

Veränderungen der rechtsventrikulären Funktion nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation und deren Einfluss auf die Prognose

Felix Gerd Martin Poch

Vollständiger Abdruck der von der

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christian Kupatt-Jeremias

2. Priv.-Doz. Dr. Sebastian Kufner

Die Dissertation wurde am 24.8.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin der Technischen Universität München am 29.12.2020 angenommen.

In Dankbarkeit meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt	8
2	Abkürzungsverzeichnis.....	10
3	Tabellenverzeichnis.....	12
4	Abbildungsverzeichnis.....	13
5	Einleitung.....	14
5.1	Epidemiologie der Aortenklappenstenose (AS)	15
5.2	Ätiologie der AS.....	15
5.2.1	senile AS.....	16
5.2.2	bikuspide AS.....	16
5.2.3	rheumatische AS.....	16
5.3	Pathophysiologie der AS	16
5.4	Diagnostik der AS.....	17
5.5	Klappenersatztherapie.....	18
5.5.1	kardiochirurgischer Klappenersatz.....	19
5.5.2	Der perkutane Klappenersatz	20
5.6	Der rechte Ventrikel (RV) im Rahmen der hochgradigen AS.....	20
6	Material und Methoden.....	22
6.1	Population	22
6.2	Baseline-Daten.....	24
6.2.1	Anamnestische Informationen.....	24
6.2.2	Echokardiographie (UKG).....	24
6.2.3	Elektrokardiographie (EKG)	25
6.2.4	Herzkatheter	25
6.2.5	Laborchemische Daten	25
6.3	Prozedur.....	26
6.4	Klappentypen	27
6.4.1	Edwards Sapien 3.....	27

6.4.2	Medtronic Evolut R.....	27
6.5	Nachsorge	28
6.5.1	Follow-up	28
6.6	Statistik.....	29
7	Ergebnisse	30
7.1	Patientencharakteristika	30
7.2	Gruppierung der Patienten anhand der RV-Funktion	31
7.2.1	Baseline-Charakteristika normale RV-Funktion vs. RV-Dysfunktion	32
7.2.2	Subgruppenanalyse der Baseline-Charakteristika	34
7.2.3	Subgruppenanalyse der Echokardiographie – Follow-up-Parameter....	36
7.3	Klinische Prognose.....	38
8	Diskussion	39
8.1	Bedeutung der RV-Funktion bei Patienten mit hochgradiger AS.....	39
8.2	Einfluss der hochgradigen AS auf den RV	41
8.3	Einfluss der TAVI auf den RV.....	42
8.4	reverse RV-Remodeling bei CTEPH und TAE	45
8.5	Ursachen der RV-Regeneration nach TAVI.....	46
8.5.1	Die interventrikuläre Abhängigkeit	47
8.5.2	Neurohumorale Antwort	48
8.6	RV-Dysfunktion nach TAVI.....	48
8.7	Voraussage über die RV-Funktion post-TAVI.....	49
8.8	Limitationen	50
9	Zusammenfassung	50
10	Literaturverzeichnis	52
11	Danksagung	67

1 Abstrakt

Die hochgradige Aortenklappenstenose beschreibt aufgrund des erhöhten Ausflusswiderstandes eine primäre Belastung des linken Ventrikels (LV). Aus diesem Grund stand die Erforschung des LV lange Zeit im Mittelpunkt wissenschaftlicher Arbeiten. In Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass circa ein Viertel aller Patienten mit hochgradiger AS an einer RV-Dysfunktion leiden und dies mit einer signifikant schlechteren Prognose im postprozeduralen Verlauf nach kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) assoziiert ist. Hierdurch rückte der RV immer weiter in den Fokus der Wissenschaft. Als Grundlage dieser Ergebnisse diente die initial erhobenen (prä-TAVI) RV-Funktion. Über mögliche Veränderungen der RV-Funktion und dessen Einfluss auf die postprozedurale Prognose nach TAVI ist wenig bekannt.

Ziel dieser Arbeit ist es Veränderungen der RV-Funktion nach TAVI zu identifizieren, Faktoren zu ermitteln, die mit diesen Veränderungen korrelieren und prüfen, ob dies Einfluss auf die postprozedurale Prognose hat.

Insgesamt wurden 188 Patienten mit hochgradiger AS in die Beobachtungsstudie eingeschlossen. Etwa die Hälfte aller Patienten mit initialer RV-Dysfunktion zeigte während der Nachsorgeuntersuchung post-TAVI eine Normalisierung der RV-Funktion. Dieses Kollektiv wies ähnlich hohe Überlebensraten wie Patienten mit gleichbleibend guter Rechtsherzfunktion auf. Eine persistierende RV-Dysfunktion war mit dem schlechtesten postprozeduralen Outcome assoziiert. Unabhängige Faktoren für eine neu auftretende oder fortbestehende RV-Dysfunktion waren Vorhofflimmern, LV-Ejektionsfraktion und Mitralklappeninsuffizienz \geq Grad 2 während des Follow-ups.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass in einem bestimmten Patientenkollektiv eine signifikante Veränderung der RV-Funktion nach TAVI auftritt und dies entscheidenden Einfluss auf die postprozedurale Mortalität nimmt. Parameter, welche mit diesen Veränderungen assoziiert waren konnten nicht identifiziert werden. Ziel weiterer Forschung sollte es sein diese Faktoren zu erforschen um hierdurch ein weiteres Patientenkollektiv zu identifizieren, welche am ehesten von einer TAVI profitieren werden.

Abstract

The impact of severe aortic stenosis on the left ventricle and its changes following TAVR procedure has been the objective of numerous studies. However, only recently the focus of the left ventricle has shifted towards a broader view of whole heart changes. Upon the latest studies, RV dysfunction has been described as a common feature of severe aortic stenosis and was found to be associated with poor outcome in patients following TAVR. Despite this fact, data regarding the potential of the TAVR on changes in RV function and its prognostic value on the post procedural outcome are still limited.

The objective of the present study was to investigate the pathophysiological influence of the aortic stenosis on the RV, to identify factors, that are associated with alterations in RV function, and to evaluate the prognostic impact of changes in RV function in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR.

A total of 188 patients undergoing TAVR, were enrolled into the present, open-label, observational study. Normalization of RV function occurred in approximately one half of the patients and was characterized by similarly beneficial 1-year survival rates than patients with normal RV function prior to TAVR. Patients with persistent RV dysfunction despite TAVR had a dismal prognosis. Logistic regression analysis revealed atrial fibrillation, baseline left ventricular ejection fraction and mitral regurgitation grade ≥ 2 at follow-up as independent predictors for new or persistent RV dysfunction.

Reassessment of RV function during follow-up should be included into clinical routine in patients following TAVR as changes in RV function have a major impact on clinical outcome.

2 Abkürzungsverzeichnis

AI:	Aortenklappeninsuffizienz
ANOVA:	Analysis of variance
AKE:	Offen-chirurgischer Aortenklappenersatz
AS:	Aortenklappenstenose
ASE:	American Society of Echocardiography
AV-Block:	Atrioventrikulärer Block
BVAD:	Biventrikuläres Unterstützungssystem
CABG:	Koronararterien-Bypass
CCr:	Kreatinin-Clearance
COPD:	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH:	Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
HR:	Hazard-Ratio
IQR:	Interquartilabstand
LA:	Linkes Atrium
LPa:	Lipoprotein A
LV:	Linker Ventrikel
LVAD:	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVEDD:	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD:	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MI:	Mitralklappeninsuffizienz
NYHA:	New York Heart Association
pAVK:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI:	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RA:	Rechtes Atrium
RV:	Rechter Ventrikel

SCr:	Serum-Clearance
TAE:	Thrombendarteriektomie
TAVI:	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TAPSE:	Tricuspid annular plane systolic excursion
TI:	Trikuspidalklappeninsuffizienz
Varc-2:	Valve Academic Research Consortium

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Studienpopulation	31
Tabelle 2: Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen Patienten mit guter RV-Funktion und RV-Dysfunktion prä-TAVI.....	33
Tabelle 3: Subgruppenanalyse der Baseline-Charakteristika	34
Tabelle 4: Subgruppenanalyse der Baseline-Echokardiographie-Parameter.....	35
Tabelle 5: Subgruppenanalyse der Echokardiographie-Follow-up-Parameter.....	36
Tabelle 6: Logistische Regressionsanalyse einer neu aufgetretenen bzw. persistierenden RV-Dysfunktion	38

4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Management der hochgradigen AS	19
Abbildung 2: Pathophysiologie der RV-Belastung durch die AS.....	21
Abbildung 3: Studiendesign	23
Abbildung 4: Edwards Sapien 3 Klappe.....	27
Abbildung 5: Medtronic Evolut R Klappe	28
Abbildung 6: Veränderungen der RV-Funktion post-TAVI	32
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse, Überleben nach TAVI	39
Abbildung 8: RV-Dysfunktion und deren Einfluss auf die Ein-Jahres-Mortalität jeglicher Genese nach TAVI (Fan et al., 2019).....	40
Abbildung 9: Einteilung der Krankheitsstadien der hochgradigen AS nach Généreux et al.....	42
Abbildung 10: Veränderung der TAPSE-Werte zwischen prä-TAVI und 1–3 Monate nach TAVI(Fan et al., 2019).....	43
Abbildung 11: Das Problem der Gesamtanalyse	44
Abbildung 12: Zeitpunkt der echokardiographischen Reevaluation der RV-Funktion nach TAVI.....	45
Abbildung 13: Interventrikuläre Abhängigkeit	47

5 Einleitung

Bei der Aortenklappenstenose (AS) handelt es sich um eine Widerstandserhöhung der Aortenklappe, die langfristig zu einer chronischen, progredienten Mehrbelastung des linken Ventrikels führt. Unbehandelt zeigt die AS einen progressiven und lebensbedrohlichen Verlauf. Ab dem Auftreten der ersten Symptome beträgt die mittlere Überlebensrate nach zwei Jahren 50 % und nach fünf Jahren nur noch 20 % (Ross & Braunwald, 1968). Lange Zeit existierte kein kurativer Therapieansatz. Erst im Jahr 1961 gelang es Albert Starr und Miles Edwards, den ersten offenen kardiochirurgischen Aortenklappenersatz an einem Menschen durchzuführen. Obwohl sich dieses Verfahren aufgrund der signifikant besseren Prognose gegenüber der symptomatischen medikamentösen Therapie rasch etablieren konnte, wurde es nur bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil angewendet. Älteren, fragileren Patienten blieb dieser Eingriff aufgrund des hohen perioperativen Risikos verwehrt.

Am 16. April 2002 gelang es dem französischen Kardiologen Alain Cribier, die erste kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI: *transcatheter aortic valve implantation*) erfolgreich durchzuführen. Dieser minimalinvasive Eingriff ermöglichte es, auch Patienten mit hohem Risikoprofil mittels Aortenklappenersatz zu versorgen. Vielversprechende Ergebnisse sorgten für eine schnelle Etablierung in diesem Kollektiv. Weitere Studien zeigten, dass ein gewisses Patientenkollektiv nicht von diesem Verfahren zu profitieren scheint. Als starke Prädiktoren für eine schlechte postprozedurale Prognose haben sich die Anatomie der Aortenklappe, die Öffnungskinetik, die postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz (Douglas et al., 2015; Nishimura et al., 2014; Vahanian et al., 2012), chronische Lungen- (Chopard et al., 2014; Dvir et al., 2014; Mok et al., 2013) bzw. Nierenerkrankungen (Holmes et al., 2015; Ludman et al., 2015; Saia et al., 2014) und allgemeiner Gebrechlichkeit (Arnold et al., 2015; Green et al., 2015; Puls et al., 2014) herausgestellt.

Ferner konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass circa ein Viertel aller Patienten mit hochgradiger AS an einer RV-Dysfunktion leiden und dies mit einer signifikant schlechteren Prognose nach TAVI assoziiert war (Fan et al., 2019). Dies rückte den RV immer weiter in den Fokus der Wissenschaft. Hierbei wurde besonders der Einfluss der präprozedural RV-Funktion auf die Prognose untersucht. Über die Veränderungen der RV nach TAVI und deren möglichen Einfluss auf die Prognose ist jedoch wenig bekannt. Die bisherigen Studien konnten diese Fragestellung aufgrund

kurzer Follow-up-Zeiträume (Asami et al., 2018; Cremer et al., 2018; Wilbring et al., 2014) und fehlender Subgruppenanalysen nicht beantworten (Forsberg et al., 2011; Grønlykke et al., 2016; Kempny et al., 2012; Puentes et al., 2012; Schwartz et al., 2017).

Ziel dieser Arbeit ist es mögliche Veränderungen der RV-Funktion nach TAVI zu identifizieren, Faktoren zu ermitteln, die mit diesen Veränderungen korrelieren und prüfen, ob dies Einfluss auf die postprozedurale Prognose nach TAVI nimmt. Hierzu wurde die RV-Funktion der Teilnehmer bei Aufnahme und zu den jeweiligen Nachsorgeuntersuchungen bestimmt und den 4 Gruppen (1. Gruppe: Erhaltene RV-Funktion, 2. Gruppe: Verschlechterung der RV-Funktion, 3. Gruppe: Verbesserung der RV-Funktion, 4. Gruppe: Unveränderte RV-Dysfunktion) zugeteilt und statistisch ausgewertet.

5.1 Epidemiologie der Aortenklappenstenose (AS)

Die AS stellt mit einer Prävalenz von 0,4 % in der Gesamtbevölkerung und 1,7 % in der Altersgruppe der über 65-Jährigen die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in der westlichen Welt dar (Lindman et al., 2016). Gleichzeitig ist die AS in Europa und Nordamerika das am häufigsten behandlungsbedürftige Klappenvitium (Baumgartner et al., 2017). Es besteht eine direkte Korrelation zwischen Alter und AS-Erkrankung (Bonow, 2011). Dies wird durch eine Aufteilung der Prävalenz nach Altersgruppen deutlich: In der Altersgruppe der 60- bis 74-Jährigen beträgt diese 1,7 % und bei über 75-jährigen Patienten bereits 3,4 % (Lindman et al., 2016). In der älter werdenden Bevölkerung stellt dies eine Herausforderung für die Versorgung und Finanzierung der AS dar. Bereits jetzt besteht ein Missverhältnis zwischen durchgeführten und erforderlichen Klappenersatztherapien, das sich in Zukunft weiter zuspitzen wird (Bonow, 2011).

5.2 Ätiologie der AS

Das Lebensalter und die bikuspidale Aortenklappe stellen mit circa 80 % die Hauptursachen für die Entstehung einer AS in den westlichen Ländern dar (Lindman et al., 2016). Weitere klinische Risikofaktoren überschneiden sich mit denen der Artherosklerose: männliches Geschlecht, Rauchen, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Adipositas, metabolisches Syndrom, Diabetes und erhöhtes

Lipoprotein A (LPa) (Stewart et al., 1997). Die rheumatisch erworbene AS spielt in den Ländern Europas und Nordamerikas eine untergeordnete Rolle.

5.2.1 senile AS

Die senile AS stellt in Deutschland die häufigste Form der AS dar. Ursache hierfür sind degenerative Prozesse mit kalkhaltigen Ablagerungen und Entzündungsvorgängen an der Aortenklappe (Lindman et al., 2016). Die Verkalkung beginnt üblicherweise an der Klappenbasis und breitet sich im weiteren Krankheitsverlauf in Richtung Klappenspitze aus (Camm et al., 2018). Die Kommissuren bleiben hiervon meist ausgespart. Dies führt aufgrund der verringerten Beweglichkeit der Klappen zu einer progredienten Einengung der Klappenöffnungsfläche.

5.2.2 bikuspide AS

Die bikuspide Aortenklappe ist mit einer Prävalenz von 1–2 % der häufigste kongenitale Herzfehler weltweit (Longobardo et al., 2016). Hierbei besteht die Aortenklappe aus zwei anstelle der üblichen drei Segeln. Die Ursache wird in einer unvollständigen Separation der Kommissuren innerhalb der embryonalen Entwicklung gesehen (Michelena et al., 2014). Dies führt zu einer erhöhten mechanischen Beanspruchung und einer verfrühten Degeneration der Klappe. Das Risiko, mit einer angeborenen bikuspiden Aortenklappe im Laufe des Lebens an einer AS zu erkranken, beträgt 50 % (Bossé et al., 2008).

5.2.3 rheumatische AS

Die rheumatische AS wird durch eine Infektion mit beta-hämolyisierenden Streptokokken verursacht. Aufgrund der weitgehend suffizienten Behandlung der Streptokokken durch Antibiotika ist diese Form in Deutschland selten geworden. In Entwicklungsländern bleibt sie weiterhin die häufigste Ursache für Herzerkrankungen bei Kindern (Lindman et al., 2016). Charakteristisch für die rheumatische AS ist die frühe Fusion und Fibrosierung der Kommissuren mit einer Retraktion und Verhärtung der Klappen (Popescu et al., 2009).

