige Ruhephase. VO_2 peak wurde aus den 3 höchsten Werten während der letzten Belastungsminute gemittelt. Die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO_{2AT}) bestimmten wir mittels der V-slope Methode in Kombination mit den ventilatorischen Äquivalenten (Guazzi et al., 2016). Der Respiratorische Quotient bei Ausbelastung (peak RER) wurde aus dem Quotienten der maximalen Kohlendioxid Abatmung bei Ausbelastung und dem VO_2 peak errechnet.

Die Ruheherzfrequenz wurde aus dem EKG nach 5 Minuten Rast in sitzender Position übernommen. Als maximale Herzfrequenz wurde die höchste Herzfrequenz während der letzten Belastungsminute verwendet.

Begleitend zur Spiroergometrie erfolgte alle 2 min eine Blutdruckmessung und eine Erfassung des subjektiven Anstrengungsgrades anhand der Borg-Skala. Dabei handelt es sich um eine visuelle Analogskala bei der die subjektive Anstrengung mit einem Wert zwischen 6 und 20 angegeben wird, wobei höhere Werte eine höhere Ausbelastung suggerieren (Borg, 1982).

Vor Beginn der Spiroergometrie wurde zum Ausschluss einer relevanten pulmonalen Erkrankung bei allen Teilnehmern eine Bodyplethysmographie durchgeführt.

- **1-Repetitions-maximum Test (1-RM)**

Mit dem 1-RM Test erfolgte eine maximale Krafttestung an großen Muskelgruppen der Arme und Beine. Dafür wurden folgende Übungen unter Anleitung und regelmäßiger Blutdruckkontrolle mit ansteigendem Gewicht bis zum Erreichen der Maximalkraft durchgeführt: Bankdrücken, Rudern, Lastzug, Schulterpresse und Beinpresse.



Abbildung 7: Bankdrücken (Quelle: Adobe Stock, Lizenz #113537285)



Abbildung 8: Rudern (Quelle: Adobe Stock, Lizenz #113567978)

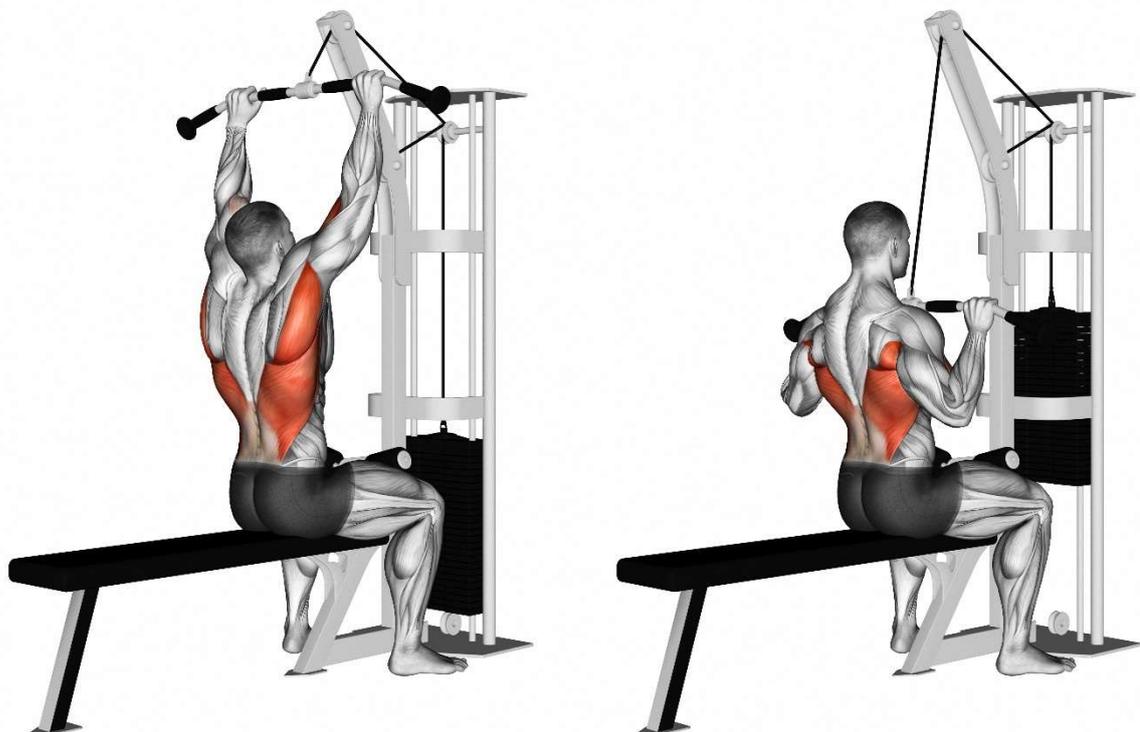


Abbildung 9: Lastzug (Quelle: Adobe Stock, Lizenz #113247815)

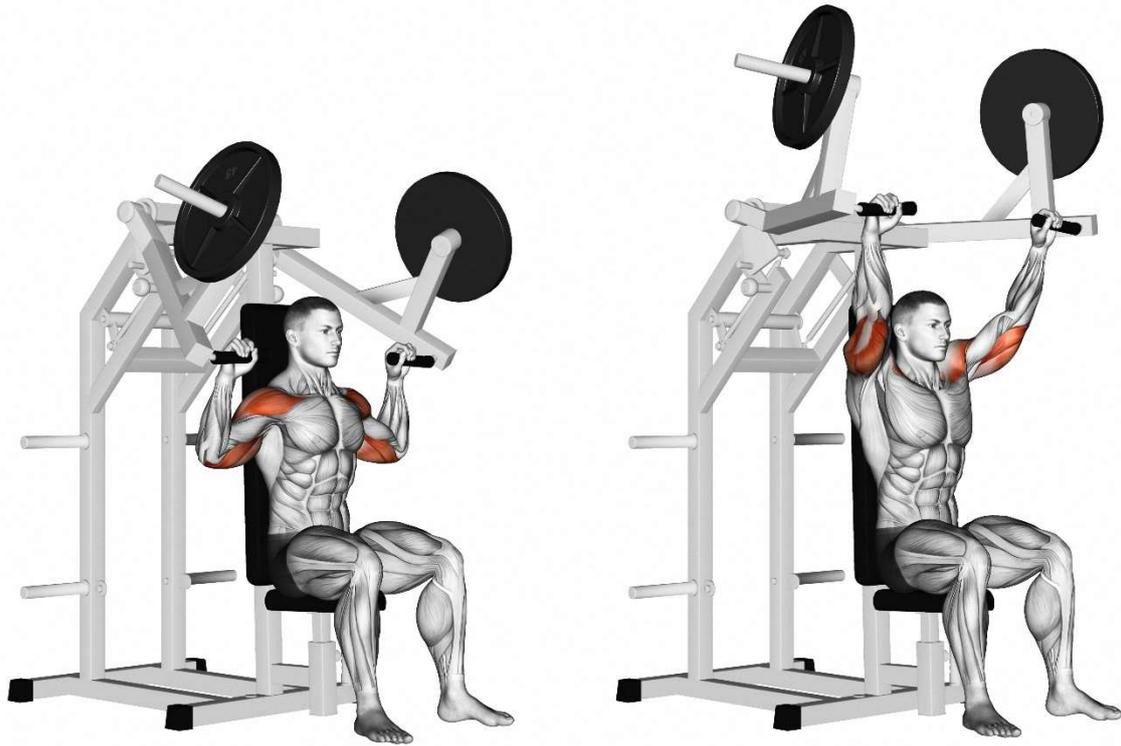


Abbildung 10: Schulterpresse (Quelle: Adobe Stock, Lizenz #113568093)



Abbildung 11: Beinpresse (Quelle: Adobe Stock, Lizenz #114051529)

- **6-min-Gehtest (6-MGT)**

Der 6 min Gehtest ist ein häufig verwendeter Parameter in der Rehabilitation zur Evaluation der Alltagsbelastbarkeit. Die Teilnehmer wurden gebeten 6 min in einem möglichst zügigen Tempo eine 30m lange Strecke auf und ab zu gehen. Am Ende der 6 Minuten wurde die zurückgelegte Strecke bestimmt.

Der 6-MGT wurde zeitlich mit mindestens 2h Abstand zur Spiroergometrie durchgeführt.

3.4.6 Sicherheitsparameter

Entsprechend den Leitlinien für Ergometrie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wurden die Kontraindikationen zur Belastungsuntersuchung sowie die Abbruchkriterien für die Spiroergometrie wie folgt festgelegt (Trappe HJ, 2000):

Absolut	Relativ
Akuter Myokardinfarkt	Hauptstammstenose
Instabile Angina pectoris	Klappenerkrankungen mäßigen Schweregrades
Herzrhythmusstörungen mit Symptomatik und oder eingeschränkter Hämodynamik	Arterielle Hypertonie (RR >200mmHg syst, >110mmHg diast)
Symptomatische schwere Aortenstenose	Bekannte Elektrolytstörungen
Dekompensierte Herzinsuffizienz	Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie
Akute Lungenembolie	Hypertrophe Kardiomyopathie und andere Formen der Ausflussbahnobstruktion
Akute Myokarditis	Höhergradige AV-Blockierungen
Akute Aortendissektion	Physische und/oder psychische Beeinträchtigungen

Tabelle 5: Kontraindikationen für eine Ergometrie

Absolut	Relativ
ST-Strecken-Senkung ≥ 3 mm	Supraventrikuläre Tachykardien
ST-Strecken-Hebung ≥ 1 mm	Bradyarrhythmien
Blutdruckabfall > 10 mmHg (Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck) mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina pectoris, ST-Senkung)	Blutdruckabfall >10 mmHg (Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck) ohne Zeichen einer myokardialen Ischämie (keine Angina pectoris, keine ST-Senkung)
Mäßig-schwere Angina-pectoris-Symptomatik	Hypertensive Fehlregulation (RR syst. 230–260mmHg, RR diast. ≥ 115 mmHg)
Schwere Dyspnoe	Verstärkte Angina-pectoris-Symptomatik
Klinische Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose)	Polymorphe Extrasystolie, Paare (2 konsekutive VES), Salven (≥ 3 konsekutive VES)
Anhaltende (Dauer >30 sek) ventrikuläre Tachykardie	Leitungsstörungen (höhergradiger AV-Block, Schenkelblock)
Erschöpfung des Patienten	
Technische Probleme (defekte EKG-Registrierung, Monitor-Ausfall)	

Tabelle 6: Abbruchkriterien während der Ergometrie

Das körperliche Training erfolgte unter einer kontinuierlichen Pulskontrolle, regelmäßigen Überprüfung des Blutdruckes und Dokumentation dieser Werte. Zusätzlich erfolgte eine regelmäßige Dokumentation des subjektiven Anstrengungsgrades anhand der Borg Skala. Auf Teilnehmerwunsch war ein Abbruch der Intervention jederzeit möglich.

Die Sicherheit des Trainings wurde anhand der Erfassung trainingsassoziiertes (während oder bis 12h nach Training) oder trainingsunabhängiger Ereignisse wie Tod, Hospitalisierung, kardio-oder zerebrovaskuläre Ereignisse, Arrhythmien sowie Verschlechterung der Nieren- (GFR, Kreatinin) oder Aortenklappenfunktion (nach den bereits erwähnten Kriterien des Valve Academic Research Consortium) ermittelt.

3.4.7 Übersetzung von Ergebnisparametern

Im Ergebnisteil wurden Abbildungen aus der Originalpublikation (Pressler et al., 2016) übernommen. Die Übersetzung der englischen Begrifflichkeiten ist wie folgt:

Leistungsparameter:

Deutsch	Englisch
Bankdrücken	Bench press
Rudern	Rowing
Lastzug	Pull down
Schulterpresse	Shoulder press
Beinpresse	Leg press
6-min-Gehtest (6-MGT)	6-min-walk-test (6-MWT)

Tabelle 7: Übersetzung Leistungsparameter

Deutsch	Englisch
Körperliche Einschränkung	Physical limitation
Symptomstabilität	Symptom stability
Symptommhäufigkeit	Symptom frequency
Symptomschwere	Symptom burden
Gesamtscore Symptome	Total symptom score
Selbstwirksamkeit	Self efficacy
Lebensqualität	Quality of life
Soziale Einschränkung	Social limitations
Funktionaler Status	Overall summary
Klinische Zusammenfassung	Clinical summary
Körperliche Komponente	Physical component
Psychische Komponente	Mental component

Tabelle 8: Übersetzung Lebensqualität-Fragebögen

3.5 Ethik

3.5.1 Einverständniserklärung

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung wurden alle Probanden umfassend über sämtliche Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt. Zudem wurde verdeutlicht, dass auf Wunsch des Probanden die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden kann. Erst nachdem der Proband alle Informationen verstanden und die Einverständniserklärung unterzeichnet hatte, wurde mit der Durchführung studienspezifischer Maßnahmen begonnen.

3.5.2 Ethikvotum

Das vorliegende Studiendesign wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki von der zuständigen Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar, Technische Universität München geprüft und genehmigt (Nr. 5374/12).

3.6 Statistik und Auswertung

Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden anonymisiert ausgewertet.

Als Nullhypothesen (H0) wurden formuliert:

- Es ergibt sich, anhand der VO2 peak, kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung der Leistungsfähigkeit zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe post-interventionell.
- Es ergibt sich, gemessen anhand der Krafttests und des 6 min-Gehtests, kein Unterschied zwischen den Gruppen.
- Die anhand der Fragebögen ermittelte Lebensqualität unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Aufgrund des Pilotcharakters der Studie wurde keine Fallzahlkalkulation durchgeführt. In Anbetracht der multimorbiden Patientengruppe wurde die relativ niedrige Fallzahl von 30 Patienten als realistisches Ziel gesehen.

Im Verlauf der Studie kam es zu 3 Dropouts welche als nicht trainingsassoziiert eingeordnet wurden. Die Daten dieser Probanden wurden in den Analysen nicht berücksichtigt (per protocol).

In der Auswertung zeigt sich im Hinblick auf den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte jeweils eine Normalverteilung, weswegen die Ergebnisse als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert wurden.

Die Basischarakterisierung der Gruppen erfolgte für kontinuierliche Variablen mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben sowie für kategoriale Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test (Exakter Test nach Fisher). Auch die Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte wurden mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben analysiert.

Um für Unterschiede in den Basisparametern zwischen den Gruppen zu adjustieren, wandten wir ein lineares Regressionsmodell an.

Änderungen innerhalb der Gruppen wurden als zusätzliche Information mit dem t-Test für verbundene Stichproben analysiert.

Für alle Tests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Forrest-Plots, welche den mittleren Unterschied zwischen den Gruppen inklusive des 95% Konfidenzintervalls aufzeigen.

Die Trainingsicherheit wurde anhand der regelmäßigen Erfassung von unerwünschten Ereignissen während und bis 12 Stunden nach dem Training dokumentiert und als absolute Frequenz sowie Beschreibung des Ereignisses präsentiert.

Sämtliche Analysen erfolgten mithilfe des SPSS Statistikprogrammes Versionen 22 und 23 (IBM, Armonk, NY) und der R Version 3.1.3 (R Foundation, Wien, Österreich).

3.7 Förderung

Die Studie wurde von der Deutschen Herzstiftung gefördert (Frankfurt, Deutschland, F/14/12). Zudem erhielt ich (Benjamin Lechner) eine finanzielle Förderung über ein Jahr über das Otto-Hess-Promotionsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und Herz-Kreislaufforschung.

4. Ergebnisse

4.1 Darstellung der Ergebnisse

4.1.1 Basischarakterisierung der Studienpopulation

Die Basischarakterisierung der Studienpopulation wurde in Tabelle 9 zusammengefasst.