5.3 Pathophysiologie der AS

Die Öffnungsfläche der Aortenklappe beträgt bei einem gesunden Herzen zwischen 3 und 4 cm². Bei Patienten mit hochgradiger AS ist diese Klappenöffnungsfläche um

mehr als das Drei- bis Vierfache verkleinert. Um trotz des Ausflusswiderstandes ausreichend hohe Schlagvolumina zu generieren, sind sehr hohe systolische Drücke im LV erforderlich. Dies wird durch eine Hypertrophie des LV ermöglicht, wodurch der kardiale Output aufrecht und die Wandspannung gering gehalten wird (Lindman et al., 2016).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer reversiblen Vermehrung des Bindegewebes. Diese entsteht aus einer gesteigerten Kollagensynthese der Myofibroblasten mit dem Ziel, die myokardiale Struktur in der stressreichen Umgebung zu stabilisieren (Lorell & Carabello, 2000). Mikroskopisch lässt sich dieser Prozess als interstitielle Fibrose darstellen (Mewton et al., 2011). Bei Fortbestehen der AS sind die Koronararterien aufgrund der Hypertrophie und der ansteigenden Wandspannung im LV nicht mehr in der Lage, das Myokard adäquat zu versorgen. Dies führt zu einer chronischen Ischämie im Herzmuskel und zu einer irreversiblen Replacement-Fibrose, die sich vor allem in den subendokardialen Strukturen manifestiert (Rajappan et al., 2003).

Die Hypertrophie in Kombination mit einer ansteigenden Fibrose mündet schließlich in einer verringerten Compliance des LV und einer verzögerten, asynchronen sowie unvollständigen Relaxation der Myofibrillen. Beide Faktoren erschweren die Füllung des LV. Um dennoch die gleichen enddiastolischen Volumina zu erreichen, ist ein erhöhter Füllungsdruck erforderlich. Diesbezüglich wird von einer diastolischen Dysfunktion des Herzens gesprochen (Wachter et al., 2009; Weber et al., 1993). Bei Fortbestehen der AS kann sich aufgrund des LV-Remodeling eine Linksherzinsuffizienz entwickeln, die in der Regel mit dem Auftreten klinischer Symptome assoziiert ist (Lindman et al., 2016).

5.4 Diagnostik der AS

In der körperlichen Untersuchung stellt sich typischerweise ein Systolikum über dem zweiten Interkostalraum parasternal rechts mit Fortleitung in die Karotiden dar. Klinisch können sich Symptome wie Dyspnoe, Angina Pectoris, Synkopen und Schwindel zeigen. Ein Symptombeginn ist mit einer Fünf-Jahres-Mortalität von 50 % assoziiert (Frank et al., 1973; Murphy et al., 1981; Ross & Braunwald, 1968). Echokardiographisch ist auf pathologische Veränderungen der Klappenanatomie, den transvalvulären Blutfluss, die Druckverhältnisse über der Klappe und morphologische

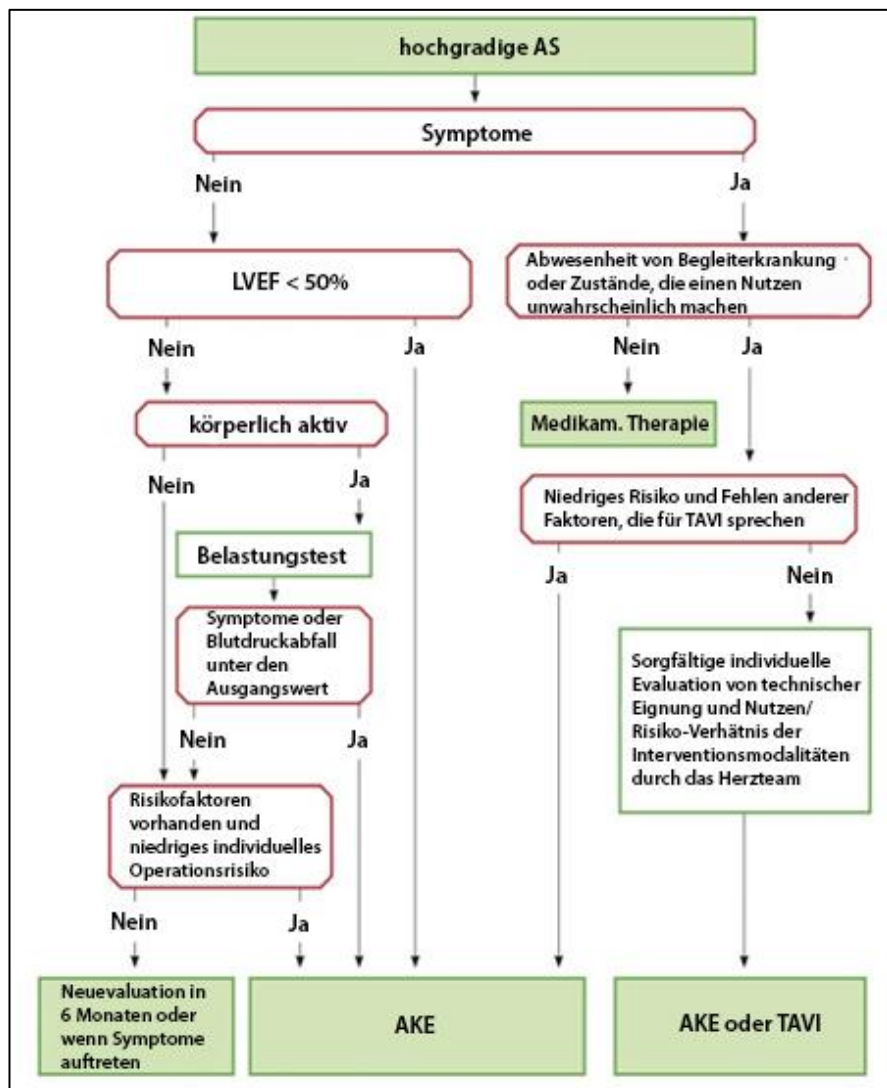
Veränderungen der LV-Geometrie als Folge der Nachlasterrhöhung zu achten (Falk et al., 2017). Für eine differenziertere Analyse der Druckverhältnisse ist ein Rechts- und Linksherzkatheter durchzuführen (Nishimura & Carabello, 2012).

5.5 Klappenersatztherapie

Sobald symptomatische und asymptomatische Patienten, mit entsprechendem Risikoprofil, die Kriterien für einen Klappenersatz erfüllen, sollte dieser baldmöglichst angestrebt werden. Der Klappenersatz kann entweder offen kardiochirurgisch oder minimalinvasiv erfolgen. Welches der beiden Verfahren zum Einsatz kommt, wird unter anderem auf Basis von Risikoscores, der Klinik des Patienten, anatomischer Bedingungen und des Interventionsumfangs des Herzens von einem Herz-Team individuell entschieden (Baumgartner et al., 2017).

Im folgenden Schaubild ist das Prozedere für Patienten mit hochgradiger AS nach den aktuellen ESC/EACTS-Leitlinien dargestellt (Falk et al., 2017) (Abbildung 1).

Abbildung 1: Management der hochgradigen AS



AS = Aortenklappenstenose; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; AKE = offen-chirurgischer Aortenklappenersatz; TAVI = kathetergestützter Aortenklappenersatz

5.5.1 kardiochirurgischer Klappenersatz

Beim kardiochirurgischen Klappenersatz wird die neue Aortenklappenprothese an der eröffneten Aorta eingesetzt. Hierzu ist eine mediane Sternotomie mit Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine erforderlich. Anschließend wird die Aorta eröffnet, die stenosierte Aortenklappe wird reseziert und die neue biologische bzw. mechanische Prothese wird eingesetzt. Die Ein-Jahres-Mortalität des kardiochirurgischen Eingriffes

bei Patienten unter 70 Jahren beträgt 1–3 %, bei über 70 Jahren wiederum 4–8 % (Brown et al., 2009; lung et al., 2003).

5.5.2 Der perkutane Klappenersatz

Beim perkutanen Klappenersatz wird die stenosierte Klappe über einen Katheter mithilfe eines Ballons dilatiert und anschließend wird die Prothese eingesetzt. Der Zugangsweg hat sich über die Zeit geändert und erweitert. So wurde anfangs die Klappe noch antegrad und transseptal über die V. femoralis eingesetzt. Aufgrund hoher Komplikationsraten wurde dieser Zugangsweg durch den retrograden Zugang über eine Arterie ersetzt (Hanzel et al., 2005; J. G. Webb et al., 2006). Seit 2006 gibt es zudem die Möglichkeit des transapikalen Zugangswegs, bei dem die Prothese mithilfe eines kleinen Schnitts im Brustkorb über die Herzspitze eingeführt wird. Dieser schließt ein weiteres Patientenkollektiv mit erschwerten anatomischen Bedingungen, beispielsweise Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), ein.

Die postprozedurale 30-Tages-Mortalität beträgt zwischen 5 und 15 % (Eltchaninoff et al., 2011; Leon et al., 2010; Rodes-Cabau et al., 2010), wobei aktuelle Studien mit der neuesten Klappengeneration eine 30-Tages-Mortalität von nur noch 1–2 % angeben (Herrmann et al., 2016; J. Webb et al., 2014).

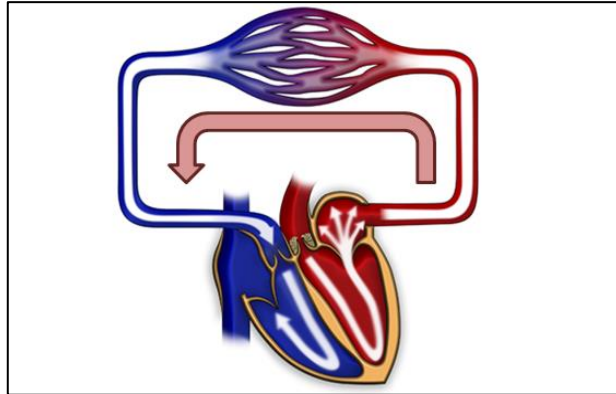
Der perkutane Klappenersatz weist bei Patienten mit mittlerem bis hohem Operationsrisiko eine Überlegenheit gegenüber dem chirurgischen Klappenersatz auf, solange ein transfemorale Zugang gewählt wurde (Baumgartner et al., 2017). Diese Erfolge führen zu einer stetigen Erweiterung des Anwendungsgebiets der TAVI und zu einer breiteren Zulassung, auch für Patienten mit niedrigeren Risikoprofilen (Lotus, n.d.; Yoon et al., 2017).

5.6 Der rechte Ventrikel (RV) im Rahmen der hochgradigen AS

Der rechte Ventrikel gewinnt im Rahmen der hochgradigen AS zunehmend an Bedeutung. Gründe hierfür sind zum einen die hohe Prävalenz der RV-Dysfunktion bei AS-Patienten von 27 % (Cavalcante et al., 2016; Galli et al., 2015; Koifman et al., 2017) und zum anderen die enge Korrelation der RV-Funktion mit der postprozeduralen Prognose. So zeigen Patienten mit RV-Dysfunktion eine signifikant höhere Jahresmortalität jeglicher Genese (Kammerlander et al., 2014; Lindman et al., 2015; Ren et al., 2018; Testa et al., 2016).

Als Hauptursache der RV-Dysfunktion im Zusammenhang mit der hochgradigen AS wird die Nachlasterrhöhung aufgrund einer fortgeschrittenen LV-Dysfunktion gesehen. Diese bedingt einen Rückstau des Blutes in den vorgeschalteten Lungenkreislauf mit Anstieg des pulmonalen Druckes (Konstam et al, 2018) (Abbildung 2).

Abbildung 2: Pathophysiologie der RV-Belastung durch die AS



Die fortgeschrittene LV-Dysfunktion infolge der Druckbelastung durch die hochgradige AS führt zu einem Vorwärtsversagen des LV. Dies projiziert sich auf den linken Vorhof und schließlich auf den vorgeschalteten Lungenkreislauf. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer pulmonalen Hypertonie, die zu einer Druck- und Volumenbelastung des RV führt. Der rote Pfeil demonstriert den Blutrückstau vom LV über den Lungenkreislauf in den RV.

Bei chronischer Belastung des RV kommt es zu einer Hypertrophie des Ventrikels. Eine nicht adäquate Behandlung dieser Belastung resultiert in einem Verlust an funktionellen Kardiomyozyten und Fibrose (Ryan et al., 2015). Des Weiteren sorgt die pulmonale Hypertonie für eine Verlängerung der isovolumetrischen Kontraktionsphase und einen verfrühten Schluss der Pulmonalklappe am Ende der Systole (Haddad et al., 2008). Beide Mechanismen führen zu einer Verkürzung der effektiven Auswurfzeit. Um dennoch ein entsprechendes Schlagvolumen zu fördern, sind hohe systolische Drücke erforderlich. Dies erhöht den myokardialen Stress. Das progressive Remodeling bewirkt eine reduzierte Compliance und einen Anstieg der RV-Füllungsdrücke. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Dilatation des Ventrikels, einer Abnahme der Kontraktilität und einer verringerten Auswurfleistung des RV (Graham et al., 2000).

Im Rahmen der hochgradigen AS hat sich die TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) als zuverlässiger Parameter für die Beurteilung der RV-Funktion bewährt (Galli et al., 2015; Miller et al., 2004; Schwartz et al., 2017; Wahl et al., 2011). Hierbei

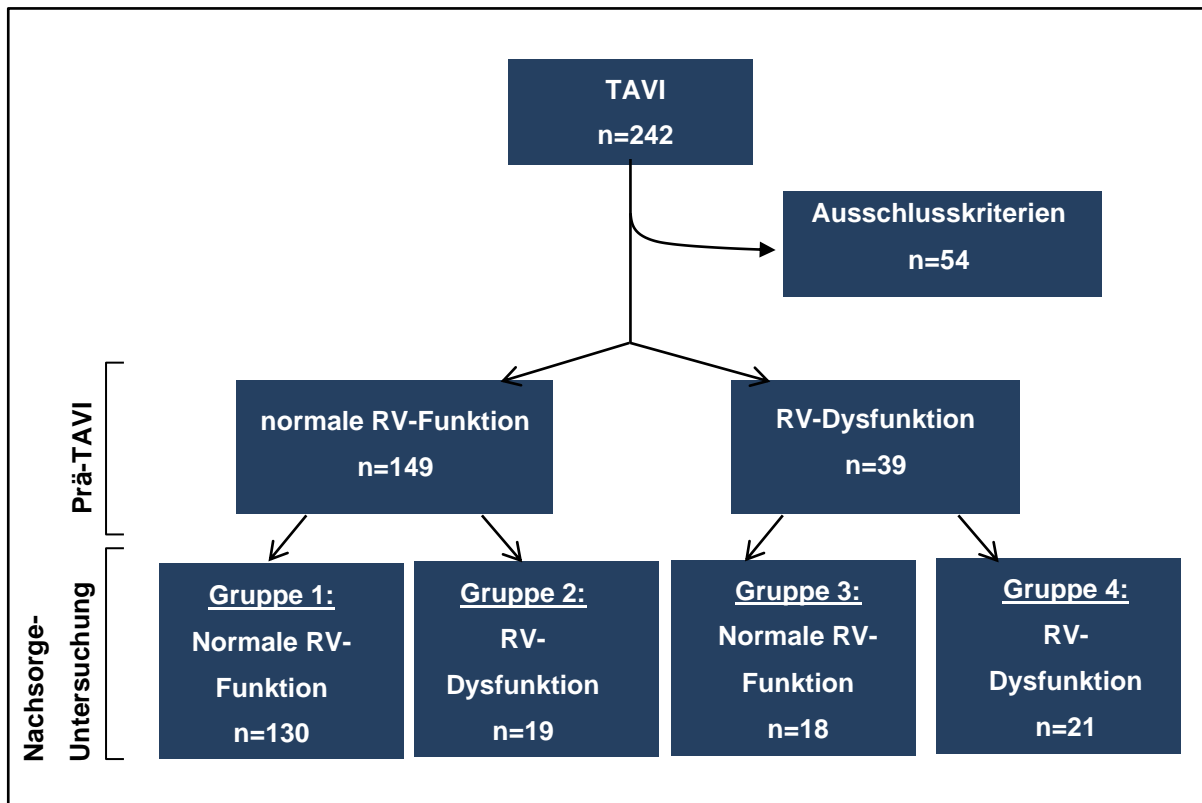
wird die apikobasale Verschiebung der Trikuspidalklappe während eines Herzzyklus bestimmt. Die Messung erfolgt mithilfe des M-Modes, wobei der Schallkopf direkt in Richtung des lateralen Trikuspidalrings positioniert wird und dessen Auslenkung gemessen wird. Neben einer leichten Durchführbarkeit und unkomplizierten Reproduzierbarkeit konnte in mehreren Studien der hohe prädiktive Wert der TAPSE in Bezug auf das postprozedurale Outcome nach TAVI nachgewiesen werden (Damy et al., 2013; Miller et al., 2004; Schwartz et al., 2017).

6 Material und Methoden

6.1 Population

Im Zeitraum von Januar 2015 bis September 2018 wurden insgesamt 242 Patienten mit einer TAVI in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Klinikums Rechts der Isar versorgt. Von diesen wurden 188 Patienten in die Studie aufgenommen. 54 Patienten wurden aufgrund von Tod zwischen Entlassung und Follow-up-Termin (16 Patienten), fehlenden Echodaten (26 Patienten) und Lost-to-Follow-up (12 Patienten) exkludiert (Abbildung 3). Die Studie wurde durch die Ethikkommission geprüft und zugelassen (315/16 S).

Abbildung 3: Studiendesign



Alle teilnehmenden Patienten präsentierten sich initial mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose. Die Indikation zur TAVI wurde in einem interdisziplinären Team bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen gestellt. Hierbei wurde jeder Patient in Bezug auf Anamnese, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten, bildgebende Verfahren, Labor, EKG und Risikoscores besprochen. Der Entschluss zur TAVI wurde unter Berücksichtigung dieser Faktoren einheitlich getroffen (Baumgartner et al., 2017; Nishimura et al, 2014).

Alle Patienteninformationen, Echo- und Follow-up-Daten wurden in eine interne Datenbank eingetragen. Einschlusskriterium war eine vom Patienten unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Auf spezifische Ausschlusskriterien wurde verzichtet. Das Studienprotokoll wurde entsprechend der ‚Guidelines of the Declaration of Helsinki‘ durchgeführt und von der Ethikkommission des Krankenhauses genehmigt.

6.2 Baseline-Daten

6.2.1 Anamnestiche Informationen

Mit allen Patienten wurde vor der TAVI-Implantation eine ausführliche Anamnese durchgeführt. Hierbei wurden neben den allgemeinen Patientendaten auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, AS-typische Symptome und relevante Komorbiditäten erhoben. Zusätzlich wurden der EuroSCORE I und II zur präoperativen Risikoeinschätzung berechnet. Dieser Wert wird bei AS-Patienten für die Abschätzung der 30-Tages bzw. Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI verwendet.

6.2.2 Echokardiographie (UKG)

Alle Patienten erhielten vor TAVI-Intervention eine Echokardiographie. Diese wurde entsprechend den aktuellen Leitlinien für AS-Patienten. Die Evaluation der AS beinhaltete unter anderem die Bestimmung des mittleren Druckgradienten, der Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, der Klappenöffnungsfläche, des Grads der Kalzifizierung und der LV-Funktion. Letztere wurde in Form der Ejektionsfraktion angegeben und mithilfe der Simpson-Methode berechnet.

Zur Beurteilung der RV-Funktion wurde die TAPSE erhoben. Sie beschreibt die longitudinale Exkursion der Klappenebene des RV während eines Herzzyklus und wird im Vier-Kammer-Blick bestimmt. Die RV-Dysfunktion wurde entsprechend den Kriterien der ASE (American Society of Echocardiography) ab einem TAPSE-Wert von ≤ 15 mm definiert.

Die Abschätzung des pulmonalarteriellen Druckes erfolgte durch Addition des zentralen Venendruckes mit dem systolischen Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof (RV/RA-Gradient). Der RV/RA-Gradient wurde mithilfe der maximal gemessenen Strömungsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe während der Systole berechnet.

Die Echokardiographie wurde vor TAVI und zu den entsprechenden Follow-up-Terminen durchgeführt. Patienten mit unvollständigen Echodaten wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Untersuchungen wurden von erfahrenen Kardiologen durchgeführt (P. B., J. L.).

6.2.3 Elektrokardiographie (EKG)

Jeder Patient erhielt ein präprozedurales Zwölf-Kanal-EKG. Bei der Auswertung wurde unter anderem auf Vorhofflimmern, Schenkel-/AV-Blöcke und Infarkt- oder Ischämiezeichen des Myokards geachtet.

6.2.4 Herzkatheter

Prä-TAVI erhielten die Patienten einen Linksherzkatheter, mit dem neben den Druckverhältnissen in Aorta und LV auch die Koronararterien beurteilt wurden. Interventionsbedürftige Koronarstenosen wurden direkt vor TAVI versorgt.

Zudem wurden der systolische, diastolische und mittlere Druck in der Aorta sowie der enddiastolische Druck im LV gemessen. Darüber hinaus erfolgte die Erhebung spezifischer AS-Parameter wie des maximalen, mittleren und Peak-to-Peak-Gradienten über der Aortenklappe.

6.2.5 Laborchemische Daten

Laborchemisch wurde bei jedem Patienten der Kreatininwert bestimmt. Mithilfe der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) ließ sich hieraus die Kreatinin-Clearance bzw. die glomeruläre Filtrationsrate berechnen:

$$C_{Cr} = \frac{(140 - \text{Alter}) * \text{Gewicht}}{72 * S_{Cr}} * (0,85 \text{ bei Frau})$$

- C_{Cr} = Kreatinin – Clearance
- S_{Cr} = Serum – Clearance

$$GFR = 186 * (S_{Cr})^{-1,154} * (A)^{-0,203} * (0,742 \text{ b. Frau}) * (1,21 \text{ b. schwarzer Hautfarbe})$$

- GFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
- S_{Cr} = Serum – Clearance
- A = Alter

Eine Einteilung der Nierenfunktion fand nach folgenden Kriterien statt:

- GFR: > 89 ml/min: normale Nierenfunktion

- GFR: 60–89 ml/min: milde Funktionseinschränkung
- GFR: 30–59 ml/min: moderate Funktionseinschränkung
- GFR: 15–30 ml/min: schwere Funktionseinschränkung
- GFR: < 15 ml/min: Niereninsuffizienz
- Dialyse

6.3 Prozedur

Alle TAVI-Eingriffe wurden in einem Hybrid-OP-Saal unter Vollnarkose oder Analgosedierung durchgeführt.

Vor Beginn des Eingriffes wurde mithilfe einer Computertomographie der geeignete Zugangsweg festgelegt. Aufgrund der Sicherheit und der minimalen Invasivität wurden hierfür standardmäßig die Leistengefäße (A. femoralis) ausgewählt. Erschienen diese aufgrund des Gefäßstatus oder Kinkings ungeeignet, stand alternativ der transapikale Zugangsweg zur Verfügung.

Bei den endovaskulären Verfahren wird die Arterie palpiert und mit einer Hohlnadel punktiert. Anschließend wird mithilfe der Seldinger-Technik eine Schleuse in das Gefäß gelegt. Die zusammengefaltete Klappe wird hierüber ins Gefäß eingeführt und über einen Führungsdraht in die gewünschte Position gebracht. Mittels Einschwemmschrittmacher, der im RV platziert wird, erfolgt eine Überstimulation des Myokards. Dies ermöglicht eine exakte Positionierung der Klappenprothese. Befindet sich diese an gewünschter Stelle, wird die TAVI anschließend expandiert und im umliegenden Kalk verankert. In einem letzten Schritt wird mithilfe angiographischer Durchleuchtung die korrekte Positionierung überprüft. Falls erforderlich, kann anhand eines Ballons nachdilatiert werden. Schließlich werden alle Drähte, Katheter und Schleusen entfernt und die Punktionsstelle wird mit einem Verschlusssystem abgedichtet.

Beim transapikalen Zugang wird beim narkotisierten Patienten zunächst über einen Leistenkatheter die Aortenwurzel mittels Kontrastmittel dargestellt. Danach wird über eine linksseitige anterolaterale Thorakotomie eine Schleuse in den LV eingeführt und die Aortenklappenprothese wird an der gewünschten Position entfaltet. Eine Herz-Lungen-Maschine wird bei diesem Verfahren nicht benötigt.

6.4 Klappentypen

In dieser Studie wurden bevorzugt die ballonexpandierende Edwards-Sapien-Klappe und die selbstexpandierende Medtronic-Evolut-R-Herzklappe verwendet.

6.4.1 Edwards Sapien 3

Die Herzklappe ‚Edwards Sapien 3‘ besitzt einen Edelstahlrahmen, in den die künstliche Herzklappe bestehend aus Rinderperikard eingespannt ist und über ein PET-Gerüst am Stent befestigt ist. Das Gerüst soll die Dichtigkeit erhöhen und das Risiko einer paravalvulären Leckage minimieren. Die Klappe ist sowohl transfemorale als auch transapikal implantierbar. Die TAVI wird auf das Delivery-System gefaltet und über die Arterie retrograd auf Aortenklappenebene vorgeschoben. Zur Entfaltung wird ein Ballon, der sich innerhalb des Stents befindet, dilatiert. Dadurch wird die TAVI an die native Klappe gedrückt und im umliegenden Kalk verankert. Die Sapien-3-Herzklappe kann für Aorten-Anulus-Durchmesser zwischen 16 und 27,7 mm angewendet werden.

Abbildung 4: Edwards Sapien 3 Klappe



© Edward Sapien

6.4.2 Medtronic Evolut R

Die Herzklappe ‚Medtronic Evolut R‘ besteht aus einer Nickel-Titan-Mischung, die als Nitinol bezeichnet wird. Das Besondere an diesem Metall ist eine Änderung der Materialeigenschaften in Abhängigkeit von der Temperatur. Bei kühleren Temperaturen ist es leicht verformbar und zwanzig bis dreißig Mal elastischer als andere Metalle. Diese Eigenschaft ermöglicht einen kompakten Transport der Klappe

durch das Gefäßsystem. Bei Körpertemperatur hingegen ‚härtet‘ Nitinol aus und erlangt einen festen Zustand, der eine angemessene Stabilität gewährleistet. Die Klappensegel sind aus Schweineperikard gefertigt.

Die Entfaltung der Klappe findet ohne Zuhilfenahme eines Ballons statt. Durch Rückzug der umhüllenden Kapsel um die Prothese nimmt das Gerüst seine vorgeformte Struktur an. Die Verankerung des Stents erfolgt durch den umliegenden Kalk.

Die Evolut-R-Herzklappe kann bei Aorten-Anulus-Durchmessern zwischen 17 und 29 mm implantiert werden.

Abbildung 5: Medtronic Evolut R Klappe



© Medtronic

6.5 Nachsorge

6.5.1 Follow-up

Das Follow-up wurde jeweils im ersten, dritten, sechsten und zwölften Monat nach TAVI durchgeführt. Die jeweiligen Zeitpunkte für die Nachsorgeuntersuchungen wurden gewählt, um den vollen Umfang des RV-Remodelings nach TAVI zu erfassen. Eine frühe postinterventionelle Echokardiographie wurde durchgeführt, um die hämodynamischen Veränderungen direkt nach Klappenersatz und deren Einfluss auf den RV zu ermitteln. Um die langfristigen Veränderungen der RV-Funktion zu erfassen, wurden zusätzlich ein zweiter Termin zwischen dem ersten und dem dritten

Monat post-TAVI und ein dritter Termin zwischen dem sechsten und dem zwölften Monat gewählt.

Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand von Veränderungen der RV-Funktion (TAPSE) zwischen Prä-TAVI- und Nachsorgetermin.

- Gruppe 1: Unveränderte normale RV-Funktion
- Gruppe 2: Neu aufgetretene RV-Dysfunktion post-TAVI
- Gruppe 3: Normalisierung der RV-Funktion post-TAVI
- Gruppe 4: Unveränderte RV-Dysfunktion

Zusätzlich wurden während der Nachsorgeuntersuchung eine laborchemische Diagnostik, eine Anamnese und die Kriterien des Valve Academic Research Consortium (VARC-2) erhoben. Die VARC-2-Kriterien beinhalten unter anderem Informationen über Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall, akutes Nierenversagen, Blutung, vaskuläre Komplikationen, Schrittmacher-/ICD-Implantationen, postprozedurale Rhythmusstörungen und die erfolgreiche Implantation der TAVI. Letztere ist definiert über eine anatomisch korrekte Positionierung der Klappenprothese, das Fehlen einer postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz und einen mittleren Druckgradienten < 20 mmHg bzw. eine maximale Strömungsgeschwindigkeit < 3 m/s post-TAVI. Mithilfe der VARC-2-Kriterien ist ein definierter Vergleich klinischer Studien möglich.

6.6 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde SPSS, Version 22 (SPSS, Chicago, IL, USA), verwendet. Alle p-Werte wurden als zweiseitige Tests berechnet. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< .05$ angenommen. Zur Darstellung von normalverteilten Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung, bei nicht normalverteilten Variablen der Median und die entsprechenden 25. bzw. 75. Perzentile verwendet. Kategoriale Variablen wurden in Form von absoluten Zahlen und Prozenten dargestellt.

Die statistische Auswertung zwischen den jeweiligen Gruppen erfolgte je nach Variablenskalierung mithilfe einer ANOVA, eines Kruskal-Wallis-Tests oder eines Chi²-Tests. Der T-Test bzw. Wilcoxon-Test wurde zur Berechnung von abhängigen Variablenpaaren verwendet. Das allgemeine Überleben der Patienten wurde mithilfe

der Kaplan-Meier-Kurve ermittelt, wobei der Vergleich der verschiedenen Überlebenskurven anhand des Log-Rank-Tests durchgeführt wurde. Eine Cox-Regressionsanalyse wurde zur Identifikation von unabhängigen Prädiktoren für die Gesamtmortalität verwendet.

7 Ergebnisse

7.1 Patientencharakteristika

Das mittlere Alter der 188 inkludierten Patienten betrug 81 (77–85) Jahre, wobei sich der weibliche Anteil auf 44 % (n = 82) belief. Insgesamt stellten sich 90 % (n = 170) mit arteriellem Hypertonus und 42 % (n = 79) mit Vorhofflimmern vor. Fast drei Viertel (72 %, n = 136) der untersuchten Patienten präsentierten sich mit einer manifesten koronaren Herzerkrankung, wobei 73 % (n = 99) bereits zuvor interventionell versorgt wurden. Der präoperativ ermittelte EuroSCORE II betrug im Mittel 5,1 % (IQR 3,0–9,2). Insgesamt 70 % (n = 131) der Patienten gaben bei Vorstellung eine symptomatische Dyspnoe im Sinne des Stadiums NYHA III nach der Klassifikation der New York Heart Association an (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Studienpopulation

	Anzahl [n]	Prozentanteil [%]
Alter [Jahren]	81 (77–85)	
Weiblich	82	42
Body-Mass-Index [kg/m ²]	26 (24–29)	
Arterielle Hypertonie	170	90
Dyslipidämie	44	23
Raucher	36	19
Diabetes Mellitus	50	27
Koronare Herzerkrankung	136	72
Vorheriger Herzinfarkt	34	18
Vorherige perkutane Koronarintervention	99	53
Vorheriger Koronararterien-Bypass	13	7
Vorhofflimmern	79	42
paroxysmal	30	16
permanent	49	26
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	37	20
Stenose der Karotiden > 50 %	15	8
COPD	30	16
Chronisches Nierenversagen	92	49
Schrittmacher	26	14
EuroSCORE II [%]	5,1 (3,0–9,2)	
NYHA ≥ III	131	70

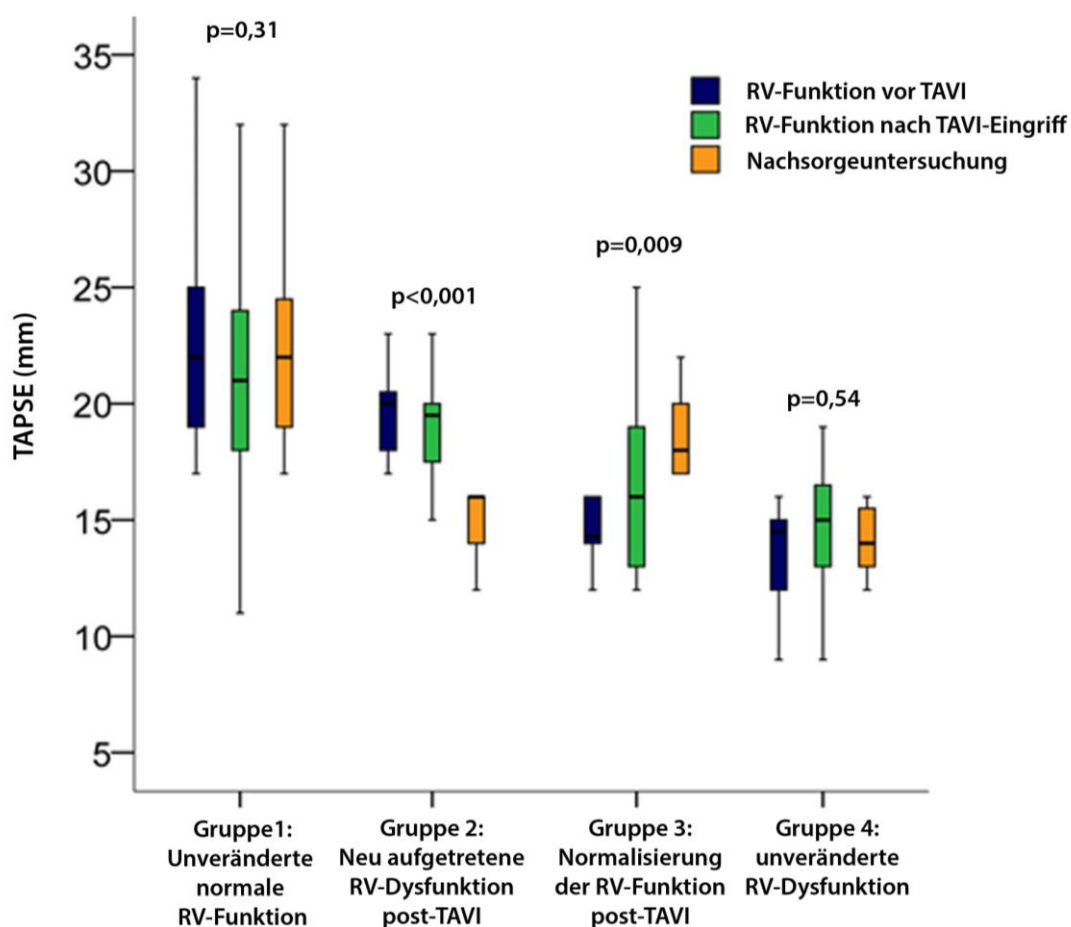
7.2 Gruppierung der Patienten anhand der RV-Funktion

Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in vier Subgruppen. Diese wurde entsprechend der initialen RV-Funktion und deren Veränderung im postprozeduralen Verlauf gewählt (siehe Abbildung 3). 149 der 188 untersuchten Patienten präsentierten sich initial mit erhaltener RV-Funktion (79 %). Von diesem Kollektiv zeigten 130 Patienten (87 %) eine unverändert gute RV-Funktion in den Nachfolgeuntersuchungen (Gruppe 1). 19 Patienten (13 %) entwickelten im Laufe des Follow-ups eine neue RV-Dysfunktion (Gruppe 2).