Von den insgesamt 30 Teilnehmern gab es während des gesamten Zeitraumes der Intervention 3 Drop-outs, allesamt nicht trainingsassoziiert, davon 2 in der Trainingsgruppe (TG) und 1 in der Kontrollgruppe (KG). Insgesamt gingen somit die Daten von 27 Patienten in die statistische Analyse ein (siehe Abb. 12)

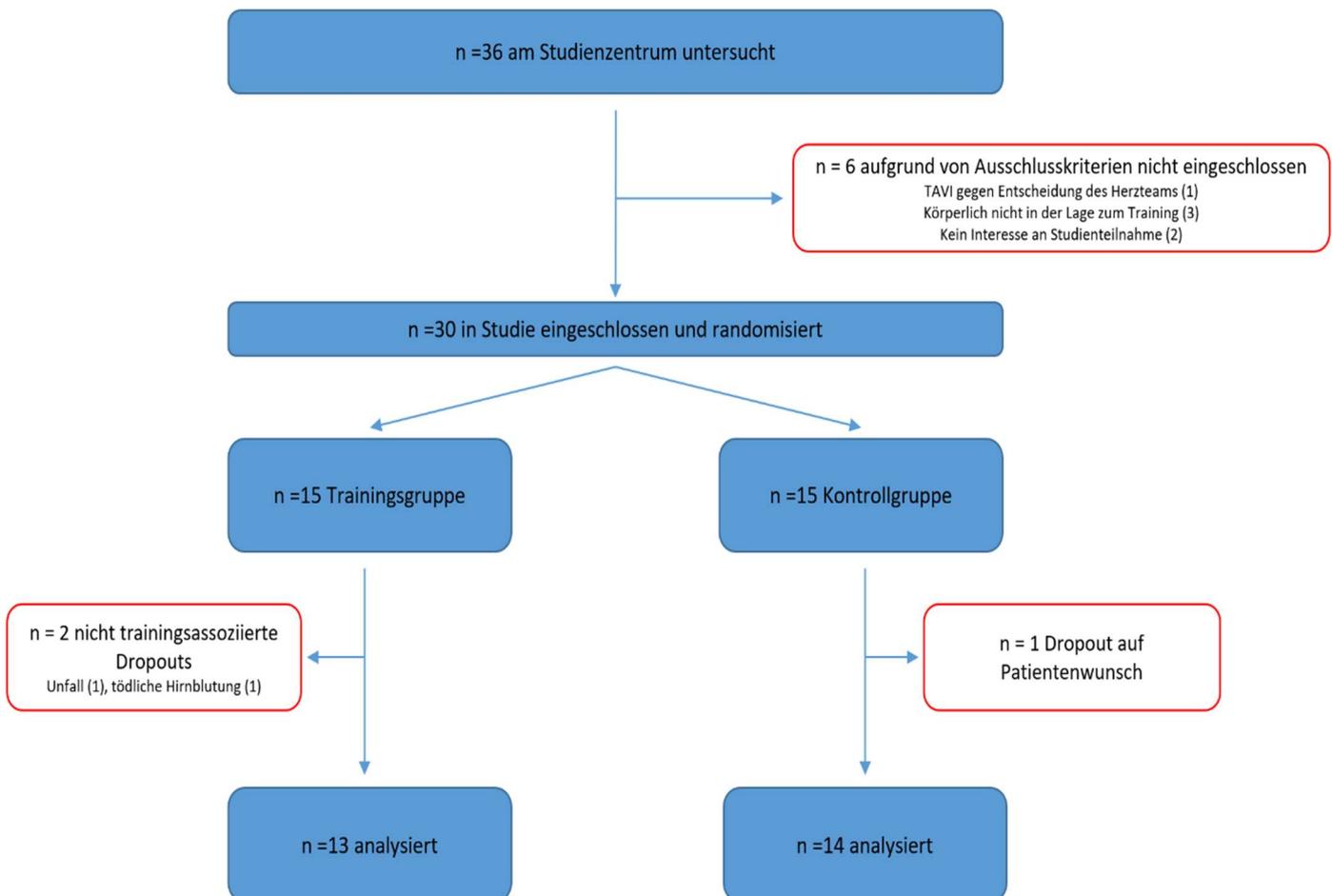


Abbildung 12: Flow chart der Studie

Die Studienpopulation war im Mittel 81 ± 6 Jahre alt und wurde durchschnittlich 83 ± 34 Tage nach der TAVI Intervention in unsere Studie aufgenommen. Der Zugangsweg war in allen Fällen transfemoral, bis auf eine Ausnahme mit transapikalem Zugangsweg. Am häufigsten wurde die Sapien XT Klappe verwendet (n=14). Andere Klappentypen waren Edwards Sapien (n=6), Sapien 3 (n=3), Medtronic CoreValve (n=3) und die Symetis Acurate (n=1).

Bei 7 der 27 Patienten war die Mobilität stark eingeschränkt, sodass 6 nur mit Gehstock (TG=3, KG=3) mobil waren und ein Teilnehmer (TG=1) einen Rollator benötigte. Ein Patient in der Trainingsgruppe hatte einen suprapubischen Blasenkatheter.

In Bezug auf Alter, Geschlechterverteilung, STS-Score, NYHA Klasse, Vorerkrankungen und Medikation gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Trainingsgruppe (TG) und der Kontrollgruppe (KG) (siehe Tab.9)

	TG	KG	P
Patientenzahl	13	14	
Alter (Jahre)	81 ± 7	81 ± 5	0,881
Weibliches Geschlecht	6 (46)	6 (43)	0,585
BMI (kg/m ²)	26,9 ± 3,1	26,9 ± 3,7	0,945
Tage nach TAVI	81 ± 27	84 ± 41	0,874
STS – Score	6,2 ± 3,0	7,6 ± 4,7	0,337
NYHA Klasse			
I	1 (8)	4 (29)	0,476
II	10 (77)	6 (42)	
III	2 (15)	4 (29)	
LV-EF (%)	58 ± 8	57 ± 10	0,663
Herzfrequenz (Schläge/min)	66 ± 10	65 ± 6	0,565
Systolischer Blutdruck (mmHg)	137 ± 22	138 ± 25	0,918
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	77 ± 14	74 ± 10	0,493
Kreatinin (mg/dl)	1,19 ± 0,36	1,53 ± 0,90	0,208
FEV1 (%)	97 ± 10	94 ± 12	0,433
Aortaler Rückfluss	8 (53)	11 (73)	0,420
Koronare Herzerkrankung	9 (69)	10 (71)	0,901
Z.n. Myokardinfarkt	2 (15)	5 (35)	0,228
Koronarer Bypass	3 (23)	2 (14)	0,557
Vorhofflimmern	7 (54)	5 (36)	0,540
Herzschrittmacher/ICD	2 (15)	3 (21)	0,686
Z.n. Schlaganfall	1 (8)	3 (21)	0,260
Diabetes mellitus	1 (8)	4 (29)	0,163
Bluthochdruck	9 (69)	10 (71)	0,901
PAVK	3 (23)	2 (14)	0,557
ACE-Hemmer/ARB	10 (77)	12 (86)	0,276
β - Blocker	11 (85)	9 (64)	0,228
Diuretika	10 (77)	9 (64)	0,114
Plättchenaggregationshemmer	10 (77)	12 (86)	0,557
Statine	11 (85)	10 (71)	0,410
Antikoagulation	6 (46)	4 (29)	0,345

Tabella 9: Basischarakteristika der Studienpopulation, kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt, kategoriale Variablen als n (%), Abkürzungen: TG = Trainingsgruppe, KG = Kontrollgruppe, BMI = Body mass index, STS = Society of Thoracic Surgery, NYHA = New York heart association, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, ICD = implantable cardioverter-defibrillator, ACE = angiotensin converting enzyme, ARB = angiotensin rezeptor blocker

4.1.2 Trainingsassoziierte Ergebnisse

Das kombinierte Kraftausdauertraining war für alle Patienten gut durchführbar. Während das aerobe Ausdauertraining auf den Fahrradergometern bei allen Patienten wie geplant anhand des Trainingsprotokolls gesteigert werden konnte, erreichten beim Krafttraining nicht alle den avisierten Endpunkt. Insgesamt 6 der 13 TG Patienten konnten am Ende nur vier (n=3) oder drei (n=3) Sätze an den Kraftgeräten durchführen.

Zwei Patienten wollten wegen weiter Anreise nur an zwei Tagen pro Woche anstatt der geplanten drei Tage trainieren. Bei ihnen wurde das Trainingsprotokoll dennoch wie geplant gesteigert.

Die VO₂peak stieg in der TG signifikant an [3,2 ± 3,6 ml/min/kg; P = 0,002] wohingegen in der KG keine signifikanten Veränderungen beobachtet wurden [-0,5±2,9; P = 0,638]. Dies resultierte in einer signifikanten Änderung des primären Endpunktes, welcher als Änderung der VO₂peak im Vergleich TG mit KG definiert wurde (3,7 ml/min/kg [95% KI 1,1-6,3; P = 0,007]). Ähnliche Veränderungen zeigten sich auch in der VO₂AT (Steigerung der TG um 3,2ml/min/kg [95% KI 1,6-4,9; P = >0,001]) sowie in der Belastungsdauer (siehe Tabelle 10 und Abbildung 13).

	TG		KG		Gruppendifferenz	95% KI	P
	V1	V2	V1	V2			
VO ₂ peak (mL/min per kg)	12,7 ± 3,0	15,9 ± 5,0*	15,0 ± 3,3	14,5 ± 3,6	3,7	1,1 -6,3	0,007
VO ₂ AT (mL/min per kg)	7,9 ± 1,5	10,4 ± 2,6*	10,5 ± 2,2	9,6 ± 2,8	3,2	1,6-4,9	< 0,001
Belastungsdauer (s)	402 ± 144	468 ± 151*	367 ± 128	383 ± 111	49	6-91	0,25
RER	1,12 ± 0,15	1,16 ± 0,10	1,13 ± 0,09	1,12 ± 0,07	0,05	-0,05-0,15	0,353
V _E /VCO ₂	34,4 ± 4,4	34,3 ± 5,6	33,0 ± 6,5	30,4 ± 4,7	2,6	-0,2-5	0,069

Tabelle 10: Spiroergometrisch ermittelte Ergebnisse der kardiopulmonalen Ausdauerleistung. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Gruppenunterschiede als Mittelwert (95% Konfidenzintervall). *markierte Werte zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen V1 und V2 (p < 0,05), Abkürzungen: V1 = Visite 1, V2 = Visite 2, AT = anaerobe Schwelle, RER = Respiratorischer Quotient, VO₂ = Sauerstoffaufnahme, VCO₂ = ausgeatmetes Kohlendioxid, V_E/VCO₂ = Atemäquivalent für CO₂

In der Trainingsgruppe verbesserte sich die Muskelkraft signifikant in allen gemessenen Muskelgruppen, während in der Kontrollgruppe keine Änderungen auftraten ($p < 0,010$ für sämtliche Muskelgruppendifferenzen).

Auch im 6-min-Gehtest steigerte sich die Trainingsgruppe signifikant, jedoch ohne signifikantes Ergebnis im Gruppenvergleich.

	TG		KG		Gruppen- differenz	95% KI	P
	V1	V2	V1	V2			
Bankdrücken (kg)	29 ± 12	34 ± 15*	24 ± 8	24 ± 7	6	3-10	0,002
Rudern (kg)	30 ± 12	37 ± 15*	27 ± 8	27 ± 8	7	3-11	< 0,001
Lastzug (kg)	31 ± 12	37 ± 14*	29 ± 10	28 ± 6	9	4-14	0,001
Schulterpresse (kg)	18 ± 9	23 ± 13*	14 ± 5	14 ± 4	5	1-8	0,008
Beinpresse (kg)	76 ± 40	91 ± 37*	71 ± 28	71 ± 25	17	6-28	0,005
6-min-Gehtest (m)	366 ± 93	392 ± 100*	319 ± 104	330 ± 95	15	-23-53	0,428

Tabelle 11: Ergebnisse der Krafttests mittels 1-RM max. sowie des 6-min-Gehtests. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Gruppenunterschiede als Mittelwert (95% Konfidenzintervall). *markierte Werte zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen V1 und V2 ($p < 0,05$), Abkürzungen: V1 = Visite 1, V2 = Visite 2

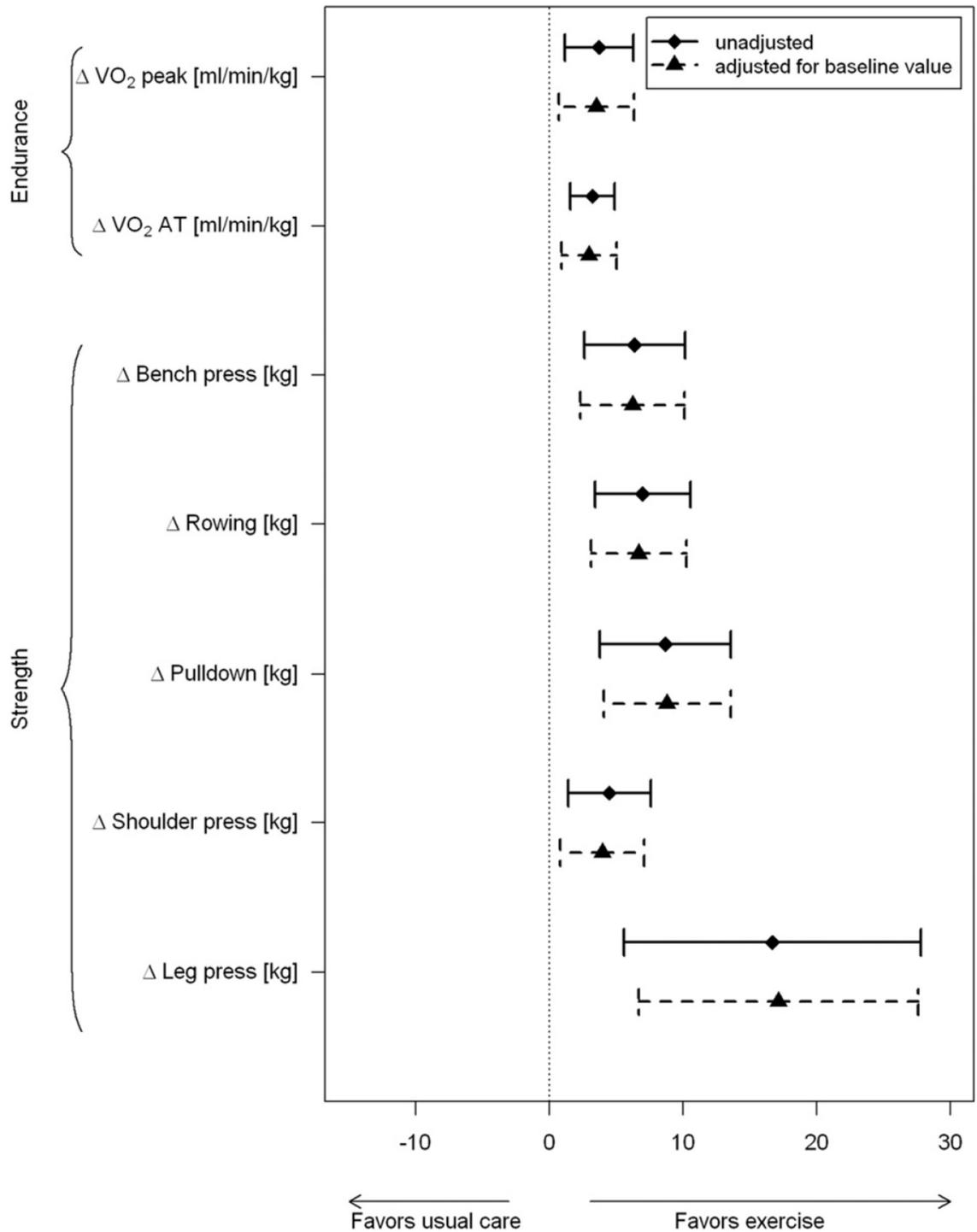


Abbildung 13: Forrest plots der Mittelwerte und der 95% Konfidenzintervalle für trainingsassoziierte Ergebnisse; die gestrichelten Linien stellen Berechnungen die auf den adjustierten Werten zwischen den Gruppen basieren dar; die durchgehenden Linien repräsentieren die nicht adjustierten Werte (übernommen mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Science & Technology Journals aus (Pressler et al., 2016))

4.1.3 Lebensqualität

Patienten in der Trainingsgruppe zeigten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in den KCCQ-Untergruppen „körperliche Einschränkung“ (Gruppendifferenz 19,2 [95% KI 4,1-34,2; P = 0,015]) und „Symptomschwere“ (Gruppendifferenz 12,3 [95% KI 0,5-24,0; P = 0,041]) im Vergleich zur KG. Auch im KCCQ Unterpunkt „klinische Zusammenfassung“ war die TG der KG signifikant überlegen (Gruppendifferenz 12,4 [95% KI 3,4-21,4; P = 0,009]). Im SF-12 Fragebogen zeigte sich in der Untergruppe „Körperliche Komponente“ nach Adjustierung der Basisvariablen ebenfalls ein signifikanter Unterschied.

Für alle anderen Untergruppen des KCCQ-Fragebogens sowie für die psychische Komponente des SF-12 waren die Unterschiede zwischen TG und KG nicht signifikant.

Die NYHA-Klasse verbesserte sich bei 8 Teilnehmern der TG und nur bei einem Teilnehmer der KG um einen Punkt.

KCCQ	TG		KG		<i>Gruppendifferenz</i>	<i>95% KI</i>	<i>P</i>
	<i>V1</i>	<i>V2</i>	<i>V1</i>	<i>V2</i>			
Körperliche Einschränkung	72,4 ± 19,8	85,5 ± 14,3	64,5 ± 22,2	58,6 ± 24,1	19,2	4,1-34,2	0,015
Symptomstabilität	61,5 ± 21,9	71,2 ± 22,5	55,4 ± 17,5	51,9 ± 15,4	13,2	-9,5-35,9	0,243
Symptommhäufigkeit	77,1 ± 22,1	78,7 ± 24,3	67,4 ± 17,1	70,1 ± 23,3	-1	-14,4-12,4	0,877
Symptomschwere	80,8 ± 15,4	85,9 ± 21,1	76,2 ± 17,3	69,0 ± 22,0	12,3	0,5-24,0	0,041
Gesamtscore Symptome	78,9 ± 18,0	82,3 ± 22,5	71,8 ± 16,4	69,6 ± 22,2	5,6	-6,1-17,4	0,333
Selbstwirksamkeit	69,2 ± 25,8	69,2 ± 27,8	62,5 ± 21,9	70,5 ± 23,3	-8,0	-24,3-8,2	0,318
Lebensqualität	78,8 ± 21,7	80,1 ± 24,9	71,4 ± 20,6	72,0 ± 20,0	0,7	-10,3-11,6	0,898
Soziale Einschränkung	78,0 ± 20,6	79,6 ± 24,9	64,3 ± 19,7	64,3 ± 23,2	6,3	-8,3-20,8	0,384
Funktioneller Status	76,5 ± 16,1	81,9 ± 18,3*	68,0 ± 17,7	66,1 ± 20,1	7,3	0,2-14,4	0,044
Klinische Zusammenfassung	75,7 ± 15,6	83,9 ± 13,9*	68,2 ± 18,0	64,1 ± 21,9	12,4	3,4-21,4	0,009
SF-12							
Körperliche Komponente	39,5 ± 10,0	45,9 ± 8,9*	35,2 ± 10,0	38,0 ± 10,1	3,5	-0,6-7,6	0,090
Psychische Komponente	54,1 ± 10,0	54,3 ± 8,4	50,6 ± 10,3	51,3 ± 7,9	-0,5	-6,3-5,3	0,857

*Tabelle 12: Ergebnisse der Lebensqualität Fragebögen, Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Gruppenunterschiede als Mittelwert (95% Konfidenzintervall). *markierte Werte zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen V1 und V2 (p < 0,05), Abkürzungen: V1 = Visite 1, V2 = Visite 2, KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, SF-12 = Short form 12*

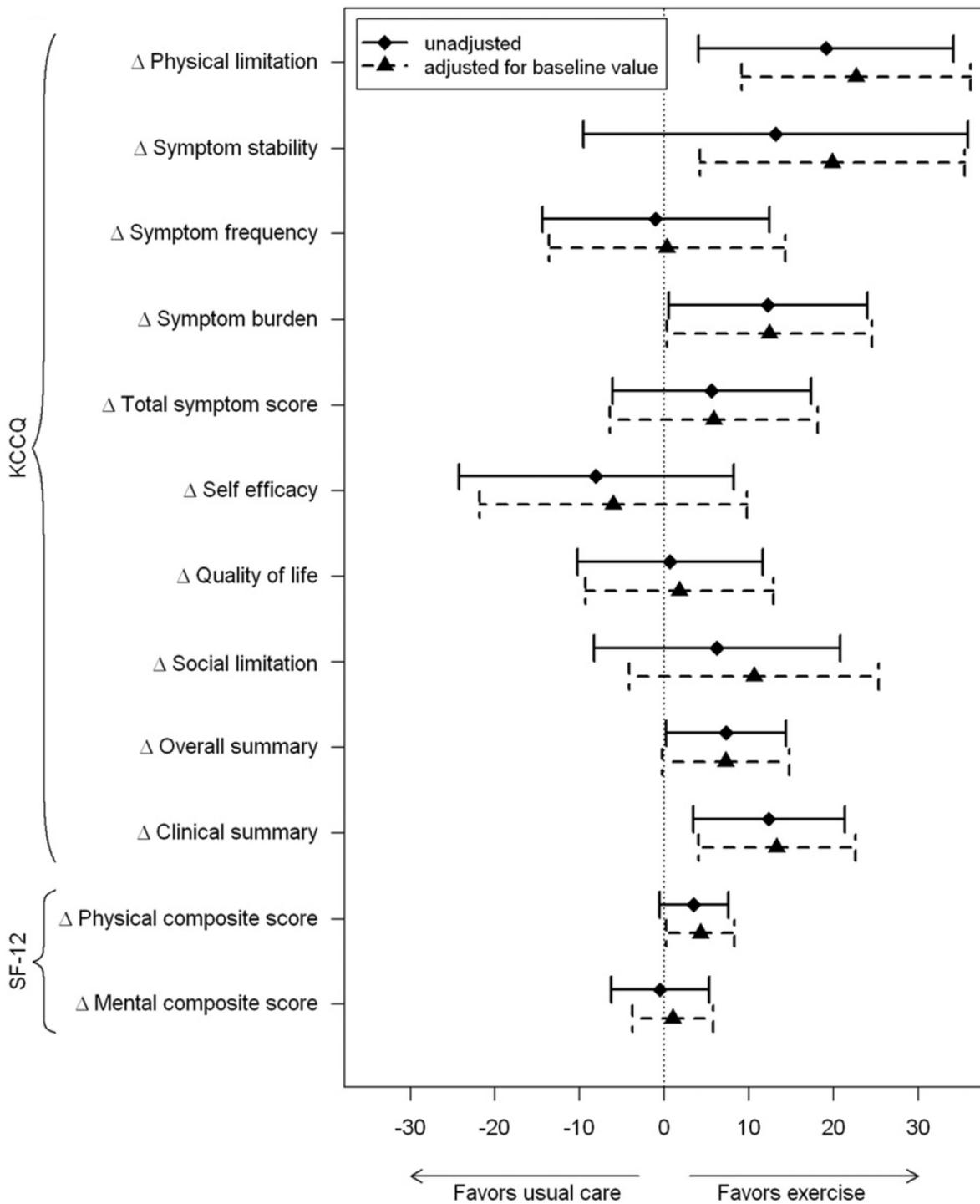


Abbildung 14: Forrest plots der Mittelwerte und der 95% Konfidenzintervalle für Lebensqualität; die gestrichelten Linien stellen Berechnungen die auf den adjustierten Werten zwischen den Gruppen basieren dar; die durchgehenden Linien repräsentieren die nicht adjustierten Werte (übernommen mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Science & Technology Journals aus (Pressler et al., 2016))

4.1.4 Sicherheit

Während des gesamten körperlichen Trainings sowie den Eingangs- und Enduntersuchungen traten keine Trainings-assoziierten unerwünschten Ereignisse auf. Insgesamt kam es während der Studie zu 3 Dropouts, welche als nicht trainingsassoziiert gewertet wurden (>24h nach letztem Training). Ein Patient stürzte wegen Glätte und erlitt eine schwere Gehirnerschütterung, ein anderer Patient erlitt eine akute, letale intrazerebrale Blutung unter oraler Antikoagulation. Der dritte Patient schied auf eigenen Wunsch aus der Studie aus (siehe Abb. 7)

Kein Patient zeigte echokardiographische Zeichen einer Klappenprothesendysfunktion. Bei einem Patienten aus der KG kam es zu einer Progression der paravalvulären Insuffizienz von mild zu moderat. Die Laborwerte für die Nierenfunktion sowie das NT-proBNP zeigten in der TG einen positiven (sinkenden), wenn auch nicht signifikanten Trend während in der KG keine Veränderungen beobachtet wurden (siehe Tabellen 13 und 14)

	TG		KG		Gruppen- differenz	95% KI	P
	V1	V2	V1	V2			
Kreatinin (mg/dl)	1,19 ± 0,36	1,14 ± 0,44	1,53 ± 0,90	1,57 ± 0,85	-0,07	-0,17-0,04	0,206
GFR (mL/min/1,73 ²)	56 ± 16	58 ± 17	49 ± 23	46 ± 21	4,5	-0,6-9,7	0,083
NT-proBNP (pg/ml)	1298 (523-3741)	1034 (429-3044)	1217 (729-1937)	1230 (729-3721)	-352	-1125-43	0,076

Tabelle 13: Sicherheitsparameter Labor; Gruppenunterschiede als Mittelwert (95% Konfidenzintervall). *markierte Werte zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen V1 und V2 ($p < 0,05$), Abkürzungen: V1 = Visite 1, V2 = Visite 2, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, BNP = brain natriuretic peptide

	TG		KG		Gruppen- differenz	95% KI	P
	V1	V2	V1	V2			
LV-EF (%)	58 ± 8	60 ± 10	57 ± 10	59 ± 12	0	-6-6	1,000
KÖF (cm ²)	1,74 ± 0,59	1,76 ± 0,58	2,07 ± 0,49	1,89 ± 0,52	0,20	-0,27-0,67	0,392
PGmean (mmHg)	7 ± 3	8 ± 3	8 ± 2	8 ± 3	0,5	-1,3-2,2	0,566
PGmax (mmHg)	15 ± 6	15 ± 5	16 ± 4	16 ± 5	0,4	-3,6-4,3	0,851
Vmax (cm/s)	186 ± 42	190 ± 36	196 ± 26	195 ± 32	5	-20-30	0,660
E/E'	14,7 ± 5,8	14,5 ± 5,3	15,9 ± 5,3	15,3 ± 3,4	0,6	-2,6-3,8	0,708
LAVI (ml/m ²)	55 ± 23	60 ± 22	57 ± 17	62 ± 21	-2	-14-10	0,751

Tabelle 14: Sicherheitsparameter Echokardiographie; Gruppenunterschiede als Mittelwert (95% Konfidenzintervall).

*markierte Werte zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen V1 und V2 ($p < 0,05$), Abkürzungen: V1 = Visite 1, V2 = Visite 2, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KÖF = Klappenöffnungsfläche, PG = pressure gradient, V = velocity, LAVI = left atrial volume index

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie zeigt, dass ein strukturiertes Kraft-Ausdauertraining auch bei Patienten nach TAVI bis in hochbetagte Altersgruppen sicher und effektiv ist.

Nach 8 Wochen strukturiertem Training kam es zu einer Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{peak}$) um 3,7 ml/min/kg [95% KI 1,1-6,3; $P = 0,007$] in der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ein ähnliches Ergebnis konnte für die Kraftentwicklung in allen gemessenen Muskelgruppen beobachtet werden.

Die positiven Veränderungen im Bereich der Lebensqualität-Fragebögen spiegeln zudem eine verbesserte Lebensqualität durch die verbesserte Ausdauerleistungsfähigkeit und Muskelkraft wider.

Anhand der laborchemisch und echokardiographisch erhobenen Sicherheitsparameter konnten keine unerwünschten Ereignisse in der Trainingsgruppe beobachtet werden.

5.2 Körperliches Training nach perkutanem Aortenklappenersatz

Körperliches Training ist heute Standard bei der Rehabilitation von Herzerkrankungen (Vanhees, Rauch, et al., 2012). Es verbessert die kardiorespiratorische Fitness, welche als Prädiktor für Mortalität und Morbidität bei gesunden wie auch kranken Populationen dient (Kokkinos et al., 2010). Als pathophysiologisch dieser Beobachtung zugrunde liegend werden eine Vielzahl an Mechanismen diskutiert (Bernardo et al., 2016), u.a. auto- und parakrin hormonell vermittelte antiinflammatorische, vasodilatatorische und plaquestabilisierende Effekte (Lechner et al., 2019). Dies resultiert in einer Verbesserung der kardialen Funktion und der Lebensqualität (Vanhees, Rauch, et al., 2012).

Folgerichtig wird von der European Society of Cardiology (ESC) (Roffi et al., 2015; S. C. Smith, Jr. et al., 2011; Steg et al., 2012) sowie dem American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) (Balady et al., 2011; Kulik et al., 2015) eine Klasse I Empfehlung zum körperlichen Training nach Myokardinfarkt oder bei Herzinsuffizienz ausgesprochen.

Die Datenlage zu körperlichen Training nach Aortenklappenersatz ist weniger robust und basiert zum Großteil auf kleineren Studien mit einer verhältnismäßig jungen Population ohne relevante Komorbiditäten. Bereits 1980 wurde eine Trainingsstudie mit 24 Patienten [n=12 Trainings-, n=12 Kontrollgruppe, mittleres Alter $39,7 \pm 5,6$ Jahre] nach Aorten- bzw. Mitralklappen Ersatz durchgeführt (Newell et al., 1980). Die Patienten in der Trainingsgruppe nahmen für 24 Wochen täglich an einem kombinierten Kraft-Ausdauertraining teil. Anhand der max. Sauerstoffaufnahme bei submaximaler Herzfrequenz zeigte sich nach 24 Wochen eine Überlegenheit der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Weitere kleine Studien von Sire [n=44; mittleres Alter $45,5 \pm 12,2$ Jahre] (Sire, 1987), Landry et al. [n=20; mittleres Alter 53 ± 4 Jahre] (Landry et al., 1984) und Jairath et al. [n=49; mittleres Alter $55,35 \pm 10,71$ Jahre] (Jairath et al., 1995) bestätigten die Sicherheit und Effektivität von körperlichen Training nach chirurgischen Aortenklappenersatz. Aufgrund der teilweise deutlichen Einschränkungen dieser Studien (niedrige Fallzahlen, fehlende Randomisierung, niedriges Durchschnittsalter) wird die Evidenz zur kardialen Rehabilitation nach

Aortenklappenersatz in Metaanalysen kontrovers diskutiert, was die Notwendigkeit von randomisiert-, kontrollierten Studien mit größeren Fallzahlen verdeutlicht (Anayo et al., 2019; Sibilitz et al., 2016). Trotzdem wird von Fachgesellschaften wie der EACPR aktuell eine strukturierte kardiale Rehabilitation nach chirurgischem Aortenklappenersatz empfohlen (Butchart et al., 2005; Vanhees, Rauch, et al., 2012).

In der klinischen Praxis erfolgte zwar bei steigenden Patientenzahlen mit perkutan implantierter Aortenklappe eine Übernahme dieser Empfehlungen auch für TAVI Patienten, allerdings zeigt eine Studie von Hansen et al., dass im Vergleich weniger TAVI als SAVR Patienten an einer kardialen Rehabilitation teilnahmen (Hansen et al., 2015). Dies könnte daran liegen, dass es zu Beginn der TAVI Interventionen keine Daten zur Sicherheit und Effektivität eines strukturierten Trainingsprogramms in dieser Patientenpopulation gab. Erste Publikationen von Gotzmann et al. und Bagur et al. zeigten zwar eine Verbesserung im 6-MGT nach TAVI Implantation im Vergleich zu vorher. Konkret wurden von Bagur et al. bei 64 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 80 ± 8 Jahren vor TAVI Implantation und 6 Monate danach ein 6-MGT durchgeführt (Bagur, Rodes-Cabau, Dumont, Laroche, et al., 2011). Es zeigte sich eine Verbesserung der mittleren Gehstrecke von $156,3 \pm 79,7$ auf $231,7 \pm 88,9$ m [$P < 0,0001$]. Gotzmann et al. untersuchten 44 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von $79,1 \pm 7$ Jahre 30 Tage nach TAVI Implantation und konnten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Minnesota living with heart failure questionnaire [Punkte im Score vor Intervention $44 \pm 19,1$ versus $28 \pm 17,5$ danach, $P < 0,001$] sowie eine Steigerung der Gehstrecke im 6-MGT von 204 ± 103 auf 266 ± 123 m [$P < 0,001$] feststellen (Gotzmann et al., 2010). Diese positiven Ergebnisse waren allerdings wahrscheinlich vor allem auf eine, durch die Intervention bedingte, Druckentlastung des linken Ventrikels sowie das konsekutiv gesteigerte Herzzeitvolumen bei körperlicher Anstrengung zurück zu führen. Aussagen über die Sicherheit und Effektivität einer kardialen Rehabilitation bei Patienten mit TAVI konnten damit nicht beantwortet werden.