Im Gegensatz hierzu präsentierten sich 39 Patienten (21 %) initial mit einer RV-Dysfunktion. Bei 18 Patienten (46 %) konnte eine Normalisierung der RV-Funktion mit Anstieg der TAPSE-Werte > 15 mm nachgewiesen werden (Gruppe 3). Bei 21 der Patienten (54 %) blieb die RV-Dysfunktion bestehen (Gruppe 4) (Abbildung 2).

Signifikante Veränderungen der TAPSE-Werte in Gruppe 2 und 3 traten sowohl in einer frühen Phase während des postinterventionellen stationären Aufenthalts als auch in einer späten Phase zwischen Entlassung und Follow-up auf (Abbildung 4).

Abbildung 6: Veränderungen der RV-Funktion post-TAVI



Boxplot über die Veränderung der RV-Funktion zwischen Baseline und Follow-up. Signifikante Veränderungen der TAPSE-Werte in den Gruppen 2 und 3 entwickelten sich während der frühen postinterventionellen Hospitalisations-Phase und zu einem späteren Zeitpunkt zwischen Entlassung und Follow-up.

7.2.1 Baseline-Charakteristika normale RV-Funktion vs. RV-Dysfunktion

In Hinblick auf Alter, Geschlecht und Komorbidität konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Patienten mit initialer

RV-Dysfunktion zeigten jedoch signifikant höhere Raten an Vorhofflimmern ($p < 0,01$) und pulmonaler Hypertonie ($p < 0,01$). Der EuroScore-II-Wert war in diesem Kollektiv ebenfalls signifikant erhöht ($p < 0,0$) (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen Patienten mit guter RV-Funktion und RV-Dysfunktion prä-TAVI

	Normale RV-Funktion	RV-Dysfunktion	p-Wert
	(n = 149)	(n = 39)	
Alter [Jahren]	80 (63–87)	81 (75–87)	0,50
Weiblich	60 (40%)	22 (56 %)	0,10
Body-Mass-Index [kg/m ²]	26 (21–31)	26 (21–31)	0,81
Arterielle Hypertonie	136 (91 %)	34 (90%)	0,75
Dyslipidämie	34 (23 %)	10 (27 %)	0,67
Raucher	26 (17 %)	10 (26 %)	0,25
Diabetes Mellitus	40 (27 %)	10 (27 %)	1,00
Koronare Herzerkrankung	111 (75 %)	25 (66 %)	0,31
vorheriger Herzinfarkt	30 (21 %)	4 (10 %)	0,24
vorherige perkutane Koronarintervention	81 (54 %)	18 (47 %)	0,47
Vorhofflimmern	52 (35 %)	27 (71 %)	0,00
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	29 (20 %)	8 (22 %)	0,82
Stenose der Karotiden >50%	24 (16 %)	8 (22 %)	0,47
COPD	22 (15 %)	8 (22 %)	0,32
Pulmonale Hypertonie	30 (20 %)	19 (51 %)	0,00
Chronisches Nierenversagen	53 (36 %)	19 (51 %)	0,09
Schrittmacher	19 (13 %)	7 (18 %)	0,43
EuroSCORE II	4,8 (1,5–8,1)	7,1 (1,8–12,4)	0,00
NYHA ≥ III	102 (69 %)	29 (78 %)	0,32

7.2.2 Subgruppenanalyse der Baseline-Charakteristika

In den nachfolgenden Subgruppenanalysen wurden jeweils Gruppe 1 (unverändert gute RV-Funktion) mit Gruppe 2 (neu entwickelte RV-Dysfunktion) bzw. Gruppe 3 (Normalisierung der RV-Funktion) mit Gruppe 4 (persistierende RV-Dysfunktion) miteinander verglichen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Subgruppenanalyse der Baseline-Charakteristika

	Gruppe 1 (n = 130)	Gruppe 2 (n = 19)	Gruppe 3 (n = 18)	Gruppe 4 (n = 21)	G1 vs. G2 p-Wert	G3 vs. G4 p-Wert
Alter [Jahre]	81 (76–85)	82 (79–84)	82 (77–84)	81 (78–86)	0,75	0,79
Weiblich	52 (40 %)	8 (42 %)	13 (72 %)	9 (43 %)	0,86	0,07
Body-Mass-Index [kg/m²]	26 (24–29)	26 (24–28)	26 (24–30)	25 (23–27)	0,86	0,46
Arterielle Hypertonie	118 (91 %)	18 (95 %)	17 (94 %)	17 (81 %)	1,00	0,09
Dyslipidämie	30 (23 %)	4 (21%)	6 (33 %)	4 (19 %)	0,91	0,14
Raucher	24 (19 %)	2 (11 %)	2 (11 %)	8 (38 %)	0,53	0,10
Diabetes Mellitus	36 (28 %)	4 (21 %)	4 (22 %)	6 (29 %)	0,78	0,73
Koronare Herzerkrankung	98 (75 %)	13 (68 %)	8 (44 %)	17 (81 %)	0,58	0,05
vorheriger Herzinfarkt	26 (20 %)	4 (21 %)	1 (6 %)	3 (14 %)	1,00	0,61
vorherige PCI	71 (55 %)	10 (53 %)	5 (28 %)	13 (62 %)	0,87	0,03
Vorheriger CABG	8 (6 %)	2 (11 %)	0 (0)	3 (14 %)	0,62	0,15
Vorhofflimmern	40 (31 %)	12 (63 %)	11 (61 %)	16 (76 %)	0,01	0,31
paroxysmal	23 (18 %)	2 (11 %)	1 (6 %)	4 (19 %)	0,00	0,55
permanent	17 (13 %)	10 (53 %)	10 (56 %)	12 (57 %)	0,74	0,27
pAVK	25 (19 %)	4 (21 %)	3 (17 %)	5 (24 %)	0,77	0,86
Stenose der Karotiden >50%	13 (10 %)	0 (0 %)	1 (6 %)	1 (5 %)	1,00	0,45
COPD	18 (14 %)	4 (21 %)	5 (28 %)	4 (14 %)	0,49	0,57
Chronisches Nierenversagen	62 (49 %)	8 (44 %)	9 (53 %)	13 (62 %)	0,73	0,74
Pacemaker	16 (12 %)	3 (16 %)	3 (17 %)	4 (19 %)	0,71	0,55
EuroSCORE II	4,9 (2,8–9,5)	4,1 (2,9–5,7)	4,8 (3,7–8,7)	7,9 (3,9–11,0)	0,30	0,35
NYHA ≥ III	88 (68 %)	14 (74 %)	14 (78 %)	15 (71 %)	0,60	0,73

Bei der echokardiographischen Auswertung der Gruppe 1 und Gruppe 2 konnten in Hinblick auf AS-spezifische Parameter wie LV-Funktion, Klappenöffnungsfläche und mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe in beiden Subpopulationen nur Tendenzen, jedoch keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Patienten der Gruppe 1 zeigten im Vergleich zur Gruppe 2 tendenziell höhere Raten an Trikuspidalklappeninsuffizienzen \geq Grad 2. Vorhofflimmern trat in Gruppe 1 signifikant häufiger auf als in Gruppe 2 ($p = 0,006$) (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Subgruppenanalyse der Baseline-Echokardiographie-Parameter

	Gruppe 1 (n = 130)	Gruppe 2 (n = 19)	Gruppe 3 (n = 18)	Gruppe 4 (n = 21)	G1 vs. G2 p-Wert	G3 vs. G4 p-Wert
LV-EF (%)	60 (50–60)	51 (50–60)	50 (34–60)	43 (35–50)	0,28	0,44
LVEDD (mm)	47 (40 – 52)	43 (37–50)	48 (43–53)	45 (41–51)	0,14	0,20
LVESD (mm)	31 (27 – 37)	29 (23–33)	33 (29–42)	36 (30–45)	0,08	0,70
LV-Masse- Index	127 (104 – 155)	124 (97–139)	136 (115–158)	131 (104–155)	0,64	0,27
Relative Wanddicke	0,52 (0,44–0,63)	0,59 (0,48–0,78)	0,49 (0,43–0,58)	0,53 (0,44–0,58)	0,11	0,84
Aortenklappen- öffnungsfläche	0,8 (0,7–0,9)	0,8 (0,7–0,9)	0,8 (0,7–0,9)	0,8 (0,7–0,9)	0,75	0,69
Mittlerer Druckgradient	38 (26–46)	31 (21–39)	23 (20–30)	20 (15–32)	0,12	0,35
LA (mm)	44 (36–51)	46 (36–56)	43 (34–52)	47 (41–53)	0,36	0,22
TAPSE (mm)	22 (19–26)	20 (17–23)	14 (13–16)	14 (11–16)	0,01	0,17
RV/RA- Gradient (mmHg)	34 (30–44)	38 (33–50)	40 (38–55)	41 (31–55)	0,42	0,87
MI \geq Grad II	14 (11 %)	3 (16 %)	7 (39 %)	3 (14 %)	0,46	0,14
TI \geq Grad II	5 (4 %)	3 (16 %)	6 (33 %)	2 (10 %)	0,07	0,11

Bei der Subgruppenanalyse von Gruppe 3 und Gruppe 4 konnten echokardiographisch keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Sowohl die Funktion (LVEF) als auch die Dimensionen des LV (LVESD, LVEDD, LV-Masse-Index) und AS-spezifische Parameter wie Aortenklappenöffnungsfläche und mittlerer Druckgradient konnten das Signifikanzniveau nicht erreichen. Mitralklappen- bzw. Trikuspidalklappeninsuffizienzen \geq Grad 2 und der RV/RA-Gradient zeigten ebenfalls ähnliche Werte in der präoperativen Echokardiographie. Patienten der Gruppe 3 präsentierten sich jedoch bei initialer Vorstellung mit signifikant niedrigeren Raten an koronarer Herzkrankheit und perkutanen Koronarinterventionen ($p = 0,05$; $p = 0,03$) (vgl. Tabelle 4).

7.2.3 Subgruppenanalyse der Echokardiographie – Follow-up-Parameter

In der Nachuntersuchung wiesen Patienten der Gruppe 1 im Vergleich zu jenen der Gruppe 2 signifikant höhere Ejektionsfraktionen ($p = 0,02$) und erniedrigte Raten an Mitralklappen- ($p < 0,01$) bzw. Trikuspidalklappeninsuffizienzen \geq Grad 2 ($p < 0,01$) auf. Die LV-Funktion in Gruppe 1 zeigte sich in den Nachsorgeuntersuchungen relativ konstant zum Ausgangswert (LVEF *change* = 0 [0–1]), wohingegen in Gruppe 2 eine Verschlechterung der LV-Funktion zu beobachten war (LV-EF *change* = –2 [–5–0]). Die echokardiographische Auswertung von Gruppe 3 und Gruppe 4 zeigte keine signifikanten Unterschiede im Follow-up (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Subgruppenanalyse der Echokardiographie-Follow-up-Parameter

	Gruppe 1 (n = 130)	Gruppe 2 (n = 19)	Gruppe 3 (n = 18)	Gruppe 4 (n = 21)	G1 vs. G2 p-Wert	G3 vs. G4 p-Wert
LV-EF (%)	60 (55–65)	50 (45–55)	60 (50–65)	45 (40–55)	0,02	0,20
Veränderung der LV-EF (%)	0 (0–1)	–2 (–5–0)	3 (0–10)	0 (–8–10)	0,06	0,69
p-Wert	0,69	0,21	0,04	0,58		
LVEDD (mm)	46 (40–51)	45 (40–50)	46 (41–52)	48 (42–53)	0,33	0,70
Veränderung der LVEDD (mm)	–1 (–6–3)	1 (–7–6)	–4 (–7–1)	2 (–4–7)	0,77	0,07
p-Wert	0,45	0,98	0,13	0,14		

LVESD (mm)	30 (28–35)	30 (28–33)	33 (29–37)	36 (32–39)	0,74	0,34
Veränderung der LVESD (mm)	-1 (-5–3)	2 (-1–7)	1 (-3–4)	-2 (-7–4)	0,09	0,39
p-Wert	0,14	0,46	0,48	0,68		
LV-Masse-Index	114 (93–135)	104 (92–130)	115 (94–153)	113 (103–127)	0,70	0,86
Veränderung des LV-Masse-Index	-10 (-31–6)	-4 (-19–8)	-10 (-29– -1)	-4 (-20–20)	0,75	0,38
p-Wert	0,01	0,27	0,28	0,80		
Relative Wanddicke	0,51 (0,43–0,60)	0,49 (0,48–0,56)	0,51 (0,42–0,61)	0,44 (0,40–0,53)	0,88	0,37
Veränderung relativen Wanddicke	-0,01 (-0,13–0,06)	-0,10 (-0,29–0,00)	0,03 (-0,09–0,10)	-0,08 (-0,14–0,02)	0,13	0,05
p-Wert	0,46	0,12	0,78	0,29		
LA (mm)	44 (36–52)	47 (37–57)	47 (35–59)	48 (35–61)	0,26	0,91
Veränderung der LA (mm)	0,83 (-8–9)	-1,25 (-12–10)	2,17 (-10–14)	0,24 (-13–14)	0,46	0,71
p-Wert	0,36	0,72	0,56	0,95		
TAPSE (mm)	22 (18–26)	15 (13–16)	19 (17–22)	14 (12–16)	0,00	0,00
Veränderung der TAPSE (mm)	-0,29 (-4,1–3,5)	-5,32 (2,6–8,1)	4,67 (1,9–7,4)	0,48 (-2,3–3,2)		
p-Wert	0,38	0,00	0,00	0,44		
RV-RA Gradient (mmHg)	31 (26–41)	33 (22–41)	39 (27–49)	40 (34–47)	0,93	0,80
Veränderung des RV-RA Gradient (mmHg)	0 (-11–11)	1 (-9–6)	-4 (-11–8)	-6 (-15–5)	0,96	0,63
p-Wert	0,98	0,54	0,82	0,68		
AI ≥ Grad II	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (6 %)	0 (0 %)	–	0,27
MI ≥ Grad II	9 (7 %)	7 (37 %)	4 (22 %)	7 (33 %)	0,00	0,50
TI ≥ Grad II	9 (7 %)	7 (37 %)	7 (39 %)	8 (38 %)	0,00	1,00

Die logistische Regressionsanalyse ergab eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (pro %; Odds-Ratio [OR] 0,93 [0,89–0,98]; $p = 0,002$), Vorhofflimmern (OR 3,20 [1,17–8,74]; $p = 0,02$) und eine Mitralklappeninsuffizienz ≥ 2 (OR 3,95 [1,27–12,33]; $p = 0,02$) als unabhängige Prädiktoren für eine persistierende oder neu auftretende RV-Dysfunktion (vgl. Tabelle 6).