Zur weiteren Klärung dieser Frage wurden in den folgenden Jahren eine Reihe von retrospektiven Beobachtungsstudien aus Rehabilitationseinrichtungen publiziert (Fauchere et al., 2014; Ribeiro et al., 2017; Russo et al., 2013; Tarro Genta et al., 2017; Voller et al.,

2014; Zanettini et al., 2014). Die erste-, 2013 veröffentlichte Studie von Russo et al. untersuchte ein 2-wöchiges rehabilitatives Training (moderates kombiniertes Kraft-Ausdauertraining) an 158 Patienten [TAVI n = 78, SAVR n = 80] mit einem vergleichbarem durchschnittlichen Alter [TAVI 83,3 ± 3,6 Jahre; SAVR 81,0 ± 3,1 Jahre; P = 0,06] (Russo et al., 2013). Erwartungsgemäß wies die TAVI Population deutlich mehr Komorbiditäten auf. Nach Abschluss des Trainings zeigte sich in beiden Gruppen eine vergleichbare Steigerung im 6-min-Gehtest [TAVI: 240,8 ± 94,9m vs. 272,7 ± 107,8m; SAVR: 259,6 ± 98,2m vs. 294,2 ± 100,8m], ohne signifikanten Gruppenunterschied [272,7 ± 107,8 vs. 294,2 ± 100,8; P = 0,42]. Auch die Spiroergometrie, welche nur am Ende der Rehabilitation durchgeführt wurde, erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen [peak O₂: 12,5 ± 3,6 vs. 13,9 ± 2,7 ml/kg/min; P = 0,16]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass in beiden Gruppen rehabilitatives Training durchführbar, sicher und effektiv ist.

Weiter gestützt wurden diese Daten durch die im Jahr darauf publizierte Studie von Völler et al. (Voller et al., 2014). Hier nahmen insgesamt 442 Patienten nach Aortenklappenersatz [TAVI n = 76; SAVR n= 366] an einer 3-wöchigen kardialen Rehabilitation teil. Die TAVI Population war signifikant älter [80,3 ± 6,15 vs. 67,78 ± 10,66 Jahre, P < 0,001] und wies mehr Komorbiditäten auf. Alle Patienten absolvierten vor und nach der Rehabilitation einen 6-MGT sowie eine Fahrradergometrie bis zur submaximal erwarteten Herzfrequenz (85% der maximalen Herzfrequenz). Trotz basaler Unterschiede in den Gruppen hinsichtlich des 6-MGT [TAVI: 262,45 ± 90,44 m vs. SAVR: 300,74 ± 102,36 m; P = 0,010] und der max. Belastungskapazität [TAVI: 53,66 ± 22,65 W vs. SAVR: 69,15 ± 26,63 W; P < 0,001] kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Zunahme der Gehstrecke im 6-MGT [TAVI: P < 0,001; SAVR: P < 0,001] sowie der max. Belastungskapazität [TAVI: P < 0,05; SAVR: P < 0,001]. Im Gruppenvergleich fiel die Steigerung im 6-min-Gehtest bei den Patienten nach SAVR signifikant besser aus [P = 0,004], was wahrscheinlich durch das geringere Durchschnittsalter und die geringeren Komorbiditäten zu erklären ist. Insgesamt konnte auch hier gezeigt werden, dass TAVI sowie auch SAVR Patienten von einer strukturierten kardialen Rehabilitation profitieren.

Zusammenfassend konnten die angeführten Studien zeigen, dass ein 2-3-wöchiges rehabilitatives Training auch bei TAVI Patienten machbar ist und eine ähnliche funktionelle und kognitive Besserung bewirkt wie nach SAVR.

Diese Studien haben aber Limitationen, da sie auf einer kürzeren und weniger intensiven Trainingsintervention beruhen und weder Muskelkraft noch Sicherheitsparameter berichtet wurden. Gerade die Frage nach der Sicherheit einer höher intensiven Trainingsintervention mit Krafttraining ist aber in mehrerlei Hinsicht von Interesse; zum einen werden perkutan implantierte Klappen im Gegensatz zu chirurgisch implantierten Klappen nicht eingenäht, sondern lediglich im verkalkten Aortenannulus verankert, woraus ein erhöhtes Risiko für Klappendislokationen durch intensive körperliche Anstrengung sowie ein erhöhtes Risiko für paravalvuläre Undichtigkeiten mit Regurgitation (paravalvuläres Leck) vorstellbar wäre.

Zum anderen war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung das Patientenkollektiv mit perkutanem Aortenklappenersatz begrenzt auf multimorbide, ältere Patienten, bei denen randomisiert-, kontrollierte Daten zu der Durchführbarkeit, Sicherheit und Effektivität von körperlichem Training limitiert sind. In den letzten Jahren gab es zwar mehrere Studien die, die Sicherheit einer intensiven körperlichen Trainingsintervention bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) (Davies et al., 2010), Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) (Edelmann et al., 2011) sowie bei Patienten mit Left ventricular assist device (LVAD) (Jung et al., 2015) gezeigt haben, allerdings war der Altersdurchschnitt in diesen Studien deutlich niedriger.

Unsere Studie konnte demonstrieren, dass auch in diesem-, hoch betagten Patientenkollektiv ein höher intensives körperliches Training durchführbar und sicher ist und mit keinerlei echokardiographischen Zeichen einer Prothesendysfunktion einhergeht. Dies ist vor allem auch vor dem Hintergrund der momentanen Ausweitung der Indikation perkutaner Aortenklappen auf eine Intermediär- und Niedrigrisikopopulation relevant. Diese Patienten sind meist deutlich jünger, fitter und oft auch in Sportarten mit höheren Intensitäten (z.B. Ballsportarten) aktiv.

In einer Folgestudie von Pressler et al. (Pressler et al., 2018) wurden 1 Jahr nach Abschluss unserer Interventionsstudie die Patienten erneut zu einer Verlaufskontrolle eingeladen. In diesem Zeitraum waren insgesamt 7 Patienten verstorben, davon mehr aus der KG [n=5] als aus der Trainingsgruppe [n=2]. Insgesamt konnten 17 Patienten nachuntersucht werden. Bei diesen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Bereich Lebensqualität, Muskelkraft oder maximaler Sauerstoffaufnahme. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der anaeroben Schwelle (VO₂AT) zugunsten der Trainingsgruppe, was für eine bessere Grundlagenausdauer spricht. Auch im Langzeitverlauf gab es keinen Anhalt für eine Verschlechterung der Klappenfunktion im Gruppenvergleich. Diese Studie impliziert die zentrale Bedeutung eines längerfristig ausgelegten körperlichen Trainings, um die Verbesserungen der Leistung und Lebensqualität zu erhalten.

5.3 Limitationen der Studie

Patienten nach perkutanem (oder kathetergeführtem) Aortenklappenersatz sind eine sehr heterogene Population. Obwohl nur Patienten mit einer eindeutigen TAVI-Indikation eingeschlossen wurden, erfolgte eine gewisse Selektion dadurch, dass die Patienten körperlich zu einem kombinierten Kraft-Ausdauertraining fähig sein mussten. Damit ist diese Studie nicht in jeder Hinsicht repräsentativ für die gesamte TAVI-Population. Auch durch den hohen Zeitaufwand und die körperliche Fähigkeit, 3-mal wöchentlich zu dem Trainingsort anzureisen, erfolgte eine gewisse Selektion (selection bias).

Aus logistischen Gründen begann das körperliche Training relativ spät nach TAVI-Implantation (ca. 3 Monate). Dies kann sowohl als Stärke als auch als Schwäche der Studie gewertet werden. Da sämtliche Patienten vor der Studie bereits an einer kardialen Rehabilitation teilgenommen hatten, ist vorstellbar, dass der Effekt des strukturierten Trainings zu einem früheren Zeitpunkt eventuell sogar noch signifikanter ausgefallen wäre. Allerdings kann auch dagegengehalten werden, dass mit Hinblick auf den Sicherheitsaspekt eventuell zu einem früheren Zeitpunkt mehr Komplikationen aufgetreten wären, da die Klappe eventuell noch nicht so gut verankert gewesen wäre.

Aufgrund des Pilotcharakters der vorliegenden Studie mit kleiner Fallzahl konnten Fragestellungen zum optimalen Zeitpunkt für den Trainingsbeginn sowie zum optimalen Umfang und zur optimalen Intensität des Trainings nicht beantwortet werden. Hierfür werden größere Folgestudien benötigt. Interessant wäre zudem, in diesem Patientenkollektiv mit hoher Prävalenz an Sarkopenie eine kombinierte Trainings- und Ernährungsintervention mit einer Beratung zu „nutrient timing“ durchzuführen. So konnte ein größerer Muskelzuwachs durch gezielte Proteinsupplementation mit Molkeprotein vor dem Training gezeigt werden, als Mechanismus wird die Stimulation von mTORC1 durch die muskelanabolen verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin diskutiert. (Rondanelli et al., 2016).

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass zur Bestätigung unserer Daten noch weitere prospektive kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen, idealerweise im Rahmen der kardialen Rehabilitation, durchgeführt werden sollten.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Anhand der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass selbst für multimorbide, hoch betagte Patienten nach perkutanem Aortenklappenersatz ein kombiniertes Kraft-Ausdauer Training sicher, durchführbar und mit positiven Effekten verbunden ist. So konnte eine verbesserte Lebensqualität, eine Steigerung der Muskelkraft und der kardiorespiratorischen Fitness beobachtet werden. Auch im 1 Jahres Verlauf konnte die Sicherheit bestätigt werden. Die Mortalität war im Verlauf in der TG [n=2] niedriger als in der KG [n=5] und die Grundlagenausdauer gemessen anhand der anaeroben Schwelle war signifikant besser, was eine bessere Belastbarkeit im Alltag suggeriert.

Die Daten sprechen für die Implementation eines strukturierten körperlichen Trainings für Patienten nach TAVI. Größere Studien sind notwendig, um den optimalen Zeitpunkt für den Trainingsbeginn sowie Trainingsintensität und den Trainingsumfang zu evaluieren.

Kombinierte Interventionen aus Training und „nutrient timing“ zur Optimierung muskelanaboler Prozesse könnten kumulativen Nutzen bieten, indem sie die Wirksamkeit des Muskelaufbautrainings vor allem in der vorliegenden geriatrischen und oft mangelernährten Population verstärken.

Einhergehend mit der Ausweitung der Indikation perkutaner Aortenklappen auf ein Intermediär- und Niedrigrisikokollektiv wären weitere, größer angelegte Studien bei diesen Patienten sinnvoll, möglicherweise inklusive der Untersuchung der Sicherheit und Effektivität eines sehr hoch intensiven körperlichen Trainings (HIIT).

7. Abstract (deutsch)

Sicherheit, Durchführbarkeit und Effektivität von regelmäßigem körperlichen Training nach perkutanem Aortenklappenersatz

Hintergrund

Körperliches Training im Rahmen einer kardialen Rehabilitation ist heute Standard nach chirurgischem Klappenersatz. Nach Etablierung des perkutanen Aortenklappenersatzes (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) in einer älteren, multimorbiden Patientenpopulation wurden die Empfehlungen zur kardialen Rehabilitation weitestgehend übernommen. Bisher wurde allerdings keine randomisierten kontrollierten Studien zur Sicherheit und Effektivität von körperlichem Training in dieser Subpopulation durchgeführt. Ziel war es, die Sicherheit und Durchführbarkeit eines strukturierten körperlichen Trainings sowie die Veränderungen der Ausdauerleistung und Muskelkraft bei Patienten nach TAVI zu testen.

Material und Methoden

In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Pilotstudie wurden insgesamt 30 Patienten nach TAVI (mittleres Alter 81 Jahre, 44% weiblich, im Durchschnitt 84 Tage nach TAVI-Implantation) 1:1 in eine Trainingsgruppe (TG) und Kontrollgruppe (KG) randomisiert. Die Trainingsgruppe erhielt über 8 Wochen ein 3x wöchentliches, strukturiertes Kraft-Ausdauertraining, während die Kontrollgruppe keine strukturierte Trainingsintervention erhielt. Als primärer Endpunkt wurde die Änderung der spiroergometrisch ermittelten maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{peak}$) zwischen den Gruppen definiert. Weitere Endpunkte beinhalteten die Änderung der Maximalkraft in 5 großen Muskelgruppen (1-RM) sowie Änderungen in der Lebensqualität (Fragebögen KCCQ und SF12) und im 6 Minuten-Gehtest. Die Sicherheit wurde definiert als unerwünschte trainingsassoziierte Ereignisse oder Verschlechterung der Prothesenfunktion.

Ergebnisse

Regelmäßiges körperliches Training verbesserte die maximale Sauerstoffaufnahme signifikant um 3,7 ml/min/kg [95% KI, 1,1-6,3; P = 0,007] in der TG im Vergleich zur KG. Auch in Bezug auf die Muskelkraft zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede: So steigerte sich die TG im Vergleich zur KG um 6 kg beim Bankdrücken [95% KI 3-10; P = 0,002], 7 kg beim Rudern [95% KI 3-11; P < 0,001], 9 kg beim Lastzug [95% KI 4-14; P = 0,001], 5 kg bei der Schulterpresse [95% KI 1-8; P = 0,008] und 17 kg bei der Beinpresse [95% KI 6-28; P = 0,005]. In manchen Aspekten der Fragebögen zur Lebensqualität zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten der TG (KCCQ Körperliche Einschränkung 19,2 [95% KI 4,1-34,2; P = 0,015]; Symptomschwere 12,3 [95% KI 0,5-24,0; P = 0,041]; Klinische Zusammenfassung 12,4 [95% KI 3,4-21,4; P = 0,009]). Während der gesamten Studienlaufzeit wurden keine unerwünschten trainingsassoziierten Ereignisse dokumentiert. Insgesamt gab es 3 nicht trainingsassoziierte Dropouts. Echokardiographisch ergab sich kein Hinweis auf eine Prothesendysfunktion in der TG.

Diskussion

Ein angeleitetes strukturiertes Training ist in der vorliegenden älteren, multimorbiden Population nach TAVI machbar und sicher. Es zeigten sich hochsignifikante Verbesserungen der kardiorespiratorischen Fitness, der Muskelkraft und der Lebensqualität. Obwohl diese Daten in einem größeren Patientenkollektiv reproduziert werden sollten, scheint eine kardiale Rehabilitation bei TAVI Patienten erstrebenswert und sinnvoll.

8. Abstract (englisch)

Safety, applicability, and outcome of regular exercise training after transcatheter aortic valve implantation

Background:

Physical activity is a cornerstone of cardiac rehabilitation. Patients after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) represent a new, multi-morbid subgroup within cardiac rehabilitation, but no randomized study to date has evaluated the safety and efficacy of a regular, structured exercise program in this population. The aim of this study was (a) to prove that a moderate exercise training is feasible and safe with respect to prosthesis function and (b) to assess changes in peak oxygen uptake and muscle strength.