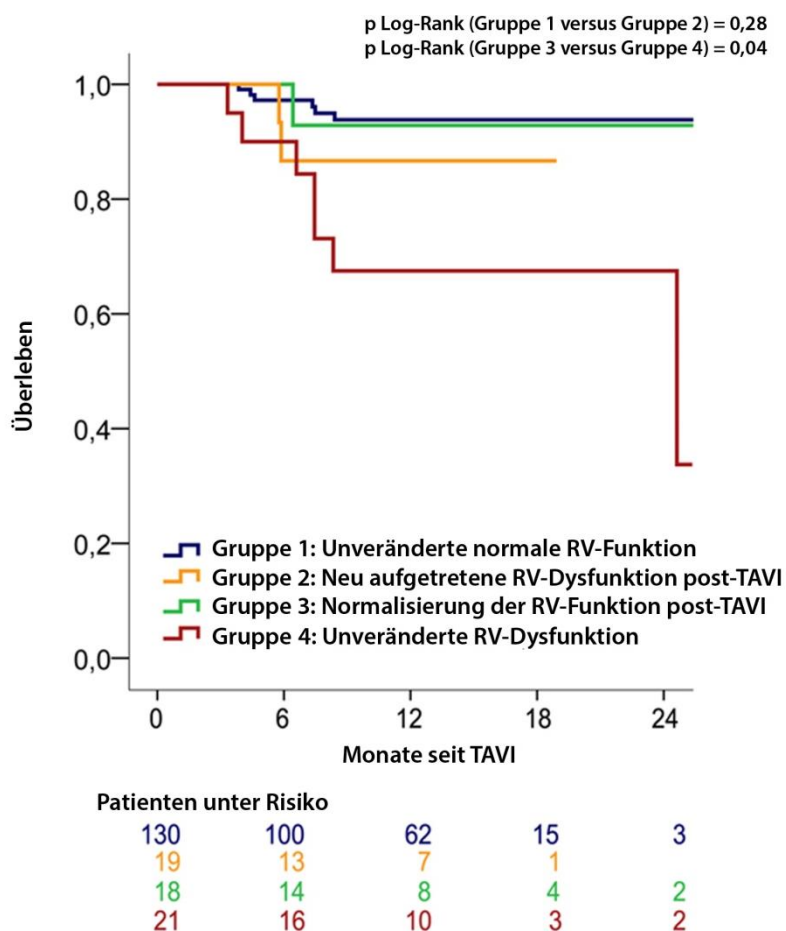
Tabelle 6: Logistische Regressionsanalyse einer neu aufgetretenen bzw. persistierenden RV-Dysfunktion

	Univariat		Schrittweise multivariat	
	Hazard-Ratio (95 % KI)	p-Wert	Hazard-Ratio (95 % KI)	p-Wert
Vorhofflimmern	4,43 (2,08–9,46)	< 0,001	3,20 (1,17–8,74)	0,02
LV-EF (pro %)	0,95 (0,92–0,98)	0,002	0,93 (0,89–0,98)	0,002
MI \geqII während Follow-up	5,59 (2,36–13,26)	< 0,001	3,95 (1,27–12,33)	0,02
TI \geqII während Follow-up	4,80 (2,11–10,95)	< 0,001		
Veränderung der relativen Wanddicke	0,05 (2,11–10,95)	0,03		

7.3 Klinische Prognose

Patienten mit guter RV-Funktion (Gruppe 1) bzw. Patienten, die während des Follow-ups eine Normalisierung der RV-Funktion (Gruppe 3) entwickelten, zeigten in der Kaplan-Meier-Kurve ähnlich hohe Überlebensraten innerhalb des Follow-up-Zeitraums. Patienten mit einer neu entwickelten (Gruppe 2) RV-Dysfunktion präsentierten sich mit geringfügig schlechteren Ergebnissen. Das Patientenkollektiv mit konstanter RV-Dysfunktion (Gruppe 4) hingegen zeigte einen deutlichen Abfall der Überlebensrate. Diese Ergebnisse konnten im Log-Rank-Test bestätigt werden. Zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Gruppe 4 hingegen zeigte im Vergleich zu Gruppe 3 eine signifikant erniedrigte Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,04$) (siehe Abbildung 5).

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse, Überleben nach TAVI



Patienten mit Normalisierung der RV-Funktion im postinterventionellen Verlauf (Gruppe 3) präsentierten ähnlich hohe Überlebensraten wie diejenigen mit gleichbleibend guter RV-Funktion (Gruppe 1). Eine persistierende RV-Funktion ist mit dem schlechtesten Überleben assoziiert (Gruppe 4).

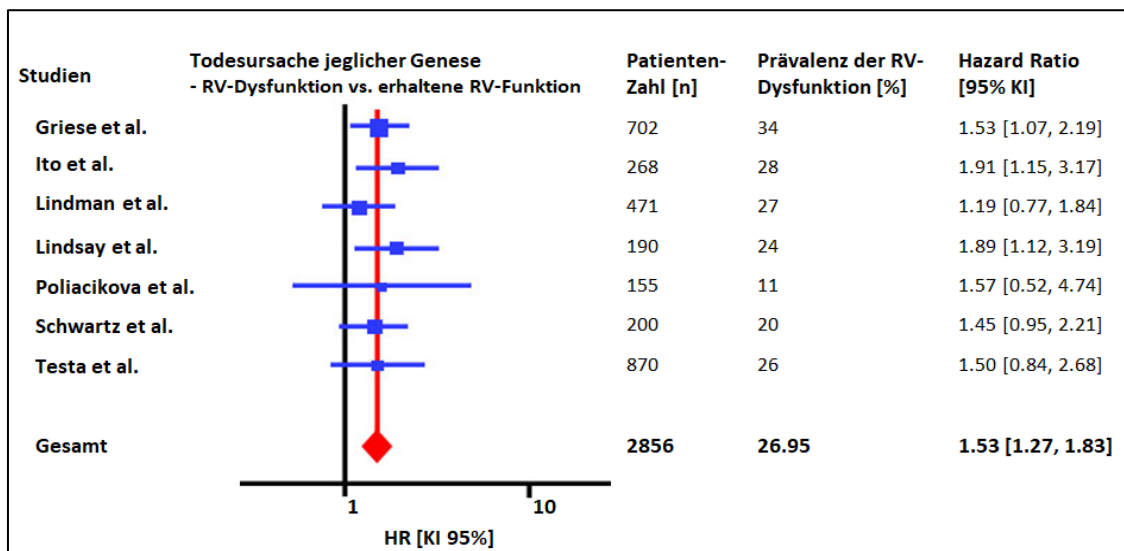
8 Diskussion

8.1 Bedeutung der RV-Funktion bei Patienten mit hochgradiger AS

Die hochgradige AS ist in Europa und Nordamerika das am häufigsten behandlungsbedürftige Klappenvitium (Baumgartner et al., 2017). Mit dem Auftreten von Symptomen wie Dyspnoe, Angina Pectoris, Synkopen oder Schwindel steigt die Fünf-Jahres-Mortalität auf 50 % an (Frank et al., 1973; Murphy et al., 1981; Ross &

Braunwald, 1968). Die Symptome sind meist Ausdruck einer geschwächten LV-Funktion, sodass die Erforschung des LV lange Zeit im Mittelpunkt wissenschaftlicher Arbeiten stand. Dies änderte sich unter anderem durch die Erkenntnisse von Fan et al. Die Autoren konnten zeigen, dass durchschnittlich 26,95 % der AS-Patienten vor TAVI an einer RV-Dysfunktion leiden und diese eine signifikant schlechtere Prognose in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität jeglicher Genese aufweisen (Hazard-Ratio [95 % KI]: 1,53 [1,27, 1,83]; siehe Abbildung 6) (Fan et al., 2019). Diese Erkenntnisse haben die Sichtweise über die Erkrankung der hochgradigen AS erweitert. So wird nicht mehr von einer isolierten Belastung des LV, sondern des gesamten Herzens ausgegangen. Der RV gewinnt im Rahmen der AS somit zunehmend an Bedeutung.

Abbildung 8: RV-Dysfunktion und deren Einfluss auf die Ein-Jahres-Mortalität jeglicher Genese nach TAVI (Fan et al., 2019)



In der Abbildung ist der Hazard-Ratio der Todesursache jeglicher Genese von Patienten mit RV-Dysfunktion im Vergleich zu Patienten mit erhaltener RV-Funktion prä-TAVI dargestellt. In der Tabelle sind zudem die Prävalenzen der RV-Dysfunktion aufgelistet.

Ein Großteil der Studien, die den Einfluss der RV-Funktion auf das postprozedurale Ergebnis nach TAVI untersuchen, beschränkt sich nahezu ausschließlich auf die Evaluation der RV-Funktion vor dem interventionellen Klappenersatz und lässt die Entwicklung der RV-Funktion nach TAVI außer Acht. Eine mögliche Veränderung der RV-Funktion und deren Einfluss auf die Prognose werden hierdurch vollständig vernachlässigt.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass insgesamt 20 % (Gruppe 2 und 3) der untersuchten Patienten eine signifikante Veränderung der RV-Funktion nach TAVI in einem Follow-up-Zeitraum von einem Jahr entwickeln. Diese Veränderungen waren zudem eng mit der Prognose post-TAVI assoziiert. So zeigten beispielsweise Patienten, die im postprozeduralen Verlauf eine Normalisierung der RV-Funktion erfuhren (Gruppe 3), ähnliche Überlebensraten wie Patienten mit unverändert guter RV-Funktion (Gruppe 1).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die alleinige Bestimmung der initialen RV-Funktion nicht ausreicht, um eine suffiziente Prognose abzugeben. Hierzu sind die dynamischen Veränderungen der RV-Funktion (Abbildung 6) und dessen Einfluss auf die Prognose (Abbildung 7) zu groß.

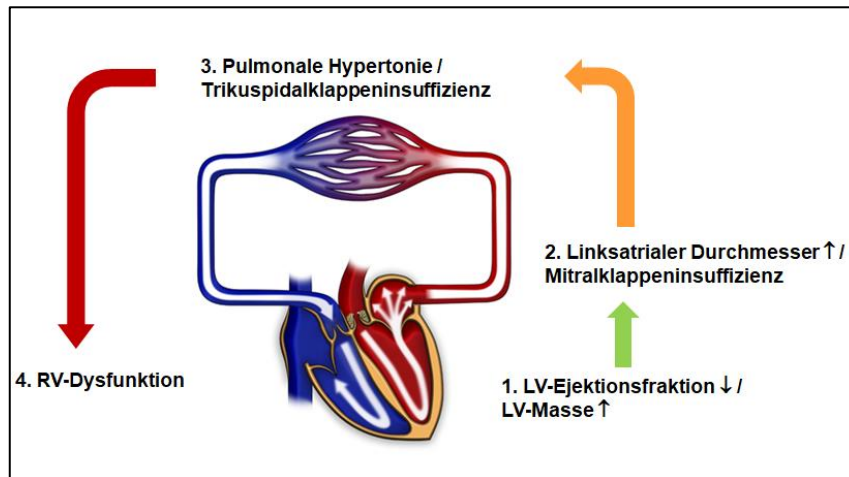
8.2 Einfluss der hochgradigen AS auf den RV

In Anbetracht der Bedeutung des RV im Rahmen der AS stellt sich die Frage, über welchen Mechanismus eine vorwiegend isolierte Druckbelastung des linken Ventrikels Einfluss auf den RV nimmt. Der in der Literatur beschriebene Mechanismus erklärt sich daraus, dass das progressive Remodeling des LV infolge des erhöhten Ausflusswiderstandes durch die AS zu einem Abfall der LV-Auswurfleistung (LV-EF) und einem Anstieg des enddiastolischen Druckes führt. Dies bewirkt eine Dilatation des linken Vorhofs und führt zu einer Volumen- und Druckbelastung im vorgeschalteten Lungenkreislauf, was eine Verschlechterung der RV-Funktion zur Folge hat (Gerges et al., 2017; Guazzi et al., 2011; Lindman et al., 2015) (Abbildung 4).

Généreux et al. veröffentlichten im Jahr 2017 eine Studie bezüglich des beschriebenen Pathomechanismus. Die Autoren teilten das Patientenkollektiv der PARTNER-2A- (n = 1114) und PARTNER-2B-Studie (n = 547) entsprechend den oben beschriebenen pathophysiologischen Vorgängen in vier Gruppen ein: keine kardiale Schädigung (0), Anstieg der LV-Masse bzw. Abfall der LV-EF (1), linksatriale Dilatation bzw. Mitralklappeninsuffizienz \geq mittelgradig (2), pulmonale Hypertonie bzw. Trikuspidalklappeninsuffizienz \geq mittelgradig (3) und RV-Dysfunktion (4) (Généreux et al., 2017a) (vgl. Abbildung 9).

Die Autoren konnten zeigen, dass jedes Erreichen des nächsten Stadiums ein Anstieg des Ein-Jahres-Mortalitätsrisikos um 45 % bedeutet (Généreux et al., 2017b). Die RV-Dysfunktion stellt in dieser Studie das Endstadium der hochgradigen AS dar.

Abbildung 9: Einteilung der Krankheitsstadien der hochgradigen AS nach Généreux et al.



Généreux et al. teilten das Patientenkollektiv der PARTNER-2A- und PARTNER-2B-Studie entsprechend dem stufenweisen Krankheitsprozess der hochgradigen AS in vier Gruppen ein. Die RV-Dysfunktion stellte das Endstadium der hochgradigen AS dar. Jedes Erreichen der nächsthöheren Stufe war mit einem Anstieg der Ein-Jahres-Mortalität um 45 % assoziiert.

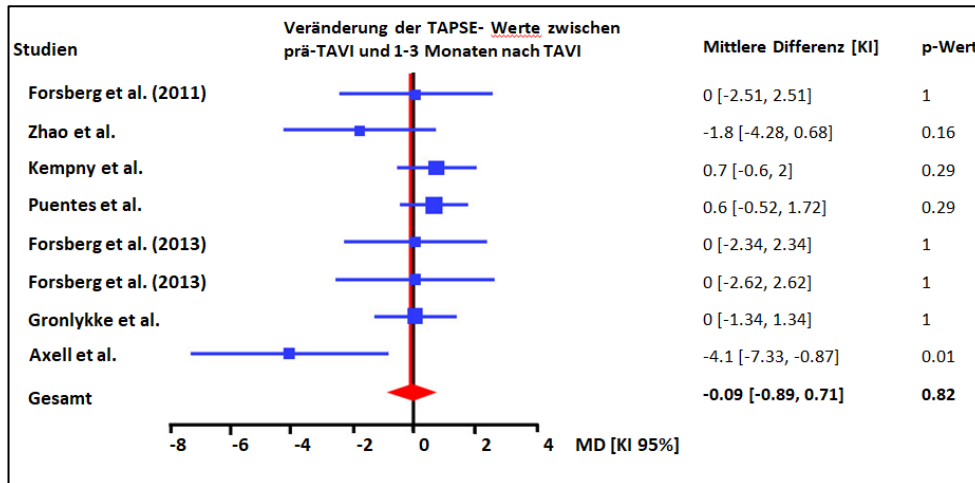
In Hinblick auf diese Erkenntnisse zeigten Patienten mit RV-Dysfunktion in der vorliegenden Studie tatsächlich eine signifikant geringere LV-EF ($p < 0,001$), höhere Raten an Mitralklappen- bzw. Trikuspidalklappeninsuffizienzen \geq Grad 2 ($p = 0,04$; $p = 0,01$) sowie eine signifikant höhere Prävalenz pulmonaler Hypertonie ($p < 0,001$).

8.3 Einfluss der TAVI auf den RV

Die TAVI führt zu einer Druckentlastung des LV mit Reduktion der systolischen LV-Wandspannung und Abnahme des Sauerstoffbedarfs des LV. Diese Veränderungen sorgen für eine Verbesserung der LV-Auswurfleistung und eine Reduktion des Blutrückstaus in den Lungenkreislauf, woraus eine deutliche Vor- und Nachlastreduktion des RV resultiert. Inwieweit diese Veränderungen zu einer Regeneration des RV führen, ist im Rahmen der hochgradigen AS jedoch wenig erforscht. Dies hat folgende Gründe: Zum einen geht ein Großteil der Studien davon aus, dass es zu keiner Veränderung der RV-Funktion im postprozeduralen Verlauf

nach TAVI kommt. Ren et al. veröffentlichten hierzu eine Metaanalyse mit insgesamt 1709 Patienten (Ren et al., 2018). Das Ergebnis zeigte bei der Mehrzahl der Studien keine signifikanten Unterschiede der TAPSE-Werte (vgl. Abbildung 8).

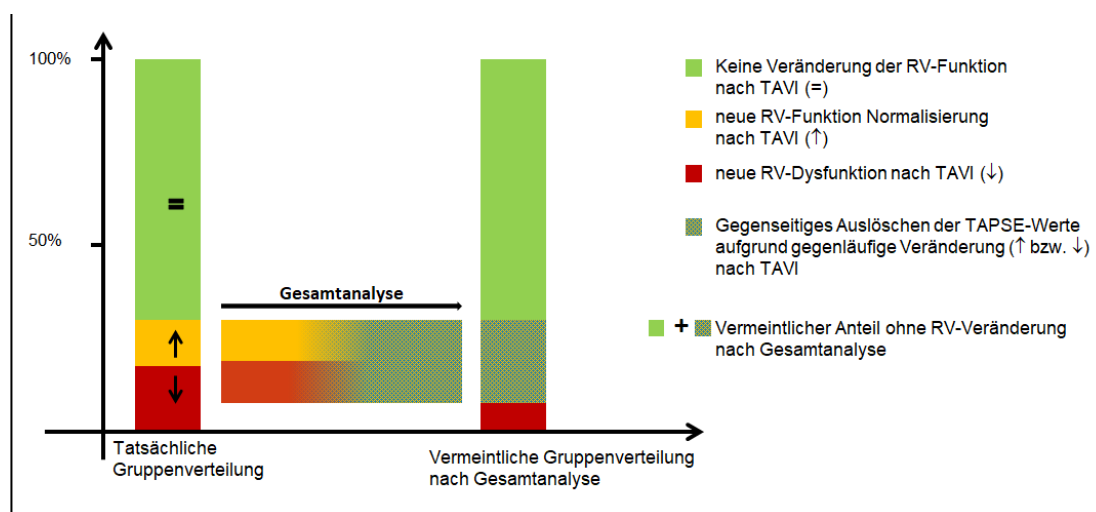
Abbildung 10: Veränderung der TAPSE-Werte zwischen prä-TAVI und 1–3 Monate nach TAVI (Fan et al., 2019)



In der Abbildung sind die Veränderungen der TAPSE-Werte zwischen prä-TAVI und ein bis drei Monaten nach TAVI aufgeführt. In sieben von acht Studien konnte kein signifikanter Unterschied der TAPSE-Werte festgestellt werden.

Der Grund für diese, von den Erkenntnissen dieser Studie abweichenden Ergebnisse liegt darin, dass nur ein relativ geringer Anteil der Patienten post-TAVI eine Veränderung der RV-Funktion erfährt. Durch eine Analyse des gesamten Patientenkollektivs wird dieser Anteil aufgrund der gegenläufigen Veränderungen der TAPSE-Werte weiter verkleinert (siehe Abbildung 11). In der abschließenden Analyse reicht dieser kleine Anteil nicht aus, um einen signifikanten Unterschied herauszuarbeiten.

Abbildung 11: Das Problem der Gesamtanalyse



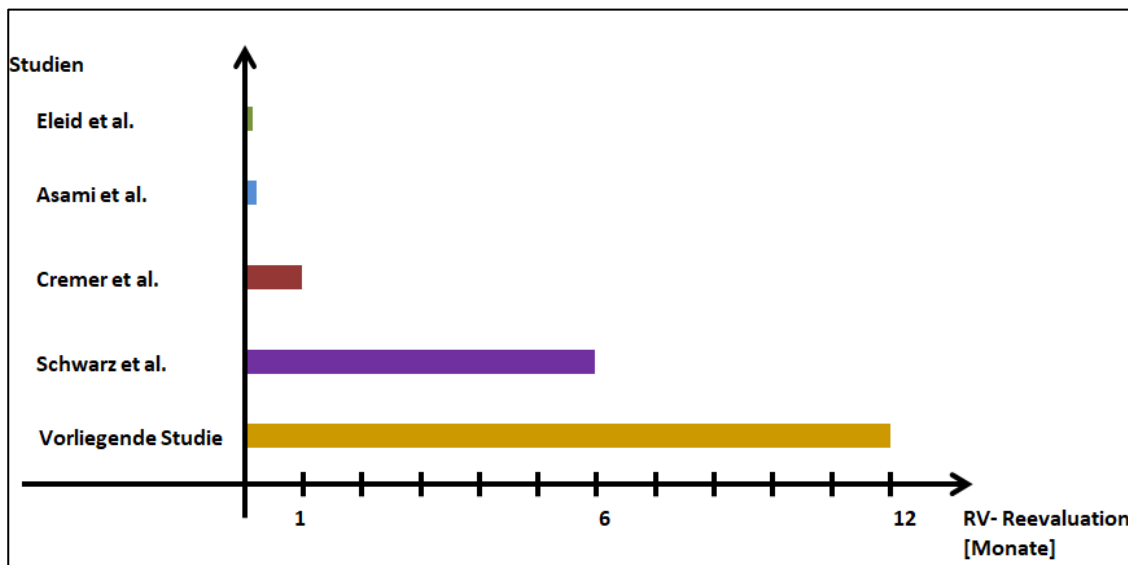
In der Abbildung ist der Anteil der Patienten dargestellt, die eine Verbesserung, Verschlechterung oder gleichbleibende RV-Funktion nach TAVI aufwiesen. Der Anteil an Patienten mit einer Veränderung der RV-Funktion im postprozeduralen Verlauf ist gering. In einer Gesamtanalyse wird dieser Teil durch die gegenseitige Veränderung der TAPSE-Werte weiter reduziert. Dies ist der Grund, dass in der Mehrzahl der Studien keine signifikanten Veränderungen der RV-Funktion im postprozeduralen Verlauf nachgewiesen werden konnten.

Auch in der vorliegenden Studie war es nicht möglich, signifikante Änderungen der TAPSE-Werte bezogen auf das komplette Patientenkollektiv nachzuweisen ($p = 0,43$). Erst durch eine entsprechende Subgruppenanalyse konnten diese Patienten identifiziert und weiter untersucht werden. Für zukünftige Studien bedeutet dies, dass diese Patienten gezielt selektiert werden müssen, damit sie nicht von der Grundgesamtheit verdeckt werden.

Ein weiterer Grund, weshalb die Regenerationsfähigkeit des RV nach TAVI wenig erforscht ist, sind die kurz gewählten Nachsorgezeiträume in den bisherigen Studien. Cremer et al. (Cremer et al., 2018) waren zwar in der Lage, bei 26 % der Patienten eine Normalisierung der RV-Funktion im postprozeduralen Verlauf zu ermitteln; der hierfür verwendete Nachsorgezeitraum war mit dreißig Tagen jedoch kurz gewählt. Diese frühen postprozeduralen Veränderungen sind der veränderten Hämodynamik nach Klappenersatz und nicht dem strukturellen Umbauprozess des RV geschuldet (Zhao et al., 2011). Bei der Betrachtung der TAPSE-Werte des Patientenkollektivs dieser Studie während der frühen Post-TAVI-Phase (im Durchschnitt zwei Tage) und

des Follow-ups (im Durchschnitt 12,3 Monate) wird die Dynamik der RV-Funktion zwischen diesen Zeitpunkten sichtbar (Abbildung 6). Die deutlich höhere Prävalenz der Patienten mit Normalisierung der RV-Funktion im Kollektiv (46 % vs. 26 %) könnte durch die Miterfassung der strukturellen Regeneration des RV zusätzlich zu den hämodynamischen Veränderungen durch die TAVI erklärt werden. Hierfür werden jedoch weitere Vergleichsstudien benötigt (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12: Zeitpunkt der echokardiographischen Reevaluation der RV-Funktion nach TAVI



In der Abbildung sind Studien dargestellt, die sich mit der Veränderung der RV-Funktion nach TAVI beschäftigen. Hierbei wurde die echokardiographische Reevaluation der RV-Funktion im Vergleich zu dieser Studie deutlich kürzer gewählt. Für den Zeitpunkt sechs Monate nach TAVI existieren keine Vergleichsstudien.

Um dennoch die Ergebnisse dieser Studie mit der Fragestellung der Regenerationsfähigkeit der RV-Funktion interpretieren zu können, ist ein Vergleich mit anderen Krankheitsbildern erforderlich, in denen das RV-Remodelling bereits untersucht wurde und ein ähnlicher pathophysiologischer Mechanismus zugrunde liegt.

8.4 reverse RV-Remodeling bei CTEPH und TAE

Erkrankungen, in denen das reverse RV-Remodeling eine zentrale Rolle einnimmt sind unter anderem die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) und die transplantationsbedürftigen Lungenerkrankungen. Diese Erkrankungen haben

gemeinsam, dass ein Therapieansatz besteht, der zu einer direkten Senkung des pulmonalen Hypertonus führt und somit eine Reduktion der RV-Belastung bewirkt.

Die Lungentransplantation und die Thrombendarteriektomie (TAE) sind Therapieoptionen einer CTEPH. Beide Behandlungsmöglichkeiten sorgen für eine Senkung des pulmonalen Widerstandes und somit zu einer Druckentlastung des RV. In Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine Lungentransplantation eine Verbesserung der RV-Funktion erzielt werden konnte (Habedank et al., 2011; Kasimir et al., 2004). Hierbei ist hervorzuheben, dass sich eine Verbesserung der RV-Ejektionsfraktion erst nach einem Zeitraum von zwei bis drei Monaten entwickelte. Somit ist ein ausreichend langer Nachsorgezeitraum für die Regenerationsfähigkeit des RV erforderlich. Echokardiographisch zeigten sich eindeutige Hinweise auf ein reverses Remodeling im Sinne einer Verkleinerung des RV- bzw. RA-Durchmessers und des Trikuspidalklappen-Anulus. Des Weiteren wurden eine Reduktion der Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine Normalisierung der Position des interventrikulären Septums beschrieben (Kasimir et al., 2004; Kramer et al., 1994; Schulman et al., 1996). Mittels MRT-Bildgebung zeigten sich Hinweise auf ein reverses RV-Remodeling bis zu einem Jahr nach Lungentransplantation (unter anderem Reduktion der RV-Masse, Reduktion der RV-Fibrose) (Pasque et al., 1995; Toyooka et al., 2009). Ähnliche Ergebnisse bestanden bei Patienten mit CTEPH, die eine TAE durchliefen (Casaclang-Verzosa et al., 2006; Menzel et al., 2002; Reesink et al., 2007). Diese Ergebnisse demonstrieren die generelle Fähigkeit des RV zu einem reversen Remodeling, das einen bis zu einem Jahr anhaltenden Prozess darstellt. Weiterhin zeigen sie, dass längere Nachsorgezeiträume notwendig sind um die strukturellen Veränderungen des RV zu erfassen.

8.5 Ursachen der RV-Regeneration nach TAVI

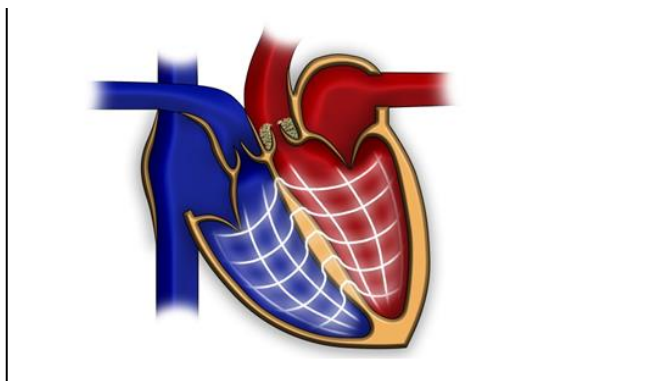
Als Voraussetzung für das reverse RV-Remodeling bei Lungentransplantation und TAE wird die Reduktion des pulmonalen Druckes durch die therapeutischen Maßnahmen genannt. Eleid et al. untersuchten in diesem Zusammenhang die hämodynamischen Veränderungen im pulmonalen Kreislauf nach TAVI und deren Einfluss auf die RV-Funktion (Eleid et al., 2019). 50 % der untersuchten Patienten präsentierten sich initial mit einer RV-Dysfunktion und erhöhten LV-Füllungsdrücken, wobei 18 % der Patienten eine Verbesserung der RV-Funktion post-TAVI entwickelten. Entgegen dem pathophysiologisch vorherrschenden Verständnis zeigte sich in diesem

Patientenkollektiv keine Reduktion des pulmonalen Druckes. Die akute Verbesserung der RV-Funktion ist somit nicht ausschließlich auf eine Nachlastsenkung zurückzuführen. Es sind weitere Erklärungsmodelle für die Regeneration der RV-Funktion nach TAVI notwendig. Hierzu zählen die interventrikuläre Abhängigkeit sowie der neurohumorale Einfluss auf die RV-Pumpfunktion.

8.5.1 Die interventrikuläre Abhängigkeit

LV- und RV-Funktion werden häufig separat voneinander betrachtet. Dies ist nachvollziehbar, da sich die Ventrikel unter anderem in Bezug auf Nachlast, Kontraktionsverhalten, Anpassung an Belastungssituationen oder entwicklungs-genetischen Ursprung deutlich voneinander unterscheiden (Friedberg & Redington, 2014). Dennoch arbeiten LV und RV als funktionell untrennbare Einheit und so findet sich eine enge Vernetzung unter anderem im interventrikulären Septum, in epikardialen Muskelfasern und in der Verankerung der rechten bzw. linken freien Wand im Septum. Zudem bildet das Perikard aufgrund seiner geringen Compliance ein starres Gerüst um beide Herzkammern, das nur wenig Raum für Expansion lässt. Eine Änderung der Ventrikelgeometrie nimmt so aufgrund des limitierten Platzes unmittelbar Einfluss auf die gegenüberliegende Herzkammer und verstärkt damit die interventrikuläre Abhängigkeit (siehe Abbildung 11).

Abbildung 13: Interventrikuläre Abhängigkeit



LV und RV sind über das interventrikuläre Septum, epikardiale Muskelfasern und das Perikard fest miteinander verbunden. Diese anatomische Verbindung sorgt für eine enge funktionelle Abhängigkeit. Hierdurch kann eine Verbesserung der RV-Funktion nach TAVI trotz unverändert hoher Drücke im pulmonalen Kreislauf stattfinden.

Diese Faktoren ermöglichen eine direkte Kraftübertragung zwischen den Ventrikeln und erklären die Erkenntnis, dass die rechtsventrikuläre Auswurfleistung zu circa 40 %

durch die alleinige Kontraktion des LV generiert werden kann, was am Mausmodell gezeigt werden konnte (Santamore & Dell'Italia, 1998; Sheehan & Redington, 2008). In vivo kann dieses Phänomen unter anderem bei einer ventrikulären Extrasystole oder einem Links- bzw. Rechtsschenkelblock beobachtet werden, da hier die ventrikulären Aktionen zeitlich getrennt voneinander ablaufen (Feneley et al., 1985).

Patienten mit einer RV-Dysfunktion zeigten tatsächlich eine signifikant niedrigere Baseline-LV-EF im Gegensatz zu Patienten mit initial normaler RV-Funktion ($p < 0,001$). Es konnte eine signifikante Verbesserung sowohl der LVEF ($p = 0,01$) als auch der RV-Funktion ($p < 0,001$) im Patientenzweig mit Verbesserung der RV-Dysfunktion nach TAVI nachgewiesen werden. Der RV/RA-Gradient zeigte in diesem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede über den Nachsorgezeitraum. Dies unterstreicht die Annahme, dass eine Verbesserung der RV-Funktion nicht nur auf eine Nachlastsenkung, sondern auch auf die interventrikuläre Vernetzung zurückzuführen ist. Für eine genauere Untersuchung wäre eine direkte Messung der Drücke im pulmonalen System sinnvoll.

8.5.2 Neurohumorale Antwort

Nicht nur auf anatomischer, sondern auch auf biochemischer Ebene findet eine Interaktion beider Ventrikel statt.

Eine LV-Belastung führt unter anderem zu einer vermehrten Ausschüttung von Angiotensin II und Katecholaminen (Burns et al., 2007; Gonzalez et al., 2004). Diese wachstumsstimulierenden Hormone wirken sich auf beide Ventrikel aus.

In dieser Studie wurden die beschriebenen Parameter nicht näher untersucht. Die genannte Hypothese sollte im Kontext der interventrikulären Beeinflussung jedoch erwähnt werden.

8.6 RV-Dysfunktion nach TAVI

Die Inzidenz einer neuen RV-Dysfunktion nach TAVI wird in der aktuellen Literatur mit 8–12 % beschrieben (Asami et al., 2018; Cremer et al., 2018). Cremer et al. konnten zudem eine Assoziation zwischen einer neuen RV-Dysfunktion und einem schlechten klinischen Outcome nachweisen (Cremer et al., 2018). Dies konnte in der vorliegenden

Studie durch eine signifikant höhere Ein-Jahres-Mortalität im Vergleich zur Gruppe 1 bestätigt werden.

Die Verschlechterung der RV-Funktion post-TAVI erscheint widersprüchlich und ist Bestandteil aktueller Forschung. Einen Erklärungsansatz liefert eine Beobachtung aus dem Bereich der akuten bzw. chronischen Herzinsuffizienz. Hierbei erhalten Patienten ein LV-Unterstützungssystem (LVAD), das Blut aus dem LV entnimmt und direkt in die Aorta weiterleitet. Des Weiteren gibt es Systeme, die beide Ventrikel zeitgleich unterstützen (BVAD).

Das LVAD sorgt aufgrund der Volumenentlastung des LV zu einem verminderten Blutrückstau in den Lungenkreislauf und demnach zu einer Reduktion des RV-Afterloads. Trotz dieses positiven Effekts zeigen Patienten mit LVAD keine Hinweise auf ein reverses RV-Remodeling (Barbone et al., 2001; Maeder et al., 2009). 15–20 % entwickelten nach LVAD-Implantation sogar ein Rechtsherzversagen (Frazier et al., 1992; Goldstein et al., 1998). Als Ursache wird die Preload-Erhöhung des RV vermutet (Topilsky et al., 2011), die zu einer Dekompensation der RV-Funktion führen könnte. Bei der Implantation eines BVAD zeigten sich mittels MRT und Echokardiographie eindeutige Hinweise auf ein reverses RV-Remodeling (Santamore & Gray, 1996). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass für eine Regeneration des RV neben der Senkung des Afterloads auch eine Reduktion des Preloads notwendig ist. Inwieweit sich diese Theorie auf die TAVI übertragen lässt, bleibt Bestandteil zukünftiger Forschung.