Methods:

In this prospective pilot study, 30 patients after TAVI (median age 81 year (range 71-92), 44% female, 84 days post-intervention (range 42-132)) were randomized 1:1 to eight weeks of supervised combined endurance and strength training (TG) or to usual care (control group, CG). The indication for TAVI had been made by an interdisciplinary heart team. The training program was designed according to current recommendations for exercise training in the secondary prevention of cardiac disease (3x per week with increasing intensity and duration). The primary endpoint was change in peak oxygen uptake (VO_{2peak}) assessed by cardiopulmonary exercise testing. Secondary endpoints included changes in muscular strength tested in five large muscle groups by 1-repetition maximum, 6-min walk test, and quality of life (KCCQ and SF12 questionnaires). Safety was defined by training-related adverse events or progressive prosthesis (echocardiography) dysfunction.

Results:

Regular exercise training resulted in a significant increase in peak oxygen uptake of 3,7 ml/min/kg in the TG compared to the KG [95% CI, 1,1-6,3; P = 0,007]. Moreover, muscular strength in all muscle groups (bench press 6 kg [95% CI 3-10; P = 0,002]; rowing 7 kg [95% CI 3-11; P < 0,001]; pulldown 9 kg [95% CI 4-14; P = 0,001]; shoulder press 5 kg [95% CI 1-8; P = 0,008]; leg press 17 kg [95% CI 6-28; P = 0,005]) as well as some aspects of quality of life (KCCQ physical limitation 19,2 [95% CI 4,1-34,2; P = 0,015]; symptom burden 12,3 [95% CI 0,5-24,0; P = 0,041]; clinical summary 12,4 [95% CI 3,4-21,4; P = 0,009]) increased significantly in favor of the TG. During the study no safety signals were observed. Three non-training-related dropouts occurred (TG:2, KG:1). There were no signs of prosthesis and kidney dysfunction during the exercise intervention.

Conclusion:

In an elderly, multi-morbid population of TAVI patients, combined exercise training was feasible and safe. Furthermore, regular supervised training is highly effective with respect to improvements in exercise capacity, muscular strength and quality of life in this population. Further studies will be necessary to confirm our data in larger cohorts. However, based on our observations cardiac rehabilitation should be recommended in patients after TAVI.

9. Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Pathophysiologie der Aortenklappenstenose</i>	14
<i>Abbildung 2: Verlauf der Aortenklappenstenosierung</i>	15
<i>Abbildung 3: Flusschema Diagnostik der Aortenklappenstenose</i>	18
<i>Abbildung 4: Unterschiedliche TAVI Modelle</i>	24
<i>Abbildung 5: Flusschema zur Therapieentscheidung bei schwerer Aortenklappenstenose</i> ...	26
<i>Abbildung 6: Effekte von körperlichem Training</i>	39
<i>Abbildung 7: Bankdrücken</i>	53
<i>Abbildung 8: Rudern</i>	54
<i>Abbildung 9: Lastzug</i>	54
<i>Abbildung 10: Schulterpresse</i>	55
<i>Abbildung 11: Beinpresse</i>	55
<i>Abbildung 12: Flow chart der Studie</i>	62
<i>Abbildung 13: Forrest plots der trainingsassoziierten Ergebnisse</i>	67
<i>Abbildung 14: Forrest plots der Lebensqualität</i>	69

9.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Einteilung von Aortenstenosen nach Ätiologie</i>	10
<i>Tabelle 2 : Kriterien die die Wahrscheinlichkeit einer schweren Aortenklappenstenose</i>	19
<i>Tabelle 3: Zu berücksichtigende Faktoren durch das Herz-Team</i>	28
<i>Tabelle 4: Trainingsintensitäten werden wie folgt eingeteilt</i>	34
<i>Tabelle 5: Kontraindikationen für eine Ergometrie</i>	56
<i>Tabelle 6: Abbruchkriterien während der Ergometrie</i>	57
<i>Tabelle 7: Übersetzung Leistungsparameter</i>	58
<i>Tabelle 8: Übersetzung Lebensqualität-Fragebögen</i>	58
<i>Tabelle 9: Basischarakteristika der Studienpopulation</i>	64
<i>Tabelle 10: Ergebnisse der kardiopulmonalen Ausdauerleistung</i>	65
<i>Tabelle 11: Ergebnisse der Krafttests sowie des 6-min-Gehtests</i>	66
<i>Tabelle 12: Ergebnisse der Lebensqualität Fragebögen</i>	68
<i>Tabelle 13: Sicherheitsparameter Labor</i>	70
<i>Tabelle 14: Sicherheitsparameter Echokardiographie</i>	71

9.3 Lebensqualität-Fragebögen

SF-12 Fragebogen zum Gesundheitszustand

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. *Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?*

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3

Hatten Sie in der *vergangenen Woche aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Ja	Nein
4. Ich habe weniger geschafft , als ich wollte.	1	2
5. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.	1	2

Hatten Sie in der *vergangenen Woche aufgrund **seelischer Probleme*** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	Ja	Nein
6. Ich habe weniger geschafft , als ich wollte.	1	2
7. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.	1	2

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben Schmerzen Sie in der <i>vergangenen Woche</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in der *vergangenen Woche* gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9. ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
10. voller Energie?	1	2	3	4	5	6
11. entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der <i>vergangenen Woche</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

KCCQ-Fragebogen

Folgende Fragen beziehen sich auf Ihre **Herzinsuffizienz** und wie Ihr Leben davon beeinflusst wird. Wir bitten Sie, folgende Fragen zu lesen und zu beantworten. Dabei gibt es keine richtigen oder falschen Antworten. Bitte geben Sie die Antwort an, die am besten auf Sie zutrifft.

1-6. Herzinsuffizienz wirkt sich auf verschiedene Menschen unterschiedlich aus. Manche spüren Atemnot, während andere Ermüdung empfinden. Bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß **Herzinsuffizienz** (Atemnot oder Ermüdung) während der zwei letzten Wochen Ihre Fähigkeit, folgende Tätigkeiten auszuführen, **beeinträchtigt** hat. (Bitte ein Kästchen in jeder Zeile ankreuzen)

Tätigkeit	Grad der Beeinträchtigung					aus anderen Gründen beeinträchtigt oder Aktivität nicht ausgeführt
	1 extrem	2 sehr	3 mäßig	4 etwas	5 Überhaupt nicht	
Sich selbst ankleiden	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Duschen/ baden	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Ca. 100-200 m auf ebener Strecke gehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Garten oder Hausarbeit Einkaufstaschen tragen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Ohne Pause eine Treppe hoch steigen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Laufen oder joggen (z.B. wenn Sie den Bus erreichen wollen)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

7. Haben sich Ihre Beschwerden (Atemnot, Ermüdung, oder Schwellen der Knöchel) im **Vergleich zu Ihrem Zustand vor 2 Wochen** geändert?

Meine **Herzinsuffizienz**-Symptome sind jetzt:

viel schlechter	etwas schlechter	unverändert	etwas besser	viel besser	Ich hatte während der letzten 2 Wochen keine Symptome
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Wie oft hatten Sie während der **letzten 2 Wochen Schwellungen** der Füße, Knöchel oder Beine morgens beim Aufwachen?

jeden morgen	3 mal pro Woche oder öfter, aber nicht jeden Tag	1-2 mal pro Woche	Weniger als 1 mal pro Woche	Niemals während der letzten 2 Wochen
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Wie beschwerlich waren die **Schwellungen** der Füße, Knöchel oder Beine während der **letzten 2 Wochen**?

extrem beschwerlich	sehr beschwerlich	mäßig beschwerlich	etwas beschwerlich	überhaupt nicht beschwerlich	Ich hatte keine Schwellungen
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

10. Wie hat zu schnelle **Ermüdung** während der **letzten 2 Wochen** Sie im Durchschnitt davon abgehalten, das zu tun, was Sie tun wollten?

ständig	mehrmals am Tag	mindestens einmal am Tag	3 mal oder öfter pro Woche, aber nicht jeden Tag	1 bis 2 mal pro Woche	weniger als einmal pro Woche	niemals während der letzten 2 Wochen
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

11. Wie beschwerlich war Ihre **Ermüdung** während der letzten 2 Wochen? Sie war:

extrem beschwerlich	sehr beschwerlich	mäßig beschwerlich	etwas beschwerlich	überhaupt nicht beschwerlich	Ich spürte keine Ermüdung
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

12. Wie oft hat **Atemnot** während der **letzten 2 Wochen** Sie im Durchschnitt davon abgehalten, das zu tun, was Sie tun wollten?

Ständig	Mehrmals am Tag	Mindestens einmal am Tag	3 mal oder öfter pro Woche, aber nicht jeden Tag	1 bis 2 mal pro Woche	Weniger als einmal pro Woche	Niemals während der letzten 2 Wochen
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

13. Wie beschwerlich war Ihre **Atemnot** während der letzten 2 Wochen? Sie war:

extrem beschwerlich	sehr beschwerlich	mäßig beschwerlich	etwas beschwerlich	überhaupt nicht beschwerlich	Ich spürte keine Ermüdung
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

14. Wie oft waren Sie während der **letzten 2 Wochen** gezwungen, wegen **Atemnot** auf einem Stuhl sitzend oder von mindestens 3 Kissen gestützt zu schlafen?

jede Nacht	3 mal pro Woche oder öfter, aber nicht jede Nacht	1-2 mal pro Woche	weniger als 1 mal pro Woche	niemals während der letzten 2 Wochen
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

15. Herzinsuffizienz-Symptome können sich aus verschiedenen Gründen verschlechtern. Wie sicher sind Sie, dass Sie wissen, was zu tun oder wer anzurufen ist, wenn sich Ihre Herzinsuffizienz verschlechtert?

überhaupt nicht sicher	nicht sehr sicher	teilweise sicher	ziemlich sicher	vollkommen sicher
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

16. Wie gut verstehen Sie, was Sie selbst tun können, um Ihre **Herzinsuffizienz**-Symptome nicht zu verschlechtern (z.B. Gewichtskontrolle, weniger Salz in der Diät usw.)?

Ich verstehe es überhaupt nicht	Ich verstehe es sehr gut	Ich verstehe es teilweise	Ich verstehe es größtenteils	Ich verstehe es vollkommen
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

17. In welchem Ausmaß hat Ihre **Herzinsuffizienz** während der **letzten 2 Wochen** Ihre Lebensfreude beeinträchtigt?

extrem beeinträchtigt	sehr beeinträchtigt	mäßig beeinträchtigt	etwas beeinträchtigt	überhaupt nicht beeinträchtigt
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

18. Wie würde Sie sich fühlen, wenn Sie den Rest Ihres Lebens in dem **jetzigen Stadium** von **Herzinsuffizienz** verbringen müssten?

überhaupt nicht zufrieden	größtenteils unzufrieden	ziemlich zufrieden	größtenteils zufrieden	vollkommen zufrieden
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

19. Wie oft waren Sie während der **letzten 2 Wochen** wegen Ihrer **Herzinsuffizienz** entmutigt oder deprimiert?

ständig	die meiste Zeit	gelegentlich	selten	niemals
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

20-23. In welchem Ausmaß beeinflusst Ihre **Herzinsuffizienz** Ihre Lebensweise?
 Bitte geben Sie an, wie Ihre **Herzinsuffizienz** Ihre Teilnahme an folgenden Tätigkeiten während der **letzten 2 Wochen** beeinträchtigt haben könnte. (Bitte ein Kästchen auf jeder Zeile ankreuzen)

Tätigkeit	Grad der Beeinträchtigung					Nicht zutreffend oder aus anderen Gründen nicht beantwortet
	1 extrem	2 sehr	3 mäßig	4 etwas	5 Überhaupt nicht	
Hobbies Freizeitaktivitäten	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Arbeit / Hausarbeit	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Besuche bei Familienmitgliedern oder Freunden außerhalb Ihrer Wohnung	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Intime Beziehungen mit Menschen, die Sie lieben	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

Sie haben nun das Ende dieses Fragebogens erreicht. Zum Schluss würden wir gerne Ihre Meinung zu diesem Fragebogen erfahren.

Wie haben Sie diesen Fragebogen zur Beurteilung Ihrer Lebensqualität erlebt?

	gar nicht	wenig	etwas	ziemlich	sehr
verständlich	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
wichtig	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
leicht zu beantworten	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
angenehm	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9.4 Literaturverzeichnis

Adams, D. H., Popma, J. J., & Reardon, M. J. (2014). Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, *371*(10), 967-968. doi: 10.1056/NEJMc1408396

Agmon, Y., Khandheria, B. K., Meissner, I., Sicks, J. R., O'Fallon, W. M., Wiebers, D. O., Whisnant, J. P., Seward, J. B., & Tajik, A. J. (2001). Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, *38*(3), 827-834.

Anayo, L., Rogers, P., Long, L., Dalby, M., & Taylor, R. (2019). Exercise-based cardiac rehabilitation for patients following open surgical aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implant: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, *6*(1), e000922. doi: 10.1136/openhrt-2018-000922

Andersen, H. R., Knudsen, L. L., & Hasenkam, J. M. (1992). Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J*, *13*(5), 704-708.

Aoike, D. T., Baria, F., Kamimura, M. A., Ammirati, A., de Mello, M. T., & Cuppari, L. (2015). Impact of home-based aerobic exercise on the physical capacity of overweight patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*, *47*(2), 359-367. doi: 10.1007/s11255-014-0894-8

Arem, H., Moore, S. C., Patel, A., Hartge, P., Berrington de Gonzalez, A., Visvanathan, K., Campbell, P. T., Freedman, M., Weiderpass, E., Adami, H. O., Linet, M. S., Lee, I. M., & Matthews, C. E. (2015). Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*, *175*(6), 959-967. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0533

Arnold, S. V., Spertus, J. A., Lei, Y., Allen, K. B., Chhatriwalla, A. K., Leon, M. B., Smith, C. R., Reynolds, M. R., Webb, J. G., Svensson, L. G., & Cohen, D. J. (2013). Use of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire for monitoring health status in patients with aortic stenosis. *Circ Heart Fail*, *6*(1), 61-67. doi: 10.1161/circheartfailure.112.970053

Aucella, F., Battaglia, Y., Bellizzi, V., Bolignano, D., Capitanini, A., & Cupisti, A. (2015). Physical exercise programs in CKD: lights, shades and perspectives [corrected]. *J Nephrol*, *28*(2), 143-150. doi: 10.1007/s40620-014-0169-6

Bagur, R., Rodes-Cabau, J., Dumont, E., De Laroche, R., Doyle, D., Pibarot, P., Cote, M., Clavel, M. A., Villeneuve, J., Gutierrez, M., Poirier, P., & Bertrand, O. F. (2011). Performance-based functional assessment of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*, *161*(4), 726-734. doi: 10.1016/j.ahj.2010.12.024

Bagur, R., Rodes-Cabau, J., Dumont, E., Laroche, 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., Ades, P. A., Bittner, V. A., Franklin, B. A., Gordon, N. F., Thomas, R. J., Tomaselli, G. F., & Yancy, C. W. (2011). Referral, enrollment, and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs at clinical centers and beyond: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*, *124*(25), 2951-2960. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823b21e2