8.7 Voraussage über die RV-Funktion post-TAVI

46 % der Patienten mit initialer RV-Dysfunktion entwickeln eine Normalisierung der RV-Funktion im postprozeduralen Verlauf und präsentieren sich mit ähnlichen Ein-Jahres-Überlebensraten wie Patienten der Gruppe 1. Für den klinischen Alltag wird die Herausforderung sein, dieses Patientenkollektiv herauszuarbeiten. Anhand der Baseline-Untersuchungen zeigt sich jedoch, dass dies mit den erhobenen Parametern nicht ausreichend möglich ist. Abgesehen von einer höheren Rate an Vorhofflimmern in Gruppe 2 lassen sich weder echokardiographisch noch anhand von Baseline-Charakteristika signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 bzw. zwischen Gruppe 3 und 4 herausfinden. Der Grund hierfür könnte zum einen in der relativ geringen Patientenzahl liegen und zum anderen darin, dass die erfassten Parameter

nicht ausreichend sind, um den vollen Umfang der RV-Funktion und deren Regenerationsfähigkeit zu erfassen.

8.8 Limitationen

Die Aussagekraft der statistischen Auswertung ist aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit RV-Dysfunktion limitiert, weshalb die Ergebnisse in weiteren Studien mit höheren Fallzahlen überprüft werden sollten. Zudem wurde zur Beurteilung der RV-Funktion ausschließlich die TAPSE herangezogen. Obwohl dieser Parameter validiert ist und eine breite Anwendung in der Literatur findet, ermöglichen weitere Untersuchungsmethoden wie Fractional-Area-Change, Gewebedoppler, Speckle-Tracking oder Magnetresonanztomographie differenzierte Aussagen über das RV-Remodeling. Zudem existiert bis heute kein allgemeiner Konsens über einen TAPSE-Grenzwert, der eine RV-Dysfunktion definiert (Anavekar et al., 2007; López-Candales et al., 2008; Wahl et al., 2011; Wang et al., 2007). Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Studien und führt zu schwer interpretierbaren Ergebnissen innerhalb der Literatur.

9 Zusammenfassung

In mehreren Krankheitsbildern konnte gezeigt werden, dass ein reverses RV-Remodeling prinzipiell möglich ist. Die Ergebnisse dieser Studie liefern Hinweise darauf, dass dies auch auf ein bestimmtes Patientenkollektiv nach TAVI zutrifft. Der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch nicht abschließend geklärt. Neben einer Nachlastsenkung des RV durch eine verbesserte LV-Funktion scheinen die ventrikuläre Interaktion und das neurohumorale System einen entscheidenden Einfluss zu nehmen. In dieser Studie konnten erstmals die langfristigen Veränderungen der RV-Funktion nach TAVI erfasst werden. Hierbei zeigte sich, dass vor allem die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung der RV-Funktion im postprozeduralen Verlauf deutlich höher war als in der bisherigen Literatur beschrieben. Dies könnte auf ein Miterfassen der strukturellen Regeneration des RV neben den hämodynamischen Veränderungen nach Klappenersatz zurückzuführen sein. Die betroffenen Patienten zeigten ähnlich hohe Überlebensraten wie Patienten mit unverändert guter RV-Funktion. Für die Praxis bedeuten diese Ergebnisse, dass die initiale RV-Dysfunktion als unabhängiger Prädiktor für eine schlechte Prognose kritisch hinterfragt werden muss. Die Herausforderung wird es sein Parameter zu

identifizieren, die einen positiven Einfluss auf die postprozedurale RV-Funktion und somit auf die Prognose nehmen. In der vorliegenden Studie konnten hierzu keine signifikanten Faktoren eruiert werden, sodass weiter Forschungsarbeiten erforderlich sind. Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmern, eine Mitralklappeninsuffizienz \geq Grad 2 post-TAVI und eine reduzierte LVEF in der Nachsorgeuntersuchung mit einer persistierenden RV-Dysfunktion oder einer Verschlechterung der RV-Funktion und somit Prognose nach TAVI assoziiert sind.

10 Literaturverzeichnis

- Anavekar, N. S., Gerson, D., Skali, H., Kwong, R. Y., Kent Yucel, E., & Solomon, S. D. (2007). Two-dimensional assessment of right ventricular function: An echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography*, 24(5), 452–456. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2007.00424.x>
- Arnold, S. V, Reynolds, M. R., Wang, K., Magnuson, E. A., Baron, S. J., Chinnakondepalli, K. M., Reardon, M. J., Tadros, P. N., Zorn, G. L., Maini, B., Mumtaz, M. A., Brown, J. M., Kipperman, R. M., Adams, D. H., Popma, J. J., & Cohen, D. J. (2015). Health Status After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Increased Surgical Risk: Results From the CoreValve US Pivotal Trial. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 8(9), 1207–1217. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.018>
- Asami, M., Stortecky, S., Praz, F., Lanz, J., Räber, L., Franzone, A., Piccolo, R., Siontis, G. C. M., Heg, D., Valgimigli, M., Wenaweser, P., Roost, E., Windecker, S., & Pilgrim, T. (2018). Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction on Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Imaging*. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.12.015>
- Barbone, A., Holmes, J. W., Heerdt, P. M., The, A. H. S., Naka, Y., Joshi, N., Daines, M., Marks, A. R., Oz, M. C., & Burkhoff, D. (2001). *Comparison of Right and Left Ventricular Responses to Left Ventricular Assist Device Support in Patients With Severe Heart Failure*. 670–676.
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., Iung, B., Bancellotti, P., Lansac, E., Muñoz, D. R., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J. L., Roffi, M., Alfieri, O., Agewall, S., Ahlsson, A., Barbato, E., Bueno, H., Collet, J. P., Coman, I. M., Czerny, M., Delgado, V., Fitzsimons, D., Folliguet, T., Gaemperli, O., Habib, G., Harringer, W., Haude, M., Hindricks, G., Katus, H. A., Knuuti, J., Kolh, P., Leclercq, C., McDonagh, T. A., Piepoli, Massimo F., Pierard, L. A., Ponikowski, P., Rosano, G. M. C., Ruschitzka, F., Shlyakhto, E., Simpson, I. A., Sousa-Uva, M., Stepinska, J., Tarantini, G., Tche, D., Aboyans, V. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. In

- European Heart Journal (Vol. 38, Issue 36).
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391> Bonow, R. O. (2011). Incidence and Outcomes. *Circulation*, 131, 969–972.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.281825.6>
- Bossé, Y., Mathieu, P., & Pibarot, P. (2008). Genomics. The Next Step to Elucidat the Etiology of Calcific Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(14), 1327–1336. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.031>
- Brown, J. M., O'Brien, S. M., Wu, C., Sikora, J. A. H., 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. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 137(1), 82–90.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.08.015>
- Burns, J., Sivananthan, M. U., Ball, S. G., Mackintosh, A. F., Mary, D. A. S. G., & Greenwood, J. P. (2007). Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*, 115(15), 1999–2005.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668863>
- Camm, A. J., Lüscher, T. F., & Serruys, P. W. (2018). *Oxford Medicine Online ESC CardioMed*. <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.001.0001>
- Casaclang-Verzosa, G., McCully, R. B., Oh, J. K., Miller, F. A. J., & McGregor, C. G. A. (2006). Effects of pulmonary thromboendarterectomy on right-sided echocardiographic parameters in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(6), 777–782.
<https://doi.org/10.4065/81.6.777>
- Cavalcante, J. L., Rijal, S., Althouse, A. D., Delgado-Montero, A., Katz, W. E., Schindler, J. T., Crock, F., Harinstein, M. E., Navid, F., Gleason, T. G., & Lee, J. S. (2016). Right Ventricular Function and Prognosis in Patients with Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 325–333. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.12.001>

- Chopard, R., Meneveau, N., Chocron, S., Gilard, M., Laskar, M., Eltchaninoff, H., Lung, B., Leprince, P., Teiger, E., Chevreul, K., Prat, A., Lievre, M., Leguerrier, A., Donzeau-Gouge, P., Fajadet, J., & Schiele, F. (2014). Impact of chronic obstructive pulmonary disease on Valve Academic Research Consortium-defined outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from the FRANCE 2 Registry). *The American Journal of Cardiology*, *113*(9), 1543–1549. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.432>
- Cremer, P. C., Zhang, Y., Alu, M., Rodriguez, L. L., Lindman, B. R., Zajarias, A., Hahn, R. T., Lerakis, S., Malaisrie, S. C., Douglas, P. S., Pibarot, P., Svensson, L. G., Leon, M. B., & Jaber, W. A. (2018). The incidence and prognostic implications of worsening right ventricular function after surgical or transcatheter aortic valve replacement: insights from PARTNER IIA. *European Heart Journal*, *39*(28), 2659–2667. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy251>
- Damy, T., Ghio, S., Rigby, A. S., Hittinger, L., Jacobs, S., Leyva, F., Delgado, J. F., Daubert, J. C., Gras, D., Tavazzi, L., & Cleland, J. G. F. (2013). Interplay between right ventricular function and cardiac resynchronization therapy: An analysis of the care-HF trial (Cardiac resynchronization-heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology*, *61*(21), 2153–2160. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.049>
- Douglas, P. S., Hahn, R. T., Pibarot, P., Weissman, N. J., Stewart, W. J., Xu, K., Wang, Z., Lerakis, S., Siegel, R., Thompson, C., Gopal, D., Keane, M. G., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Smith, C. R., & Leon, M. B. (2015). Hemodynamic Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement and Medical Management in Severe, Inoperable Aortic Stenosis: A Longitudinal Echocardiographic Study of Cohort B of the PARTNER Trial. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *28*(2), 210-217.e9. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.009>
- Dvir, D., Waksman, R., Barbash, I. M., Kodali, S. K., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Xu, K., Minha, S., Alu, M. C., Szeto, W. Y., Thourani, V. H., Makkar, R., Kapadia, S., Satler, L. F., Webb, J. G., Leon, M. B., & Pichard, A. D. (2014). Outcomes of patients with chronic lung disease and severe aortic stenosis treated with transcatheter versus surgical aortic valve replacement or standard therapy: insights from the PARTNER trial (placement of AoRTic TraNscathetER Valve). *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(3), 269–279.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.024>

Eleid, M. F., Padang, R., Pislaru, S. V, Greason, K. L., Crestanello, J., Nkomo, V. T., Pellikka, P. A., Jentzer, J. C., Gulati, R., Sandhu, G. S., Holmes, D. R., Nishimura, R. A., Rihal, C. S., & Borlaug, B. A. (2019). *Effect of Transcatheter Aortic Valve Replacement on Right Ventricular – Pulmonary Artery Coupling*. 12(21). <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.07.025>

Eltchaninoff, H., Prat, A., Gilard, M., Leguerrier, A., Blanchard, D., Fournial, G., lung, B., Donzeau-Gouge, P., Tribouilloy, C., Debrux, J.-L., Pavie, A., & Gueret, P. (2011). Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *European Heart Journal*, 32(2), 191–197. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq261>

Falk, V., Baumgartner, H., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., lung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Muñoz, D. R., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., & Zamorano, J. L. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. In *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* (Vol. 52, Issue 4). <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx324>

Fan, J., Liu, X., Yu, L., Sun, Y., Jaiswal, S., Zhu, Q., Chen, H., He, Y., Wang, L., & Ren, K. (2019). *Impact of tricuspid regurgitation and right ventricular dysfunction on outcomes after transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis*. August 2018, 206–212. <https://doi.org/10.1002/clc.23126>

Feneley, M. P., Gavaghan, T. P., Baron, D. W., Branson, J. A., Roy, P. R., & Morgan, J. J. (1985). Contribution of left ventricular contraction to the generation of right ventricular systolic pressure in the human heart. *Circulation*, 71(3), 473–480.

Forsberg, L. M., Tamás, É., Vánky, F., Nielsen, N. E., Engvall, J., & Nylander, E. (2011). Left and right ventricular function in aortic stenosis patients 8 weeks post-transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve replacement. *European Journal of Echocardiography*, 12(8), 603–611. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jer085>

Frank, S., Johnson, A., & Ross, J. J. (1973). Natural history of valvular aortic stenosis.

British Heart Journal, 35(1), 41–46.

- Frazier, O. H., Rose, E. A., Macmanus, Q., Burton, N. A., Lefrak, E. A., Poirier, V. L., & Dasse, K. A. (1992). Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *The Annals of Thoracic Surgery*, 53(6), 1080–1090. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)90393-i](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)90393-i)
- Friedberg, M. K., & Redington, A. N. (2014). Right versus left ventricular failure: Differences, similarities, and interactions. *Circulation*, 129(9), 1033–1044. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001375>
- Galli, E., Guirette, Y., Feneon, D., Daudin, M., Fournet, M., Leguerrier, A., Flecher, E., Mabo, P., & Donal, E. (2015). Prevalence and prognostic value of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 16(5), 531–538. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu290>
- Généreux, P., Pibarot, P., Redfors, B., Mack, M. J., Makkar, R. R., Jaber, W. A., Svensson, L. G., Kapadia, S., Tuzcu, E. M., Thourani, V. H., Babaliaros, V., Herrmann, H. C., Szeto, W. Y., Cohen, D. J., Lindman, B. R., McAndrew, T., Alu, M. C., Douglas, P. S., Hahn, R. T., Kodali, S. K., Smith, C. R., Miller, D. C., Webb, J. G., Leon, M. B. (2017a). Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *European Heart Journal*, 38(45), 3351–3358. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx381>
- Gerges, M., Gerges, C., Naeije, R., & Lang, I. M. (2017). Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 38(5), 662–676. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606576>
- Goldstein, D. J., Oz, M. C., & Rose, E. A. (1998). Implantable left ventricular assist devices. *The New England Journal of Medicine*, 339(21), 1522–1533. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392107>
- Gonzalez, A., Lopez, B., & Diez, J. (2004). Fibrosis in hypertensive heart disease: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *The Medical Clinics of North America*, 88(1), 83–97.
- Graham, T. P. Jr., Bernard, Y. D., Mellen, B. G., Celermajer, D., Baumgartner, H., Cetta, F., Connolly, H. M., Davidson, W. R., Dellborg, M., Foster, E., Gersony, W.

- M., Gessner, I. H., Hurwitz, R. A., Kaemmerer, H., Kugler, J. D., Murphy, D. J., Noonan, J. A., Morris, C., Perloff, J. K., Sanders, S. P., Sutherland, J. L. (2000). Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *Journal of the American College of Cardiology*, *36*(1), 255–261.
- Green, P., Arnold, S. V, Cohen, D. J., Kirtane, A. J., Kodali, S. K., Brown, D. L., Rihal, C. S., Xu, K., Lei, Y., Hawkey, M. C., Kim, R. J., Alu, M. C., Leon, M. B., & Mack, M. J. (2015). Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial). *The American Journal of Cardiology*, *116*(2), 264–269. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.061>
- Grønlykke, L., Ihlemann, N., Ngo, A. T., Thyregod, H. G. H., Kjaergaard, J., Korshin, A., Gustafsson, F., Hassager, C., Nilsson, J. C., Søndergaard, L., & Ravn, H. B. (2016). Measures of right ventricular function after transcatheter versus surgical aortic valve replacement. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, *ivw350*. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw350>
- Guazzi, M., Vicenzi, M., Arena, R., & Guazzi, M. D. (2011). Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*, *124*(2), 164–174. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866>
- Habedank, D., Ewert, R., Hummel, M., Dandel, M., Habedank, F., & Knosalla, C. (2011). *The effects of bilateral lung transplantation on ventilatory efficiency , oxygen uptake and the right heart: a two-yr follow-up*. 38–45. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2010.01318.x>
- Haddad, F., Hunt, S. A., Rosenthal, D. N., & Murphy, D. J. (2008). Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*, *117*(11), 1436–1448. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576>
- Hanzel, G. S., Harrity, P. J., Schreiber, T. L., & O'Neill, W. W. (2005). Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, *64*(3), 322–326. <https://doi.org/10.1002/ccd.20299>

- Herrmann, H. C., Thourani, V. H., Kodali, S. K., Makkar, R. R., Szeto, W. Y., Anwaruddin, S., Desai, N., Lim, S., Malaisrie, S. C., Kereiakes, D. J., Ramee, S., Greason, K. L., Kapadia, S., Babaliaros, V., Hahn, R. T., Pibarot, P., Weissman, N. J., Leipsic, J., Whisenant, B. K., Webb, J. G., Mack, M. J., Leon, M. B. (2016). One-Year Clinical Outcomes With SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk and Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation*, *134*(2), 130–140. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022797>
- Holmes, D. R. J., Brennan, J. M., Rumsfeld, J. S., Dai, D., O'Brien, S. M., Vemulapalli, S., Edwards, F. H., Carroll, J., Shahian, D., Grover, F., Tuzcu, E. M., Peterson, E. D., Brindis, R. G., & Mack, M. J. (2015). Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA*, *313*(10), 1019–1028. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1474>
- lung, B., Baron, G., Butchart, E. G., Delahaye, F., Gohlke-Barwolf, C., Levang, O. W., Tornos, P., Vanoverschelde, J.-L., Vermeer, F., Boersma, E., Ravaud, P., & Vahanian, A. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*, *24*(13), 1231–1243.
- Kammerlander, A. A., Marzluf, B. A., Graf, A., Bachmann, A., Kocher, A., Bonderman, D., & Mascherbauer, J. (2014). Right ventricular dysfunction, but not tricuspid regurgitation, is associated with outcome late after left heart valve procedure. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(24), 2633–2642. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.062>
- Kasimir, M.-T., Seebacher, G., Jaksch, P., Winkler, G., Schmid, K., Marta, G. M., Simon, P., & Klepetko, W. (2004). Reverse cardiac remodelling in patients with primary pulmonary hypertension after isolated lung transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, *26*(4), 776–781. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.05.057>
- Kempny, A., Diller, G.-P., Kaleschke, G., Orwat, S., Funke, A., Schmidt, R., Kerckhoff, G., Ghezelbash, F., Rukosujew, A., Reinecke, H., Scheld, H. H., & Baumgartner, H. (2012). Impact of transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve

- replacement on right ventricular function. *Heart*, 98(17), 1299–1304. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301203>
- Koifman, E., Didier, R., Patel, N., Jerusalem, Z., Kiramijyan, S., Ben-Dor, I., Negi, S. I., Wang, Z., Goldstein, S. A., Lipinski, M. J., Torguson, R., Gai, J., Pichard, A. D., Satler, L. F., Waksman, R., & Asch, F. M. (2017). Impact of right ventricular function on outcome of severe aortic stenosis patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *American Heart Journal*, 184, 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.09.018>
- Kramer, M. R., Valantine, H. A., Marshall, S. E., Starnes, V. A., & Theodore, J. (1994). Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *The American Journal of Cardiology*, 73(7), 494–500. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90681-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90681-5)
- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E., Murat, 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. *The New England Journal of Medicine*, 363(17), 1597–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>
- Lindman, B. R., Clavel, M.-A., Mathieu, P., Lung, B., Lancellotti, P., Otto, C. M., & Pibarot, P. (2016). *Calcific aortic stenosis HHS Public Access*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.6>
- Lindman, B. R., Maniar, H. S., Jaber, W. A., Lerakis, S., Mack, M. J., Suri, R. M., Thourani, V. H., Babaliaros, V., Kereiakes, D. J., Whisenant, B., Miller, D. C., Tuzcu, E. M., Svensson, L. G., Xu, K., Doshi, D., Leon, M. B., & Zajarias, A. (2015). Effect of Tricuspid Regurgitation and the Right Heart on Survival after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 8(4). <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002073>
- Longobardo, L., Jain, R., Carerj, S., Zito, C., & Khandheria, B. K. (2016). Bicuspid Aortic Valve: Unlocking the Morphogenetic Puzzle. *The American Journal of Medicine*, 129(8), 796–805. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.03.009>

- López-Candales, A., Dohi, K., Rajagopalan, N., Edelman, K., Gulyasy, B., & Bazaz, R. (2008). Defining normal variables of right ventricular size and function in pulmonary hypertension: An echocardiographic study. *Postgraduate Medical Journal*, *84*(987), 40–45. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.059642>
- Lorell, B. H., & Carabello, B. A. (2000). Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*, *102*(4), 470–479.
- Lotus, T. (n.d.). *The Future of TAVI*. 2704–2707. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx474>
- Ludman, P. F., Moat, N., de Belder, M. A., Blackman, D. J., Duncan, A., Banya, W., MacCarthy, P. A., Cunningham, D., Wendler, O., Marlee, D., Hildick-Smith, D., Young, C. P., Kovac, J., Uren, N. G., Spyt, T., Trivedi, U., Howell, J., & Gray, H. (2015). Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation*, *131*(13), 1181–1190. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013947>
- Maeder, M. T., Leet, A., Ross, A., Esmore, D., & Kaye, D. M. (2009). Changes in right ventricular function during continuous-flow left ventricular assist device support [corrected]. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, *28*(4), 360–366. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.01.007>
- Menzel, T., Kramm, T., Bruckner, A., Mohr-Kahaly, S., Mayer, E., & Meyer, J. (2002). Quantitative assessment of right ventricular volumes in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension using transthoracic three-dimensional echocardiography: changes due to pulmonary thromboendarterectomy. *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, *3*(1), 67–72. <https://doi.org/10.1053/euje.2001.0129>
- Mewton, N., Liu, C. Y., Croisille, P., Bluemke, D., & Lima, J. A. C. (2011). Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(8), 891–903. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.013>

- Michelena, H. I., Prakash, S. K., Corte, A. Della, Bissell, M. M., Anavekar, N., Mathieu, P., Bosse, Y., Limongelli, G., Bossone, E., Benson, D. W., Lancellotti, P., Isselbacher, E. M., Enriquez-Sarano, M., Sundt, T. M., Pibarot, P., Evangelista, A., Milewicz, D. M., & Body, S. C. (2014). Bicuspid aortic valve identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the international bicuspid aortic valve consortium (BAVCON). *Circulation*, *129*(25), 2691–2704. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007851>
- Miller, D., Farah, M. G., Liner, A., Fox, K., Schluchter, M., & Hoit, B. D. (2004). The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *17*(5), 443–447. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.01.010>
- Mok, M., Nombela-Franco, L., Dumont, E., Urena, M., DeLarochelliere, R., Doyle, D., Villeneuve, J., Cote, M., Ribeiro, H. B., Allende, R., Laflamme, J., DeLarochelliere, H., Laflamme, L., Amat-Santos, I., Pibarot, P., Maltais, F., & Rodes-Cabau, J. (2013). Chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes, prognostic markers, and functional status changes. *JACC. Cardiovascular Interventions*, *6*(10), 1072–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.06.008>
- Murphy, E. S., Lawson, R. M., Starr, A., & Rahimtoola, S. H. (1981). Severe aortic stenosis in patients 60 years of age or older: left ventricular function and 10-year survival after valve replacement. *Circulation*, *64*(2 Pt 2), II184-8.
- Nishimura, R. A., & Carabello, B. A. (2012). Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation*, *125*(17), 2138–2150. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060319>
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Guyton, R. A., O’Gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., Sundt, T. M., & Thomas, J. D. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 63, Issue 22). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000029>

- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Guyton, R. A., O’Gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., Sundt, T. M., Thomas, J. D., & American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (2014). 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(22), 2438–2488. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.537>
- Pasque, M. K., Trulock, E. P., Cooper, J. D., Triantafillou, A. N., Huddleston, C. B., Rosenbloom, M., Sundaresan, S., Cox, J. L., & Patterson, G. A. (1995). Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients. *Circulation*, 92(8), 2252–2258. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.8.2252>
- Popescu, B. A., Andrade, M. J., Badano, L. P., Fox, K. F., Flachskampf, F. A., Lancellotti, P., Varga, A., Sicari, R., Evangelista, A., Nihoyannopoulos, P., Zamorano, J. L., Derumeaux, G., Kasprzak, J. D., & Roelandt, J. R. T. C. (2009). European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 10(8), 893–905. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jep151>
- Puentes, M., Mesa, D., Ruiz Ortiz, M., Delgado, M., Mazuelos, F., & Suárez de Lezo, J. (2012). Changes in Right Ventricular Systolic Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation Assessed by Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 65(10), 964–965. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.02.010>
- Puls, M., Sobisiak, B., Bleckmann, A., Jacobshagen, C., Danner, B. C., Hunlich, M., Beissbarth, T., Schondube, F., Hasenfuss, G., Seipelt, R., & Schillinger, W. (2014). Impact of frailty on short- and long-term morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: risk assessment by Katz Index of activities of daily living. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 10(5), 609–619. https://doi.org/10.4244/EIJY14M08_03
- Rajappan, K., Rimoldi, O. E., Camici, P. G., Bellenger, N. G., Pennell, D. J., & Sheridan, D. J. (2003). Functional changes in coronary microcirculation after valve

- replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation*, 107(25), 3170–3175. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000074211.28917.31>
- Reesink, H. J., Marcus, J. T., Tulevski, I. I., Jamieson, S., Kloek, J. J., Vonk Noordegraaf, A., & Bresser, P. (2007). Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 133(1), 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.09.032>
- Ren, B., Spitzer, E., Geleijnse, M. L., Zijlstra, F., de Jaegere, P. P. T., Van Mieghem, N. M., & Tijssen, J. G. (2018). Right ventricular systolic function in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 257(2017), 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.117>
- Rodes-Cabau, J., Webb, J. G., Cheung, A., Ye, J., Dumont, E., Feindel, C. M., Osten, M., Natarajan, M. K., Velianou, J. L., Martucci, G., DeVarenes, B., Chisholm, R., Peterson, M. D., Lichtenstein, S. V., Nietlispach, F., Doyle, D., DeLarochelliere, R., Teoh, K., Chu, V., ... Horlick, E. (2010). Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(11), 1080–1090. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.014>
- Ross, J. J., & Braunwald, E. (1968). Aortic stenosis. *Circulation*, 38(1 Suppl), 61–67.
- Ryan, J. J., Huston, J., Kutty, S., Hatton, N. D., Bowman, L., Tian, L., Herr, J. E., Johri, A. M., & Archer, S. L. (2015). Right ventricular adaptation and failure in pulmonary arterial hypertension. *The Canadian Journal of Cardiology*, 31(4), 391–406. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.01.023>
- Saia, F., Latib, A., Ciuca, C., Gasparetto, V., Napodano, M., Sticchi, A., Anderlucchi, L., Marrozzini, C., Naganuma, T., Alfieri, O., Facchin, M., Hoxha, B., Moretti, C., Marzocchi, A., Colombo, A., & Tarantini, G. (2014). Causes and timing of death during long-term follow-up after transcatheter aortic valve replacement. *American Heart Journal*, 168(5), 798–806. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.023>

- Santamore, W. P., & Dell'Italia, L. J. (1998). Ventricular interdependence: Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 40(4), 289–308. [https://doi.org/10.1016/S0033-0620\(98\)80049-2](https://doi.org/10.1016/S0033-0620(98)80049-2)
- Santamore, W. P., & Gray, L. A. J. (1996). Left ventricular contributions to right ventricular systolic function during LVAD support. *The Annals of Thoracic Surgery*, 61(1), 350–356. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)01056-4](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)01056-4)
- Schulman, L. L., Leibowitz, D. W., Anandarangam, T., DiTullio, M. R., McGregor, C. C., Smith, C. R., & Homma, S. (1996). Variability of right ventricular functional recovery after lung transplantation. *Transplantation*, 62(5), 622–625. <https://doi.org/10.1097/00007890-199609150-00014>
- Schwartz, L. A., Rozenbaum, Z., Ghantous, E., Kramarz, J., Biner, S., Ghermezi, M., Shimiaie, J., Finkelstein, A., Banai, S., Aviram, G., Ingbir, M., Keren, G., & Topilsky, Y. (2017). Impact of Right Ventricular Dysfunction and Tricuspid Regurgitation on Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 30(1), 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.08.016>
- Sheehan, F., & Redington, A. (2008). The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart (British Cardiac Society)*, 94(11), 1510–1515. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.132779>
- Statement, A. H. A. S. (2018). *Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure*. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>
- 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. <https://doi.org/S0735109796005633> [pii]
- Testa, L., Latib, A., De Marco, F., De Carlo, M., Fiorina, C., Barbanti, M., Montone, R. A., Agnifili, M., Petronio, A. S., Etori, F., Klugmann, S., Tamburino, C., Brambilla, N., Colombo, A., & Bedogni, F. (2016). The failing right heart: Implications and evolution in high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 12(12), 1542–1549. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-15-00148>

- Topilsky, Y., Maltais, S., Oh, J. K., Atchison, F. W., Perrault, L. P., Carrier, M., & Park, S. J. (2011). Focused review on transthoracic echocardiographic assessment of patients with continuous axial left ventricular assist devices. *Cardiology Research and Practice*, 2011, 187434. <https://doi.org/10.4061/2011/187434>
- Toyooka, S., Kusano, K. F., Goto, K., Masaomi, Y., Oto, T., Sano, Y., Fuke, S., Okazaki, M., Ohe, T., Kasahara, S., Sano, S., & Date, H. (2009). Right but not left ventricular function recovers early after living-donor lobar lung transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 138(1), 222–226. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.02.038>
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schäfers, H.-J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Walther, T. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*, 33(19), 2451–2496. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>
- Wachter, R., Schmidt-Schweda, S., Westermann, D., Post, H., Edelmann, F., Kasner, M., Luers, C., Steendijk, P., Hasenfuss, G., Tschope, C., & Pieske, B. (2009). Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *European Heart Journal*, 30(24), 3027–3036. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp341>
- Wahl, A., Praz, F., Schwerzmann, M., Bonel, H., Koestner, S. C., Hullin, R., Schmid, J. P., Stuber, T., Delacrétaz, E., Hess, O. M., Meier, B., & Seiler, C. (2011). Assessment of right ventricular systolic function: Comparison between cardiac magnetic resonance derived ejection fraction and pulsed-wave tissue Doppler imaging of the tricuspid annulus. *International Journal of Cardiology*, 151(1), 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.04.089>
- Wang, J., Prakasa, K., Bomma, C., Tandri, H., Dalal, D., James, C., Tichnell, C., Corretti, M., Bluemke, D., Calkins, H., & Abraham, T. P. (2007). Comparison of Novel Echocardiographic Parameters of Right Ventricular Function with Ejection Fraction by Cardiac Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 20(9), 1058–1064. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.01.038>

- 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582882>
- Webb, J., Gerosa, G., Lefevre, T., Leipsic, J., Spence, M., Thomas, M., Thielmann, M., Treede, H., Wendler, O., & Walther, T. (2014). Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(21), 2235–2243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.026>
- Weber, K. T., Brilla, C. G., & Janicki, J. S. (1993). Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovascular Research*, *27*(3), 341–348.
- Wilbring, M., Tugtekin, S. M., Ritzmann, M., Arzt, S., Schmidt, T., Matschke, K., Kappert, U., & Alexiou, K. (2014). Transcatheter aortic valve implantation reduces grade of concomitant mitral and tricuspid valve regurgitation and pulmonary hypertension. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *46*(5), 818–824. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu037>
- Yoon, S.-H., Schmidt, T., Bleiziffer, S., Schofer, N., Fiorina, C., Munoz-Garcia, A. J., Yzeiraj, E., Amat-Santos, I. J., Tchetché, D., Jung, C., Fujita, B., Mangieri, A., Deutsch, M.-A., Ubben, T., Deuschl, F., Kuwata, S., De Biase, C., Williams, T., Dhoble, A., ... Makkar, R. R. (2017). Transcatheter Aortic Valve Replacement in Pure Native Aortic Valve Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, *70*(22), 2752–2763. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.006>
- Zhao, Y., Lindqvist, P., Nilsson, J., Holmgren, A., Näslund, U., & Henein, M. Y. (2011). Trans-catheter aortic valve implantation – early recovery of left and preservation of right ventricular function. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, *12*(1), 35–39. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.251348>

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mir auf meinem bisherigen akademischen Weg zur Seite gestanden und damit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christian Kupatt für die ideelle Unterstützung der Arbeit, die wissenschaftlichen Diskussionen, die geschaffenen Strukturen, die diese Doktorarbeit erst ermöglichten und die beratenden Gespräche. Ich danke dafür, dass ich Teil seines wissenschaftlich erfolgreichen, diskussionsfreudigen und zwischenmenschlich geachteten Teams sein darf. Der respektvolle Umgang in Kombination mit der fördernden Umgebung war der Ursprung dieser Doktorarbeit.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz, der mich stets, als mein Chef, sowohl wissenschaftlich, als auch kardiologisch unterstützt und fördert.

Herrn Dr. Jakob Ledwoch für seine konsequente, hilfsbereite und zielorientierte Unterstützung in jedem Abschnitt der Doktorarbeit. Ich danke für die freundschaftliche, geduldige und kompetente Hilfe in die für mich neue Materie des wissenschaftlichen Arbeitens. Während der gemeinsamen Zusammenarbeit war Jakob Ledwoch nicht nur auf wissenschaftlicher Ebene ein Vorbild.

Ein Dank geht an Frau Prof. Dr. Barthel für die umfassende sonographische Nachbetreuung ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt ebenso Dr. Ruth Thalmann Dr. Anja Stundl, Carmen Fellner und Ida Olbrich für die hilfsbereite und zielführende Zusammenarbeit in der Nachbetreuung der Patienten und der Datenbankerstellung, -erweiterung und -aktualisierung. Die bereits gemeinsam publizierten Studien auf Grundlage dieser Zusammenarbeit zeigen den Erfolg dieser Kooperation unter Prof. Dr. Kupatt.

Ferner möchte ich mich bei Dr. Dario Bongiovanni für die Einführung, Unterstützung und Betreuung vor allem während der ersten Phase dieser Doktorarbeit bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie, die mich während der Doktorarbeit und insbesondere während des gesamten Weges zur Doktorarbeit unterstützt und gefördert haben. Ich bedanke mich für das liebevolle, geduldige Umfeld, in dem ich durch meine Eltern und Geschwister Franz, Eva und Pia die persönlichen Fähigkeiten entwickeln durfte. Ich danke für die vielen Gespräche und Diskussionen, durch die ich

stets eine Sicherheit in meinen privaten und beruflichen Werdegang vermittelt bekommen habe.

Danke Christine für deine uneingeschränkte, selbstlose und liebevolle Hilfe während der letzten Jahre. Neben den wertvollen Ideen, dem unzähligen Korrekturlesen und den vielen Diskussionen war vor allem deine positive, rücksichtsvolle und liebevolle Art die größte Stütze während dieser Zeit. Ohne dich und die gesamte Unterstützung der oben genannten Personen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.