- Balady, G. J., Williams, M. A., Ades, P. A., Bittner, V., Comoss, P., Foody, J. M., Franklin, B., Sanderson, B., & Southard, D. (2007). Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*, *115*(20), 2675-2682. doi: 10.1161/circulationaha.106.180945
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., Jung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Rodriguez Muñoz, D., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J. L., & Group, E. S. C. S. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, *38*(36), 2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391
- Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Evangelista, A., Griffin, B. P., Jung, B., Otto, C. M., Pellikka, P. A., & Quinones, M. (2009). Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*, *22*(1), 1-23; quiz 101-102. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.029
- Beckmann, A., Hamm, C., Figulla, H. R., Cremer, J., Kuck, K. H., Lange, R., Zahn, R., Sack, S., Schuler, G. C., Walther, T., Beyersdorf, F., Böhm, M., Heusch, G., Funkat, A. K., Meinertz, T., Neumann, T., Papoutsis, K., Schneider, S., Welz, A., & Mohr, F. W. (2012). The German Aortic Valve Registry (GARY): a nationwide registry for patients undergoing invasive therapy for severe aortic valve stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*, *60*(5), 319-325. doi: 10.1055/s-0032-1323155
- Beddhu, S., Wei, G., Marcus, R. L., Chonchol, M., & Greene, T. (2015). Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD subpopulation. *Clin J Am Soc Nephrol*, *10*(7), 1145-1153. doi: 10.2215/cjn.08410814
- Bernardo, B. C., & McMullen, J. R. (2016). Molecular Aspects of Exercise-induced Cardiac Remodeling. *Cardiol Clin*, *34*(4), 515-530. doi: 10.1016/j.ccl.2016.06.002
- Bernardo, B. C., Ooi, J. Y. Y., Weeks, K. L., Patterson, N. L., & McMullen, J. R. (2018). Understanding Key Mechanisms of Exercise-Induced Cardiac Protection to Mitigate Disease: Current Knowledge and Emerging Concepts. *Physiol Rev*, *98*(1), 419-475. doi: 10.1152/physrev.00043.2016
- Bjarnason-Wehrens, B., Schulz, O., Gielen, S., Halle, M., Dürsch, M., Hambrecht, R., Lowis, H., Kindermann, W., Schulze, R., & Rauch, B. (2009). Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, *4*(3), 1-44. doi: 10.1007/s11789-009-0078-8
- Blair, S. N., Kohl, H. W., 3rd, Barlow, C. E., Paffenbarger, R. S., Jr., Gibbons, L. W., & Macera, C. A. (1995). Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *Jama*, *273*(14), 1093-1098.
- Blair, S. N., Kohl, H. W., 3rd, Paffenbarger, R. S., Jr., Clark, D. G., Cooper, K. H., & Gibbons, L. W. (1989). Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *Jama*, *262*(17), 2395-2401.
- Blumenthal, J. A., Fredrikson, M., Kuhn, C. M., Ulmer, R. L., Walsh-Riddle, M., & Appelbaum, M. (1990). Aerobic exercise reduces levels of cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress in subjects without prior evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, *65*(1), 93-98.
- Boisen, S., Krageloh, C., Shepherd, D., Ryan, C., Masters, J., Osborne, S., MacLeod, R. D., Gray, M., & Keogh, J. W. (2016). A Cross-Sectional Comparison of Quality of Life between Physically Active and Under-active Older Men with Prostate Cancer. *J Aging Phys Act*. doi: 10.1123/japa.2015-0195

- Bonow, R. O., Cheitlin, M. D., Crawford, M. H., & Douglas, P. S. (2005). Task Force 3: valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*, *45*(8), 1334-1340. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.010
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, *14*(5), 377-381.
- Bosmans, J. M., Kefer, J., De Bruyne, B., Herijgers, P., Dubois, C., Legrand, V., Verheye, S., & Rodrigus, I. (2011). Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, *12*(5), 762-767. doi: 10.1510/icvts.2010.253773
- Bosse, Y., Mathieu, P., & Pibarot, P. (2008). Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*, *51*(14), 1327-1336. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.031
- Boule, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Jama*, *286*(10), 1218-1227.
- Braith, R. W., Pollock, M. L., Lowenthal, D. T., Graves, J. E., & Limacher, M. C. (1994). Moderate- and high-intensity exercise lowers blood pressure in normotensive subjects 60 to 79 years of age. *Am J Cardiol*, *73*(15), 1124-1128.
- Brandenburg, V. M., Reinartz, S., Kaesler, N., Krüger, T., Dirrichs, T., Kramann, R., Peeters, F., Floege, J., Keszei, A., Marx, N., Schurgers, L. J., & Koos, R. (2017). Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation: Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study. *Circulation*, *135*(21), 2081-2083. doi: 10.1161/circulationaha.116.027011
- Brenner, D. R., Yannitsos, D. H., Farris, M. S., Johansson, M., & Friedenreich, C. M. (2016). Leisure-time physical activity and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*, *95*, 17-27. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.01.021
- Brown, J. M., O'Brien, S. M., Wu, C., Sikora, J. A., Griffith, B. P., & Gammie, J. S. (2009). Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *137*(1), 82-90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.015
- Butchart, E. G., Gohlke-Barwolf, C., Antunes, M. J., Tornos, P., De Caterina, R., Cormier, B., Prendergast, B., lung, B., Bjornstad, H., Leport, C., Hall, R. J., & Vahanian, A. (2005). Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*, *26*(22), 2463-2471. doi: 10.1093/eurheartj/ehi426
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*, *100*(2), 126-131.
- Chan, K. L., Teo, K., Dumesnil, J. G., Ni, A., & Tam, J. (2010). Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*, *121*(2), 306-314. doi: 10.1161/circulationaha.109.900027
- Chandrashekar, Y., & Anand, I. S. (1991). Exercise as a coronary protective factor. *Am Heart J*, *122*(6), 1723-1739.
- Chukwuemeka, A., Borger, M. A., Ivanov, J., Armstrong, S., Feindel, C. M., & David, T. E. (2006). Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J Heart Valve Dis*, *15*(2), 191-196; discussion 196.

Church, T. S., Kampert, J. B., Gibbons, L. W., Barlow, C. E., & Blair, S. N. (2001). Usefulness of cardiorespiratory fitness as a predictor of all-cause and cardiovascular disease mortality in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol*, *88*(6), 651-656.

Cornelissen, V. A., & Fagard, R. H. (2005). Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*, *23*(2), 251-259.

Cosmi, J. E., Kort, S., Tunick, P. A., Rosenzweig, B. P., Freedberg, R. S., Katz, E. S., Applebaum, R. M., & Kronzon, I. (2002). The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med*, *162*(20), 2345-2347.

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.

Davies, E. J., Moxham, T., Rees, K., Singh, S., Coats, A. J., Ebrahim, S., Lough, F., & Taylor, R. S. (2010). Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, *12*(7), 706-715. doi: 10.1093/eurjhf/hfq056

Dietz, W. H. (1996). The role of lifestyle in health: the epidemiology and consequences of inactivity. *Proc Nutr Soc*, *55*(3), 829-840.

DiPietro, L. (1999). Physical activity in the prevention of obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*, *31*(11 Suppl), S542-546.

Edelmann, F., Gelbrich, G., Dungen, H. D., Frohling, S., Wachter, R., Stahrenberg, R., Binder, L., Topper, A., Lashki, D. J., Schwarz, S., Herrmann-Lingen, C., Löffler, M., Hasenfuss, G., Halle, M., & Pieske, B. (2011). Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*, *58*(17), 1780-1791. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.054

Edelmann, F., & Pieske, B. (2013). [Exercise training in heart failure]. *Herz*, *38*(6), 578-586. doi: 10.1007/s00059-013-3918-8

Eggebrecht, H., Schafer, U., Treede, H., Boekstegers, P., Babin-Ebell, J., Ferrari, M., Mollmann, H., Baumgartner, H., Carrel, T., Kahlert, P., Lange, P., Walther, T., Erbel, R., Mehta, R. H., & Thielmann, M. (2011). Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for degenerated bioprosthetic heart valves. *JACC Cardiovasc Interv*, *4*(11), 1218-1227. doi: 10.1016/j.jcin.2011.07.015

ElBardissi, A. W., Shekar, P., Couper, G. S., & Cohn, L. H. (2011). Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *141*(2), 328-335. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.056

Erdmann, E. (2011). *Klinische Kardiologie*

Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße ; mit 185 Tabellen und 98 Übersichten ; [Therapie evidenzbasiert] (8., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed.). Heidelberg: Springer.

Eveborn, G. W., Schirmer, H., Lunde, P., Heggelund, G., Hansen, J. B., & Rasmussen, K. (2014). Assessment of risk factors for developing incident aortic stenosis: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol*, *29*(8), 567-575. doi: 10.1007/s10654-014-9936-x

- Fagard, R. H. (2006). Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 33(9), 853-856. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04453.x
- Faller, H., Steinbüchel, T., Schowalter, M., Spertus, J. A., Störk, S., & Angermann, C. E. (2005). Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz. [The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - A New Disease-Specific Quality of Life Measure for Patients with Chronic Heart Failure]. *Psychother Psych Med*, 55(03/04), 200-208. doi: 10.1055/s-2004-834597
- 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
- Figulla, H. R., Cremer, J., Walther, T., Gerckens, U., Erbel, R., Osterspey, A., & Zahn, R. (2009). Position paper on catheter-based aortic valve surgery. *Der Kardiologe*, 3(3), 199-206. doi: 10.1007/s12181-009-0183-4
- Fiuza-Luces, C., Santos-Lozano, A., Joyner, M., Carrera-Bastos, P., Picazo, O., Zugaza, J. L., Izquierdo, M., Ruilope, L. M., & Lucia, A. (2018). Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol*. doi: 10.1038/s41569-018-0065-1
- Flynn, K. E., Pina, I. L., Whellan, D. J., Lin, L., Blumenthal, J. A., Ellis, S. J., Fine, L. J., Howlett, J. G., Keteyian, S. J., Kitzman, D. W., Kraus, W. E., Miller, N. H., Schulman, K. A., Spertus, J. A., O'Connor, C. M., & Weinfurt, K. P. (2009). Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama*, 301(14), 1451-1459. doi: 10.1001/jama.2009.457
- Freeman, R. V., Crittenden, G., & Otto, C. (2004). Acquired aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2(1), 107-116. doi: 10.1586/14779072.2.1.107
- Freeman, R. V., & Otto, C. M. (2005). Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 111(24), 3316-3326. doi: 10.1161/circulationaha.104.486738
- Geleijnse, J. M., Vermeer, C., Grobbee, D. E., Schurgers, L. J., Knapen, M. H., van der Meer, I. M., Hofman, A., & Witteman, J. C. (2004). Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr*, 134(11), 3100-3105. doi: 10.1093/jn/134.11.3100
- Gilard, M., Eltchaninoff, H., Lung, B., Donzeau-Gouge, P., Chevreul, K., Fajadet, J., Leprince, P., Leguerrier, A., Lievre, M., Prat, A., Teiger, E., Lefevre, T., Himbert, D., Tchetché, D., Carrie, D., Albat, B., Cribier, A., Rioufol, G., Sudre, A., Blanchard, D., Collet, F., Dos Santos, P., Meneveau, N., Tirouvanziam, A., Caussin, C., Guyon, P., Boschat, J., Le Breton, H., Collart, F., Houel, R., Delpine, S., Souteyrand, G., Favereau, X., Ohlmann, P., Doisy, V., Grollier, G., Gommeaux, A., Claudel, J. P., Bourlon, F., Bertrand, B., Van Belle, E., & Laskar, M. (2012). Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 366(18), 1705-1715. doi: 10.1056/NEJMoa1114705
- Golshiri, P., Rasooli, S., Emami, M., & Najimi, A. (2016). Effects of Physical Activity on Risk of Colorectal Cancer: A Case-control Study. *Int J Prev Med*, 7, 32. doi: 10.4103/2008-7802.175991
- Gotzmann, M., Hehen, T., Germing, A., Lindstaedt, M., Yazar, A., Laczkovics, A., Mumme, A., Mugge, A., & Bojara, W. (2010). Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on neurohormonal activation, quality of life and 6-minute walk test in severe and symptomatic aortic stenosis. *Heart*, 96(14), 1102-1106. doi: 10.1136/hrt.2009.180661

- Green, P., Woglom, A. E., Genereux, P., Daneault, B., Paradis, J. M., Schnell, S., Hawkey, M., Maurer, M. S., Kirtane, A. J., Kodali, S., Moses, J. W., Leon, M. B., Smith, C. R., & Williams, M. (2012). The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*, *5*(9), 974-981. doi: 10.1016/j.jcin.2012.06.011
- Grimard, B. H., Safford, R. E., & Burns, E. L. (2016). Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*, *93*(5), 371-378.
- Grossman, W., Jones, D., & McLaurin, L. P. (1975). Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*, *56*(1), 56-64. doi: 10.1172/jci108079
- Grube, E., Laborde, J. C., Gerckens, U., Felderhoff, T., Sauren, B., Buellesfeld, L., Mueller, R., Menichelli, M., Schmidt, T., Zickmann, B., Iversen, S., & Stone, G. W. (2006). Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation*, *114*(15), 1616-1624. doi: 10.1161/circulationaha.106.639450
- Guazzi, M., Arena, R., Halle, M., Piepoli, M. F., Myers, J., & Lavie, C. J. (2016). 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*, *133*(24), e694-711. doi: 10.1161/cir.0000000000000406
- Gummert, J. F., Funkat, A., Beckmann, A., Schiller, W., Hekmat, K., Ernst, M., & Beyersdorf, F. (2010). Cardiac surgery in Germany during 2009. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, *58*(7), 379-386. doi: 10.1055/s-0030-1250294
- Hagberg, J. M., Montain, S. J., Martin, W. H., 3rd, & Ehsani, A. A. (1989). Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol*, *64*(5), 348-353.
- Hamm, C. W., Mollmann, H., Holzhey, D., Beckmann, A., Veit, C., Figulla, H. R., Cremer, J., Kuck, K. H., Lange, R., Zahn, R., Sack, S., Schuler, G., Walther, T., Beyersdorf, F., Bohm, M., Heusch, G., Funkat, A. K., Meinertz, T., Neumann, T., Papoutsis, K., Schneider, S., Welz, A., & Mohr, F. W. (2014). The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*, *35*(24), 1588-1598. doi: 10.1093/eurheartj/eh381
- Hansen, T. B., Berg, S. K., Sibilitz, K. L., Sogaard, R., Thygesen, L. C., Yazbeck, A. M., & Zwisler, A. D. (2015). Availability of, referral to and participation in exercise-based cardiac rehabilitation after heart valve surgery: Results from the national CopenHeart survey. *Eur J Prev Cardiol*, *22*(6), 710-718. doi: 10.1177/2047487314536364
- Hillsdon, M., Thorogood, M., Anstiss, T., & Morris, J. (1995). Randomised controlled trials of physical activity promotion in free living populations: a review. *J Epidemiol Community Health*, *49*(5), 448-453.
- Hoit, B. D. (2010). Hunting to prevent aortic stenosis. *Circulation*, *121*(6), 736-738. doi: 10.1161/CIR.Ob013e3181d41019
- Hollmann W, R. R. (1992). Sportmedizin: Aufgaben, Geschichte, Forschung und Praxis. *Dtsch Arztebl*, *89*(3)(A-117).

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

Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H., & Colditz, G. A. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *Jama*, *293*(20), 2479-2486. doi: 10.1001/jama.293.20.2479

Holthoff, V. A., Marschner, K., Scharf, M., Steding, J., Meyer, S., Koch, R., & Donix, M. (2015). Effects of physical activity training in patients with Alzheimer's dementia: results of a pilot RCT study. *PLoS One*, *10*(4), e0121478. doi: 10.1371/journal.pone.0121478

http://www.aphorismen.de/suche?f_autor=1765_Hippokrates+von+Kos&seite=4.

Hu, J. P., Guo, Y. H., Wang, F., Zhao, X. P., Zhang, Q. H., & Song, Q. H. (2014). Exercise improves cognitive function in aging patients. *Int J Clin Exp Med*, *7*(10), 3144-3149.

Hufnagel, C. A., & Gomes, M. N. (1976). Late follow-up of ball-valve prostheses in the descending thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *72*(6), 900-909.

Irwin, M. L., Smith, A. W., McTiernan, A., Ballard-Barbash, R., Cronin, K., Gilliland, F. D., Baumgartner, R. N., Baumgartner, K. B., & Bernstein, L. (2008). Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol*, *26*(24), 3958-3964. doi: 10.1200/jco.2007.15.9822

lung, B., Baron, G., Butchart, E. G., Delahaye, F., Gohlke-Barwolf, C., Levang, O. W., Tornos, P., Vanoverschelde, J. L., Vermeer, F., Boersma, E., Ravaut, P., & Vahanian, A. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, *24*(13), 1231-1243.

lung, B., Baron, G., Tornos, P., Gohlke-Barwolf, C., Butchart, E. G., & Vahanian, A. (2007). Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol*, *32*(11), 609-661. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2007.07.002

Jairath, N., Salerno, T., Chapman, J., Dornan, J., & Weisel, R. (1995). The effect of moderate exercise training on oxygen uptake post-aortic/mitral valve surgery. *J Cardiopulm Rehabil*, *15*(6), 424-430.

Jennings, G. L., Deakin, G., Dewar, E., Laufer, E., & Nelson, L. (1989). Exercise, cardiovascular disease and blood pressure. *Clin Exp Hypertens A*, *11*(5-6), 1035-1052.

Jung, M. H., & Gustafsson, F. (2015). Exercise in heart failure patients supported with a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*, *34*(4), 489-496. doi: 10.1016/j.healun.2014.11.001

Kapadia, S. R., Leon, M. B., Makkar, R. R., Tuzcu, E. M., Svensson, L. G., Kodali, S., Webb, J. G., Mack, M. J., Douglas, P. S., Thourani, V. H., Babaliaros, V. C., Herrmann, H. C., Szeto, W. Y., Pichard, A. D., Williams, M. R., Fontana, G. P., Miller, D. C., Anderson, W. N., Akin, J. J., Davidson, M. J., & Smith, C. R. (2015). 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, *385*(9986), 2485-2491. doi: 10.1016/s0140-6736(15)60290-2

Kapadia, S. R., Tuzcu, E. M., Makkar, R. R., Svensson, L. G., Agarwal, S., Kodali, S., Fontana, G. P., Webb, J. G., Mack, M., Thourani, V. H., Babaliaros, V. C., Herrmann, H. C., Szeto, W., Pichard, A. D., Williams, M. R., Anderson, W. N., Akin, J. J., Miller, D. C., Smith, C. R., & Leon, M. B. (2014). Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*, *130*(17), 1483-1492. doi: 10.1161/circulationaha.114.009834

Katz, R., Wong, N. D., Kronmal, R., Takasu, J., Shavelle, D. M., Probstfield, J. L., Bertoni, A. G., Budoff, M. J., & O'Brien, K. D. (2006). Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*, *113*(17), 2113-2119. doi: 10.1161/circulationaha.105.598086

Kavanagh, T., Shephard, R. J., Tuck, J. A., & Qureshi, S. (1977). Depression following myocardial infarction: the effects of distance running. *Ann N Y Acad Sci*, *301*, 1029-1038.

Kim, C. A., Rasania, S. P., Afilalo, J., Popma, J. J., Lipsitz, L. A., & Kim, D. H. (2014). Functional status and quality of life after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review. *Ann Intern Med*, *160*(4), 243-254. doi: 10.7326/m13-1316

Kodali, S. K., Williams, M. R., Smith, C. R., Svensson, L. G., Webb, J. G., Makkar, R. R., Fontana, G. P., Dewey, T. M., Thourani, V. H., Pichard, A. D., Fischbein, M., Szeto, W. Y., Lim, S., Greason, K. L., Teirstein, P. S., Malaisrie, S. C., Douglas, P. S., Hahn, R. T., Whisenant, B., Zajarias, A., Wang, D., Akin, J. J., Anderson, W. N., & Leon, M. B. (2012). Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*, *366*(18), 1686-1695. doi: 10.1056/NEJMoa1200384

Kohl, H. W., 3rd, Craig, C. L., Lambert, E. V., Inoue, S., Alkandari, J. R., Leetongin, G., & Kahlmeier, S. (2012). The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet*, *380*(9838), 294-305. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60898-8

Kokkinos, P., & Myers, J. (2010). Exercise and physical activity: clinical outcomes and applications. *Circulation*, *122*(16), 1637-1648. doi: 10.1161/circulationaha.110.948349

Kuck, K.-H., Eggebrecht, H., Elsässer, A., Hamm, C., Haude, M., Ince, H., Katus, H., Möllmann, H., Naber, C. K., Schunkert, H., Thiele, H., & Werner, N. (2016). Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*, *10*(5), 282-300. doi: 10.1007/s12181-016-0082-4

Kulik, A., Ruel, M., Jneid, H., Ferguson, T. B., Hiratzka, L. F., Ikonomidis, J. S., Lopez-Jimenez, F., McNallan, S. M., Patel, M., Roger, V. L., Sellke, F. W., Sica, D. A., & Zimmerman, L. (2015). Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *131*(10), 927-964. doi: 10.1161/cir.0000000000000182

Lamb, H. J., Beyerbacht, H. P., de Roos, A., van der Laarse, A., Vliegen, H. W., Leujes, F., Bax, J. J., & van der Wall, E. E. (2002). Left ventricular remodeling early after aortic valve replacement: differential effects on diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, *40*(12), 2182-2188.

Lamonte, M. J., & Ainsworth, B. E. (2001). Quantifying energy expenditure and physical activity in the context of dose response. *Med Sci Sports Exerc*, *33*(6 Suppl), S370-378; discussion S419-320.

- Landry, F., Habel, C., Desaulniers, D., Dagenais, G. R., Moisan, A., & Cote, L. (1984). Vigorous physical training after aortic valve replacement: analysis of 10 patients. *Am J Cardiol*, *53*(4), 562-566.
- Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., Picard, M. H., Roman, M. J., Seward, J., Shanewise, J. S., Solomon, S. D., Spencer, K. T., Sutton, M. S., & Stewart, W. J. (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, *18*(12), 1440-1463. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005
- Lange, R., Bleiziffer, S., Mazzitelli, D., Elhmidi, Y., Opitz, A., Krane, M., Deutsch, M. A., Ruge, H., Brockmann, G., Voss, B., Schreiber, C., Tassani, P., & Piazza, N. (2012). Improvements in transcatheter aortic valve implantation outcomes in lower surgical risk patients: a glimpse into the future. *J Am Coll Cardiol*, *59*(3), 280-287. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.868
- Lear, S. A., Hu, W., Rangarajan, S., Gasevic, D., Leong, D., Iqbal, R., Casanova, A., Swaminathan, S., Anjana, R. M., Kumar, R., Rosengren, A., Wei, L., Yang, W., Chuangshi, W., Huaxing, L., Nair, S., Diaz, R., Swidon, H., Gupta, R., Mohammadifard, N., Lopez-Jaramillo, P., Oguz, A., Zatonska, K., Seron, P., Avezum, A., Poirier, P., Teo, K., & Yusuf, S. (2017). The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet*, *390*(10113), 2643-2654. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31634-3
- Lechner, K., von Schacky, C., McKenzie, A. L., Worm, N., Nixdorff, U., Lechner, B., Krankel, N., Halle, M., Krauss, R. M., & Scherr, J. (2019). Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol*, 2047487319869400. doi: 10.1177/2047487319869400
- Lee, D. C., Pate, R. R., Lavie, C. J., Sui, X., Church, T. S., & Blair, S. N. (2014). Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*, *64*(5), 472-481. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.058
- Lee, I. M., Hsieh, C. C., & Paffenbarger, R. S., Jr. (1995). Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *Jama*, *273*(15), 1179-1184.
- Leon, A. S., Gaskell, S. E., Rice, T., Bergeron, J., Gagnon, J., Rao, D. C., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., & Bouchard, C. (2002). Variability in the response of HDL cholesterol to exercise training in the HERITAGE Family Study. *Int J Sports Med*, *23*(1), 1-9. doi: 10.1055/s-2002-19270
- Leon, A. S., & Sanchez, O. A. (2001). Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*, *33*(6 Suppl), S502-515; discussion S528-509.
- 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. (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

- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M. J., Makkar, R. R., Svensson, L. G., Kodali, S. K., Thourani, V. H., Tuzcu, E. M., Miller, D. C., Herrmann, H. C., Doshi, D., Cohen, D. J., Pichard, A. D., Kapadia, S., Dewey, T., Babaliaros, V., Szeto, W. Y., Williams, M. R., Kereiakes, D., Zajarias, A., Greason, K. L., Whisenant, B. K., Hodson, R. W., Moses, J. W., Trento, A., Brown, D. L., Fearon, W. F., Pibarot, P., Hahn, R. T., Jaber, W. A., Anderson, W. N., Alu, M. C., & Webb, J. G. (2016). Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, *374*(17), 1609-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1514616
- Liu, X. B., & Wang, J. A. (2013). Update of transcatheter valve treatment. *J Zhejiang Univ Sci B*, *14*(8), 670-675. doi: 10.1631/jzus.BQ1CC702
- Mack, M. J., Brennan, J. M., Brindis, R., Carroll, J., Edwards, F., Grover, F., Shahian, D., Tuzcu, E. M., Peterson, E. D., Rumsfeld, J. S., Hewitt, K., Shewan, C., Michaels, J., Christensen, B., Christian, A., O'Brien, S., & Holmes, D. (2013). Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *Jama*, *310*(19), 2069-2077. doi: 10.1001/jama.2013.282043
- Magne, J., Lancellotti, P., & Pierard, L. A. (2014). Exercise Testing in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, *7*(2), 188-199. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.011
- 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. (2012). Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*, *366*(18), 1696-1704. doi: 10.1056/NEJMoa1202277
- Martinez-Selles, M., Bramlage, P., Thoenes, M., & Schymik, G. (2015). Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. *Clin Res Cardiol*, *104*(1), 1-12. doi: 10.1007/s00392-014-0739-6
- Matsumoto, Y., Adams, V., Jacob, S., Mangner, N., Schuler, G., & Linke, A. (2010). Regular exercise training prevents aortic valve disease in low-density lipoprotein-receptor-deficient mice. *Circulation*, *121*(6), 759-767. doi: 10.1161/circulationaha.109.892224
- Mons, U., Hahmann, H., & Brenner, H. (2014). A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements. *Heart*, *100*(13), 1043-1049. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305242
- Morris, C. K., & Froelicher, V. F. (1991). Cardiovascular benefits of physical activity. *Herz*, *16*(4), 222-236.
- Newell, J. P., Kappagoda, C. T., Stoker, J. B., Deverall, P. B., Watson, D. A., & Linden, R. J. (1980). Physical training after heart valve replacement. *Br Heart J*, *44*(6), 638-649. doi: 10.1136/hrt.44.6.638
- Novaro, G. M., Sachar, R., Pearce, G. L., Sprecher, D. L., & Griffin, B. P. (2003). Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation*, *108*(15), 1804-1808. doi: 10.1161/01.cir.0000097560.96431.3e
- O'Brien, K. D. (2006). Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *26*(8), 1721-1728. doi: 10.1161/01.ATV.0000227513.13697.ac
- O'Connor, G. T., Buring, J. E., Yusuf, S., Goldhaber, S. Z., Olmstead, E. M., Paffenbarger, R. S., & Hennekens, C. H. (1989). An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*, *80*(2), 234-244. doi: 10.1161/01.cir.80.2.234

- Oldridge, N. B., Guyatt, G. H., Fischer, M. E., & Rimm, A. A. (1988). Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *Jama*, *260*(7), 945-950.
- Ortlepp, J. R., Pillich, M., Schmitz, F., Mevissen, V., Koos, R., Weiss, S., Stork, L., Dronskowski, R., Langebartels, G., Autschbach, R., Brandenburg, V., Woodruff, S., Kaden, J. J., & Hoffmann, R. (2006). Lower serum calcium levels are associated with greater calcium hydroxyapatite deposition in native aortic valves of male patients with severe calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*, *15*(4), 502-508.
- Ortlepp, J. R., Schmitz, F., Mevissen, V., Weiss, S., Huster, J., Dronskowski, R., Langebartels, G., Autschbach, R., Zerres, K., Weber, C., Hanrath, P., & Hoffmann, R. (2004). The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J*, *25*(6), 514-522. doi: 10.1016/j.ehj.2003.09.006
- Otto, C. M. (2008). Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med*, *359*(13), 1395-1398. doi: 10.1056/NEJMe0807001
- 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.
- Paffenbarger, R. S. J., Hyde, R., Wing, A. L., & Hsieh, C.-c. (1986). Physical Activity, All-Cause Mortality, and Longevity of College Alumni. *New England Journal of Medicine*, *314*(10), 605-613. doi: 10.1056/NEJM198603063141003
- Peel, J. B., Sui, X., Adams, S. A., Hebert, J. R., Hardin, J. W., & Blair, S. N. (2009). A prospective study of cardiorespiratory fitness and breast cancer mortality. *Med Sci Sports Exerc*, *41*(4), 742-748. doi: 10.1249/MSS.0b013e31818edac7
- Peeters, F. E. C. M., Meex, S. J. R., Dweck, M. R., Aikawa, E., Crijns, H. J. G. M., Schurgers, L. J., & Kietselaer, B. L. J. H. (2017). Calcific aortic valve stenosis: hard disease in the heart: A biomolecular approach towards diagnosis and treatment. *Eur Heart J*, *39*(28), 2618-2624. doi: 10.1093/eurheartj/ehx653
- 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., Pogossova, 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
- Piepoli, M. F., Corra, U., Benzer, W., Bjarnason-Wehrens, B., Dendale, P., Gaita, D., McGee, H., Mendes, M., Niebauer, J., Zwisler, A. D., & Schmid, J. P. (2010). Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, *17*(1), 1-17. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283313592
- Piper, W. (2013). *Innere Medizin* (2., überarb. Aufl. ed.). Berlin [u.a.]: Springer.

- Powell, K. E., Thompson, P. D., Caspersen, C. J., & Kendrick, J. S. (1987). Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health, 8*, 253-287. doi: 10.1146/annurev.pu.08.050187.001345
- 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
- Pressler, A., Forschner, L., Hummel, J., Haller, B., Christle, J. W., & Halle, M. (2018). Long-term effect of exercise training in patients after transcatheter aortic valve implantation: Follow-up of the SPORT:TAVI randomised pilot study. *Eur J Prev Cardiol, 25*(8), 794-801. doi: 10.1177/2047487318765233
- Pressler, A., Scherr, J., Eichinger, W., Bleiziffer, S., Lange, R., & Halle, M. (2011). Left ventricular remodeling with intensive exercise after aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis, 20*(1), 91-93.
- Probst, V., Le Scouarnec, S., Legendre, A., Jousseau, V., Jaafar, P., Nguyen, J. M., Chaventre, A., Le Marec, H., & Schott, J. J. (2006). Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation, 113*(6), 856-860. doi: 10.1161/circulationaha.105.569467
- Rajamannan, N. M., Evans, F. J., Aikawa, E., Grande-Allen, K. J., Demer, L. L., Heistad, D. D., Simmons, C. A., Masters, K. S., Mathieu, P., O'Brien, K. D., Schoen, F. J., Towler, D. A., Yoganathan, A. P., & Otto, C. M. (2011). Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation, 124*(16), 1783-1791. doi: 10.1161/circulationaha.110.006767
- Reynolds, M. R., Magnuson, E. A., Lei, Y., Leon, M. B., Smith, C. R., Svensson, L. G., Webb, J. G., Babaliaros, V. C., Bowers, B. S., Fearon, W. F., Herrmann, H. C., Kapadia, S., Kodali, S. K., Makkar, R. R., Pichard, A. D., & Cohen, D. J. (2011). Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation, 124*(18), 1964-1972. doi: 10.1161/circulationaha.111.040022
- 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
- Roberts, W. C., Ferrans, V. J., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1973). Cardiovascular pathology in hyperlipoproteinemia. Anatomic observations in 42 necropsy patients with normal or abnormal serum lipoprotein patterns. *Am J Cardiol, 31*(5), 557-570.
- Roberts, W. C., & Ko, J. M. (2005). Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation, 111*(7), 920-925. doi: 10.1161/01.cir.0000155623.48408.c5
- Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., & Windecker, S. (2015). 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 68*(12), 1125. doi: 10.1016/j.rec.2015.10.009
- Rondanelli, M., Klersy, C., Terracol, G., Talluri, J., Maugeri, R., Guido, D., Faliva, M. A., Solerte, B. S., Fioravanti, M., Lukaski, H., & Perna, S. (2016). Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr, 103*(3), 830-840. doi: 10.3945/ajcn.115.113357

- 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., Lung, B., Tornos, P., Antunes, M. J., Prendergast, B. D., Otto, C. M., Kappetein, A. P., Stepinska, J., Kaden, J. J., Naber, C. K., Acarturk, E., & Gohlke-Barwolf, C. (2012). ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*, *33*(7), 822-828, 828a, 828b. doi: 10.1093/eurheartj/ehr061
- 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
- Rossebo, A. B., Pedersen, T. R., Boman, K., Brudi, P., Chambers, J. B., Egstrup, K., Gerds, E., Gohlke-Barwolf, C., Holme, I., Kesaniemi, Y. A., Malbecq, W., Nienaber, C. A., Ray, S., Skjaerpe, T., Wachtell, K., & Willenheimer, R. (2008). Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*, *359*(13), 1343-1356. doi: 10.1056/NEJMoa0804602
- Roy, D. A., Schaefer, U., Guetta, V., Hildick-Smith, D., Mollmann, H., Dumonteil, N., Modine, T., Bosmans, J., Petronio, A. S., Moat, N., Linke, A., Moris, C., Champagnac, D., Parma, R., Ochala, A., Medvedofsky, D., Patterson, T., Woitek, F., Jahangiri, M., Laborde, J. C., & Brecker, S. J. (2013). Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, *61*(15), 1577-1584. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.018
- Rudnitskii, S., Kassirskii, G. I., Grosheva, T. V., Fomina, N. G., Tyl'ka, I., Bilinska, M., Tyl'ka, E., & Kubatska, I. (1989). [Bicycle ergometry training during the sanatorium stage of patient rehabilitation after insertion of aortic valve prosthesis]. *Kardiologija*, *29*(12), 15-17.
- Russo, N., Compostella, L., Tarantini, G., Setzu, T., Napodano, M., Bottio, T., D'Onofrio, A., Isabella, G., Gerosa, G., Iliceto, S., & Bellotto, F. (2013). Cardiac rehabilitation after transcatheter versus surgical prosthetic valve implantation for aortic stenosis in the elderly. *Eur J Prev Cardiol*. doi: 10.1177/2047487313494029
- Sarajlic, P., Wolk, A., Bäck, M., & Larsson, S. C. (2018). Physical Activity Does Not Reduce Aortic Valve Stenosis Incidence. *Circ J*, *82*(9), 2372-2374. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0598
- Schlotter, F., Matsumoto, Y., Mangner, N., Schuler, G., Linke, A., & Adams, V. (2012). Regular exercise or changing diet does not influence aortic valve disease progression in LDLR deficient mice. *PLoS One*, *7*(5), e37298. doi: 10.1371/journal.pone.0037298
- Scrutinio, D., Agostoni, P., Gesualdo, L., Corra, U., Mezzani, A., Piepoli, M., Di Lenarda, A., Iorio, A., Passino, C., Magri, D., Masarone, D., Battaia, E., Girola, D., Re, F., Cattadori, G., Parati, G., Sinagra, G., Villani, G. Q., Limongelli, G., Pacileo, G., Guazzi, M., Metra, M., Frigerio, M., Ciccoira, M., Mina, C., Malfatto, G., Caravita, S., Bussotti, M., Salvioni, E., Veglia, F., Correale, M., Scardovi, A. B., Emdin, M., Giannuzzi, P., Gargiulo, P., Giovannardi, M., Perrone-Filardi, P., Raimondo, R., Ricci, R., Paolillo, S., Farina, S., Belardinelli, R., Passantino, A., & La Gioia, R. (2015). Renal function and peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Circ J*, *79*(3), 583-591. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0806
- Seiderer-Nack, J., & Sternfeld, A. (2012). *Anamnese und körperliche Untersuchung*. Berlin: Lehmanns Media.
- Seiffert, M., Diemert, P., Koschyk, D., Schirmer, J., Conradi, L., Schnabel, R., Blankenberg, S., Reichenspurner, H., Baldus, S., & Treede, H. (2013). Transapical implantation of a second-generation transcatheter heart valve in patients with noncalcified aortic regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*, *6*(6), 590-597. doi: 10.1016/j.jcin.2013.01.138

- Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*, *41*(4), 594-609. doi: 10.1210/edrv/bnaa016
- Sibilitz, K. L., Berg, S. K., Tang, L. H., Risom, S. S., Gluud, C., Lindschou, J., Kober, L., Hassager, C., Taylor, R. S., & Zwisler, A. D. (2016). Exercise-based cardiac rehabilitation for adults after heart valve surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, *3*, CD010876. doi: 10.1002/14651858.CD010876.pub2
- Sigal, R. J., Kenny, G. P., Boule, N. G., Wells, G. A., Prud'homme, D., Fortier, M., Reid, R. D., Tulloch, H., Coyle, D., Phillips, P., Jennings, A., & Jaffey, J. (2007). Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, *147*(6), 357-369.
- Sinning, J. M., Vasa-Nicotera, M., Chin, D., Hammerstingl, C., Ghanem, A., Bence, J., Kovac, J., Grube, E., Nickenig, G., & Werner, N. (2013). Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, *62*(1), 11-20. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.088
- Sire, S. (1987). Physical training and occupational rehabilitation after aortic valve replacement. *Eur Heart J*, *8*(11), 1215-1220. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062195
- Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Williams, M., Dewey, T., Kapadia, S., Babaliaros, V., Thourani, V. H., Corso, P., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., Akin, J. J., Anderson, W. N., Wang, D., & Pocock, S. J. (2011). Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, *364*(23), 2187-2198. doi: 10.1056/NEJMoa1103510
- Smith, S. C., Jr., Benjamin, E. J., Bonow, R. O., Braun, L. T., Creager, M. A., Franklin, B. A., Gibbons, R. J., Grundy, S. M., Hiratzka, L. F., Jones, D. W., Lloyd-Jones, D. M., Minissian, M., Mosca, L., Peterson, E. D., Sacco, R. L., Spertus, J., Stein, J. H., & Taubert, K. A. (2011). AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol*, *58*(23), 2432-2446. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.824
- Smith, S. C., Jr., Blair, S. N., Criqui, M. H., Fletcher, G. F., Fuster, V., Gersh, B. J., Gotto, A. M., Gould, K. L., Greenland, P., Grundy, S. M., Hill, M. N., Hlatky, M. A., Houston-Miller, N., Krauss, R. M., LaRosa, J., Ockene, I. S., Oparil, S., Pearson, T. A., Rapaport, E., & Starke, R. D. (1996). Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. Endorsed by the board of trustees of the American College of Cardiology. *Cardiovasc Nurs*, *32*(4), 26-28.
- Steg, P. G., James, S. K., Atar, D., Badano, L. P., Blomstrom-Lundqvist, C., Borger, M. A., Di Mario, C., Dickstein, K., Ducrocq, G., Fernandez-Aviles, F., Gershlick, A. H., Giannuzzi, P., Halvorsen, S., Huber, K., Juni, P., Kastrati, A., Knuuti, J., Lenzen, M. J., Mahaffey, K. W., Valgimigli, M., van 't Hof, A., Widimsky, P., & Zahger, D. (2012). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, *33*(20), 2569-2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215
- Stewart, B. F., Siscovick, D., Lind, B. K., Gardin, J. M., Gottdiener, J. S., Smith, V. E., Kitzman, D. W., & Otto, C. M. (1997). Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, *29*(3), 630-634.
- Stoylen, A., Conraads, V., Halle, M., Linke, A., Prescott, E., & Ellingsen, O. (2012). Controlled study of myocardial recovery after interval training in heart failure: SMARTEX-HF--rationale and design. *Eur J Prev Cardiol*, *19*(4), 813-821. doi: 10.1177/1741826711403252

- Stritzke, J., Linsel-Nitschke, P., Markus, M. R., Mayer, B., Lieb, W., Luchner, A., Doring, A., Koenig, W., Keil, U., Hense, H. W., & Schunkert, H. (2009). Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J*, *30*(16), 2044-2053. doi: 10.1093/eurheartj/ehp287
- Tarro Genta, F., Tidu, M., Bouslenko, Z., Bertolin, F., Salvetti, I., Comazzi, F., & Giannuzzi, P. (2017). Cardiac rehabilitation after transcatheter aortic valve implantation compared to patients after valve replacement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, *18*(2), 114-120. doi: 10.2459/jcm.0000000000000494
- Teng, H. L., Yen, M., Fetzer, S., Sung, J. M., & Hung, S. Y. (2013). Effects of targeted interventions on lifestyle modifications of chronic kidney disease patients: randomized controlled trial. *West J Nurs Res*, *35*(9), 1107-1127. doi: 10.1177/0193945913486202
- Thanassoulis, G., Campbell, C. Y., Owens, D. S., Smith, J. G., Smith, A. V., Peloso, G. M., Kerr, K. F., Pechlivanis, S., Budoff, M. J., Harris, T. B., Malhotra, R., O'Brien, K. D., Kamstrup, P. R., Nordestgaard, B. G., Tybjaerg-Hansen, A., Allison, M. A., Aspelund, T., Criqui, M. H., Heckbert, S. R., Hwang, S.-J., Liu, Y., Sjogren, M., van der Pals, J., Kälsch, H., Mühleisen, T. W., Nöthen, M. M., Cupples, L. A., Caslake, M., Di Angelantonio, E., Danesh, J., Rotter, J. I., Sigurdsson, S., Wong, Q., Erbel, R., Kathiresan, S., Melander, O., Gudnason, V., O'Donnell, C. J., & Post, W. S. (2013). Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*, *368*(6), 503-512. doi: 10.1056/NEJMoa1109034
- Thomas, M., Schymik, G., Walther, T., Himbert, D., Lefevre, T., Treede, H., Eggebrecht, H., Rubino, P., Colombo, A., Lange, R., Schwarz, R. R., & Wendler, O. (2011). One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, *124*(4), 425-433. doi: 10.1161/circulationaha.110.001545
- 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., Jr., & 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
- Tissot, C. M., Attias, D., Himbert, D., Ducrocq, G., Lung, B., Dilly, M. P., Juliard, J. M., Lepage, L., Detaint, D., Messika-Zeitoun, D., Nataf, P., & Vahanian, A. (2011). Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention*, *7*(1), 49-56. doi: 10.4244/eijv7i1a11
- Trappe HJ, L. H. (2000). Leitlinien zur Ergometrie. *Zeitschrift für Kardiologie*, *89*, 821-837
- Tsimikas, S., Viney, N. J., Hughes, S. G., Singleton, W., Graham, M. J., Baker, B. F., Burkey, J. L., Yang, Q., Marcovina, S. M., Geary, R. S., Crooke, R. M., & Witztum, J. L. (2015). Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet*, *386*(10002), 1472-1483. doi: 10.1016/s0140-6736(15)61252-1

Vahanian, A., Alfieri, O., Al-Attar, N., Antunes, M., Bax, J., Cormier, B., Cribier, A., De Jaegere, P., Fournial, G., Kappetein, A. P., Kovac, J., Ludgate, S., Maisano, F., Moat, N., Mohr, F., Nataf, P., Pierard, L., Pomar, J. L., Schofer, J., Tornos, P., Tuzcu, M., van Hout, B., Von Segesser, L. K., & Walther, T. (2008). Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, *29*(11), 1463-1470. doi: 10.1093/eurheartj/ehn183

Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Lung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schafers, H. J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U. O., Windecker, S., Zamorano, J. L., & Zembala, M. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, *42*(4), S1-44. doi: 10.1093/ejcts/ezs455

Vanhees, L., De Sutter, J., Gelada, S. N., Doyle, F., Prescott, E., Cornelissen, V., Kouidi, E., Dugmore, D., Vanuzzo, D., Borjesson, M., & Doherty, P. (2012). Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part I). *Eur J Prev Cardiol*, *19*(4), 670-686. doi: 10.1177/2047487312437059

Vanhees, L., Geladas, N., Hansen, D., Kouidi, E., Niebauer, J., Reiner, Z., Cornelissen, V., Adamopoulos, S., Prescott, E., Borjesson, M., Bjarnason-Wehrens, B., Bjornstad, H. H., Cohen-Solal, A., Conraads, V., Corrado, D., De Sutter, J., Doherty, P., Doyle, F., Dugmore, D., Ellingsen, O., Fagard, R., Giada, F., Gielen, S., Hager, A., Halle, M., Heidbuchel, H., Jegier, A., Mazic, S., McGee, H., Mellwig, K. P., Mendes, M., Mezzani, A., Pattyn, N., Pelliccia, A., Piepoli, M., Rauch, B., Schmidt-Trucksass, A., Takken, T., van Buuren, F., & Vanuzzo, D. (2012). Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol*, *19*(5), 1005-1033. doi: 10.1177/1741826711430926

Vanhees, L., Rauch, B., Piepoli, M., van Buuren, F., Takken, T., Borjesson, M., Bjarnason-Wehrens, B., Doherty, P., Dugmore, D., & Halle, M. (2012). Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol*, *19*(6), 1333-1356. doi: 10.1177/2047487312437063

Volaklis, K. A., Halle, M., & Tokmakidis, S. P. (2013). Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. *Wien Klin Wochenschr*, *125*(11-12), 297-301. doi: 10.1007/s00508-013-0365-8

Voller, H., Salzwedel, A., Nitardy, A., Buhlert, H., Treszl, A., & Wegscheider, K. (2014). Effect of cardiac rehabilitation on functional and emotional status in patients after transcatheter aortic-valve implantation. *Eur J Prev Cardiol*. doi: 10.1177/2047487314526072

Webb, J. G., Chandavimol, M., Thompson, C. R., Ricci, D. R., Carere, R. G., Munt, B. I., Buller, C. E., Pasupati, S., & Lichtenstein, S. (2006). Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*, *113*(6), 842-850. doi: 10.1161/circulationaha.105.582882

Welt, F. G., Davidson, M. J., Leon, M. B., & Eisenhauer, A. C. (2011). Transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*, *124*(25), 2944-2948. doi: 10.1161/circulationaha.111.032243

Wenaweser, P., Stortecky, S., Schwander, S., Heg, D., Huber, C., Pilgrim, T., Gloekler, S., O'Sullivan, C. J., Meier, B., Juni, P., Carrel, T., & Windecker, S. (2013). Clinical outcomes of patients with estimated low or intermediate surgical risk undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*, *34*(25), 1894-1905. doi: 10.1093/eurheartj/eht086

Wenger, N. K., Froelicher, E. S., Smith, L. K., Ades, P. A., Berra, K., Blumenthal, J. A., Certo, C. M., Dattilo, A. M., Davis, D., DeBusk, R. F., & et al. (1995). Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*(17), 1-23.

Whelton, S. P., Chin, A., Xin, X., & He, J. (2002). Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 136(7), 493-503.

Wongpraparut, N., Apiyasawat, S., Crespo, G., Yazdani, K., Jacobs, L. E., & Kotler, M. N. (2002). Determinants of progression of aortic stenosis in patients aged > or =40 years. *Am J Cardiol*, 89(3), 350-352.

Xu, J., Lombardi, G., Jiao, W., & Banfi, G. (2016). Effects of Exercise on Bone Status in Female Subjects, from Young Girls to Postmenopausal Women: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Sports Med*. doi: 10.1007/s40279-016-0494-0

Ye, J., Cheung, A., Lichtenstein, S. V., Carere, R. G., Thompson, C. R., Pasupati, S., & Webb, J. G. (2006). Transapical aortic valve implantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131(5), 1194-1196. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.01.026

Zanettini, R., Gatto, G., Mori, I., Pozzoni, M. B., Pelenghi, S., Martinelli, L., & Klugmann, S. (2014). Cardiac rehabilitation and mid-term follow-up after transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol*, 11(4), 279-285. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.001

10. Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle möchte ich sehr herzlich für die Möglichkeit der klinischen Forschung im Rahmen dieser Studie am Lehrstuhl für präventive und rehabilitative Sportmedizin am Klinikum rechts der Isar danken.

Meinem Betreuer Herrn PD Dr. Axel Pressler gilt mein besonderer Dank für die freundliche Überlassung des Themas sowie die exzellente und engagierte Betreuung während der Studiendurchführung und Datenauswertung.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. Bernhard Haller für die Unterstützung bei der statistischen Datenanalyse und Interpretation.

Des Weiteren möchte ich mich bei der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie für die finanzielle Förderung im Rahmen des Otto-Hess-Promotionsstipendiums bedanken.

Der größte Dank gebührt meiner Familie, insbesondere meiner Frau, für Ihre Unterstützung zu jeder Zeit und meiner Schwester für die Durchsicht der vorliegenden Arbeit.

11. Erklärung zum Urheberrecht

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne die Hilfe Dritter sowie ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe. Die Stellen, die von den benützten Quellen wörtlich oder inhaltlich übernommen wurden, habe ich klar als solche kenntlich gemacht. Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keinem Prüfungsamt vorgelegen.

Ort, Datum:

Unterschrift: