

Einfluss von Vorhofflimmern auf das linksventrikuläre Remodeling nach TAVI

Carolin Heike Fröhlich

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christian Kuppert-Jeremias
2. Priv.- Doz. Dr. Marc Kottmaier

Die Dissertation wurde am 10.02.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 20.12.2023 angenommen.

Inhalt

1. Einleitung	5
1.1 Aortenklappenstenose	5
1.1.1 Epidemiologie	5
1.1.2 Ätiologie	6
1.1.3 Pathophysiologie	7
1.1.4. Klinik	7
1.1.5 Diagnostik	7
1.1.6 Therapie.....	8
1.1.7 Perkutane Aortenklappenimplantation	9
1.2 Vorhofflimmern.....	10
1.2.1 Epidemiologie.....	10
1.2.2 Ätiologie	10
1.2.3 Therapie und Thromboembolieprophylaxe	11
1.2.4 Einfluss von Vorhofflimmern auf das klinische Outcome von TAVI Patienten.....	12
1.3 Remodeling.....	12
1.3.1 Einfluss von Vorhofflimmern auf das linksventrikuläre Remodeling	13
1.4 Ziel der Arbeit	14
2. Material und Methoden.....	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.2 Präprozedurale Vorbereitungen	15
2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	15
2.2.2 Elektrokardiogramm.....	15
2.2.3 Echokardiographie.....	15
2.2.4 Linksherzkatheter	16
2.2.5 Labor.....	16
2.3 Der perkutane Aortenklappenersatz.....	16
2.4 Klappentypen.....	17
2.4.1 Edwards-Sapien 3	17
2.4.2 Medtronic-Evolut-R	18

2.5 Follow-up	19
2.6. Zielparameter	19
2.7 Ethikkommission	20
2.8 Statistische Auswertung	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.2 Baseline-Charakteristika	23
3.3 Prozedurale Daten	25
3.4 Klinisches Outcome vor Entlassung	25
3.5 Echokardiographische Baseline-Daten	27
3.6 Echokardiographische Daten zum ein Jahres Follow-up	28
3.7 Multivariable COX-Regression	30
3.8 Entwicklung der linksventrikulären Remodeling Parameter	31
3.9 Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern an den Schweregraden von linksventrikulärer Hypertrophie	32
3.10 Klinische Prognose	33
4. Diskussion	35
4.1 Einfluss von LVMI Regression auf das klinische Outcome nach TAVI	36
4.2 Zusammenhang von Vorhofflimmern und LVMI	37
4.2.1 Einfluss des LVMI auf Vorhofflimmern	37
4.2.2 Einfluss von Vorhofflimmern auf das linksventrikuläre Remodeling	38
4.3 Mechanismen von herzrhythmusassoziiertem linksventrikulärem Remodeling	39
4.3.1 Molekulares und elektrophysiologisches Remodeling	39
4.3.2 Myokardiale Fibrose	40
4.3.3 Hämodynamik	42
4.3.4. Perfusion und Perfusionsreserve	43
4.4 Klinische Konsequenzen	45
4.4.1 Ablation	45
4.4.2 Blockade des Renin-Angiotensin Systems	45
4.5 Limitationen	46
5. Zusammenfassung	48

6. Literaturverzeichnis	49
7. Abbildungsverzeichnis.....	62
8. Tabellenverzeichnis.....	63
9. Abkürzungsverzeichnis.....	64
10. Danksagung	66

1. Einleitung

Bei der Aortenklappenstenose (AS) handelt es sich um eine angeborene oder erworbene Obstruktion des Ausflusstraktes des linken Ventrikels. Erkrankt ein Patient an einer Aortenklappenstenose und erhält keine Therapie, so sinkt seine Überlebenszeit auf zwei bis drei Jahre. (Pohle et al. 2001) Lange Zeit gab es keine kurativen Therapieansätze und auch der ab 1961 etablierte offen kardiochirurgische Aortenklappenersatz, blieb vielen alten fragilen Patienten mit hohem perioperativem Risiko verwehrt. So konnte in einem Patientenkollektiv von über 70 Jährigen mit isolierter klinisch relevanter Aortenklappenstenose und Indikation zur chirurgischen Therapie noch im Jahre 1993 lediglich 59% der Pateinten eine chirurgische Therapie angeboten werden. (Bouma et al. 1999) Hoffnung für diese Patientengruppe ist ein sehr modernes minimalinvasives Verfahren zur Behandlung der Aortenklappenstenose: Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI). Im Jahre 2000 gelang es Bonhoeffer erstmals bei einem 12-jährigen Jungen eine Klappenprothese mittels Katheter zu implantieren. Dieser erste Eingriff ersetzte damals die stenosierte und insuffiziente Pulmonalklappe des Jungen. (Bonhoeffer et al. 2000) Bereits zwei Jahre später wurde von Alain Cribier auch die erste Aortenklappe mittels perkutaner Implantation versorgt. (Cribier et al. 2002) Inzwischen ist die Behandlung der Aortenklappenstenose mittels TAVI ein etabliertes Verfahren für Patienten mit hohem Operationsrisiko, dessen Indikationen immer weiter ausgeweitet werden.

Eine der häufigsten Komorbiditäten von TAVI Patienten ist Vorhofflimmern (VHF). (Reardon et al. 2017; Mentias et al. 2019; Guedeney et al. 2018) Diese Arbeit befasst sich mit dem Einfluss von Vorhofflimmern auf reaktive Umbauprozesse des linken Ventrikels nach dem TAVI Eingriff und deren mögliche Auswirkungen auf das klinische Outcome dieses Patientenkollektivs

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Epidemiologie

Die Aortenklappenstenose ist das häufigste behandlungsbedürftige Klappenvitium in Europa und Nordamerika. (Vahanian et al. 2022) In den USA und auch in Europa

rangiert die Erkrankung nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit auf Platz drei der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen. (Daniel et al. 2006) Die Prävalenz liegt in den Industrienationen in der Bevölkerung über 65 Jahren bei circa 2% (Stewart et al. 1997) und steigt mit zunehmendem Alter auf bis zu 10% im Alter von 85 Jahren. (Lindroos et al. 1993)

1.1.2 Ätiologie

Die Aortenklappenstenose lässt sich nach ihrer Ätiologie in drei verschiedene Klassen einteilen.

1. degenerative AS 81,9%
2. rheumatische AS 11,2%
3. kongenitale AS 5,4% (Lung et al. 2003)

Die häufigste Form der Aortenklappenstenose wird in der zitierten Quelle noch als degenerative Form bezeichnet. Anders als ursprünglich angenommen legen aktuelle Studien jedoch aktive Prozesse ähnlich der Atherosklerose in der Entstehung dieser Aortenklappenstenoseform nahe, weshalb diese im weiteren Verlauf der Arbeit als kalzifizierende Aortenklappenstenose bezeichnet wird. Die Endstrecke dieser multifaktoriellen Erkrankung besteht aus Kalkablagerungen, die durch fokale und segmentale Verdickungen der Klappe zu eingeschränkter Beweglichkeit der Taschen und Einengung des Lumens führen. (Stewart et al. 1997; Pohle et al. 2001) Dabei sind als Ursachen genetische Disposition, atherosklerotische und infektiöse Faktoren bekannt. Neben zunehmendem Alter werden als Risikofaktoren zur Entstehung der kalzifizierenden Aortenklappenstenose männliches Geschlecht, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, sowie hohe Lipoprotein a und low-density lipoprotein (LDL)-Cholesterinspiegel gezählt. (Stewart et al. 1997; Thanassoulis et al. 2013)

Die rheumatische Aortenklappenstenose ist auf Grund der antibiotischen Behandlung der zugrunde liegenden Streptokokkeninfektion in Industrienationen selten geworden. Hierbei kommt es zu Verdickung der Taschenklappen, Verklebung der Kommissuren und später auch zur Kalzifizierung der Klappe.

Bei der kongenitalen Aortenklappenstenose können Verklebungen der trikuspiden Klappe, sowie lediglich bikuspid oder monuspid angelegte Klappen zur Stenosierung führen. (Vergnat et al. 2019)

1.1.3 Pathophysiologie

Die Stenosierung der Aortenklappe ist vor allem bei der kalzifizierenden Form ein langjähriger Prozess, weshalb es erst in sehr fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung zu hämodynamischen Auswirkungen kommt. Zuvor passt sich der linke Ventrikel dem pathologischen Druckgradienten zwischen prästenotischem und poststenotischem Gebiet während der Systole meist durch Hypertrophie an und kann so vorerst das Herzzeitvolumen aufrecht erhalten. Da das hypertrophe Myokard langsamer relaxiert, steigt bei erhaltener systolischer Funktion jedoch der Füllungsdruck und es kommt zur diastolischen Dysfunktion. Die zunehmende linksventrikuläre Hypertrophie bedingt einen erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf. Zudem wird die subendokardiale Blutversorgung durch die erhöhte Wandspannung erschwert. Diese Umbauprozesse im Sinne eines ventrikulären Remodelings bedingen schlussendlich subendokardiale Ischämie und Fibrose und führen zu herabgesetzter Kontraktilität. Die gemeinsame Endstrecke hiervon sind eine global verminderte systolische Funktion und Herzinsuffizienz. (Bonow et al. 2016)

1.1.4. Klinik

Die Gefahr der Aortenklappenstenose ist ihre meist in sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadien entstehende klinische Manifestation. Die drei Kardinalsymptome der Aortenklappenstenose umfassen Dyspnoe, Angina pectoris und Synkopen. Wird die Aortenklappenstenose symptomatisch so beträgt die mittlere Überlebensrate ohne Behandlung nach zwei Jahren 50 % und nach fünf Jahren nur noch 20%. (Ross and Braunwald 1968)

1.1.5 Diagnostik

In der klinischen Untersuchung lässt sich ein sogenannter Pulsus parvus et tardus, ein schwacher und nur langsam das Maximum erreichender Puls, tasten.

Der auskultatorische Leitbefund ist ein vom ersten Herzton abgesetztes spindelförmig raues Systolikum mit punctum maximum über dem 2. ICR rechts parasternal. Dieses Geräusch wird in die Karotiden fortgeleitet.

Im Elektrokardiogramm (EKG) können bei 85% der Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose Linksherzhypertrophiezeichen wie ein positiver Sokolow-Lyon-Index und ein Links- bzw. überdrehter Linkslagetyp gefunden werden. (Thomas Christena 2006)

Der Goldstandard sowohl der Diagnostik aber auch der Verlaufsbeurteilung der Aortenklappenstenose stellt die Echokardiographie dar. Hiermit kann der Schweregrad der Stenosierung graduiert und das ventrikuläre und supraventrikuläre Remodeling dargestellt werden. Zunächst sollte die Morphologie der Klappe beurteilt werden. Anschließend sollte die Klassifikation der Aortenklappenstenose in Zusammenschau von Klappenöffnungsfläche (KÖF), maximaler systolischer Flussgeschwindigkeit (Vmax) und mittlerem Druckgradient über der Klappe erfolgen. (Baumgartner, Hung, et al. 2017; Geiger H 2018)

Tabelle 1: Einteilung der Aortenklappenstenose nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Baumgartner et al. 2009)

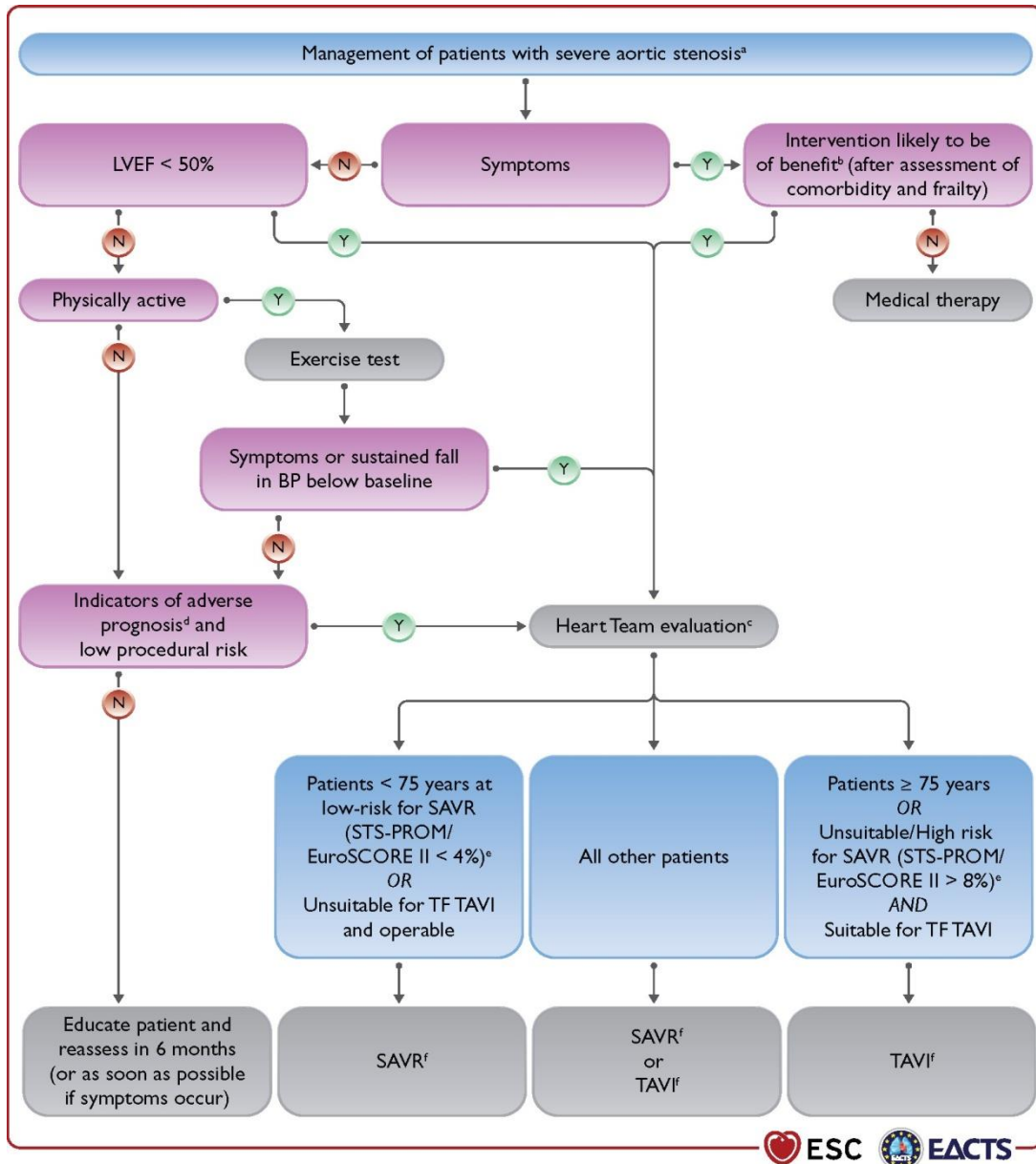
	KÖF (cm ²)	Vmax (m/s)	Mittelgradient (mmHG)
Geringgradig	>1,5	2,6-2,9	<20
Mittelgradig	1,0-1,5	3,0-4,0	20-40
Hochgradig	<1,0	<4,0	>40

1.1.6 Therapie

Die einzige kurative Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose bei symptomatischen oder in bestimmten Fällen asymptomatischen Patienten stellt der Klappenersatz dar. Ob dieser Klappenersatz offen kardiochirurgisch oder interventionell erfolgt, wird Individuell in einem Heart-Team entschieden. Wichtige Faktoren bei der Entscheidungsfindung sind Alter, Risikoscores, die Klinik des Patienten sowie anatomische Bedingungen des Herzens. Abbildung 1 visualisiert die

Entscheidungsfindung der passenden Therapie für Patienten mit Aortenklappenstenose. (Vahanian et al. 2022)

Abbildung 1: Management der hochgradigen Aortenklappenstenose nach Leitlinien der ESC (Vahanian et al. 2022)



AS = Aortenklappenstenose; LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SAVR = offen-chirurgischer Aortenklappenersatz; TAVI = kathetergestützter Aortenklappenersatz

1.1.7 Perkutane Aortenklappenimplantation

Beim perkutanen Aortenklappenersatz wird die Klappe über einen Katheter entweder transfemoral, über die Leistengefäße, oder transapikal, nach einem kleinen Brustkorbschnitt, über die Herzspitze zur Aortenwurzel geführt. Es stehen dabei ballonexpandierende und selbstexpandierende Klappenprothesen zur Verfügung. Bei ballonexpandierenden Prothesen wird die Prothese über einen innenliegenden Ballon, welcher zunehmend aufgedehnt wird, in den ursprünglichen Klappenannulus gepresst. Bei selbstexpandierenden Prothesen erfolgt die Entfaltung der Klappenprothese durch den Rückzug der Klappe aus dem Katheter, so dass sich diese entlang ihrer Expansionskräfte selbstständig im Klappenannulus verankert.

Auf Grund von Optimierung der Patientenselektion mittels neuer Studien, verbesserter Bildung und gesteigerter Expertise der Operateure durch Erfahrung konnte das Outcome der Patienten nach TAVI signifikant verbessert werden. (Hecker et al. 2018)

Neue Studien legen zudem dar, dass TAVI auch bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) eine sichere Alternative zur Operation darstellen kann. (Ando et al. 2018)

Falls sich eine ausreichende Langlebigkeit der Klappenprothese zeigt, wird die Indikation in der Zukunft sicherlich auch auf immer jüngere Patientenkollektive ausgedehnt werden.

1.2 Vorhofflimmern

1.2.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern stellt in den USA und Europa die häufigste Rhythmusstörung dar. Die Prävalenz wird in westlichen Industrienationen auf 1-4% der Allgemeinbevölkerung geschätzt und steigt stetig. (Zulkifly, Lip, and Lane 2018) Als Komorbidität von TAVI Patienten erfolgt die Einteilung nach Zeitpunkt des Auftretens in präexistentes, bereits vor dem Eingriff bestehendes, und postprozedurales, nach dem Eingriff erlangtes, Vorhofflimmern. Dabei ist die Prävalenz von präexistentem Vorhofflimmern mit 25-40% deutlich höher als das des postprozeduralen mit 6-8%. (Chopard et al. 2015; Mentias et al. 2019; Vora et al. 2018)

1.2.2 Ätiologie

Nur in 1-12% der Fälle tritt das Vorhofflimmern primär bei phänotypisch herzgesunden Patienten bzw. ohne nachweisbare Risikofaktoren auf. (Kanmanthareddy et al. 2015)

Häufiger ist jedoch die sekundäre Form, bei der die Patienten unter kardialen oder extrakardialen Grunderkrankungen leiden, die das Vorhofflimmern hervorrufen. Klappenvitien wie die Aortenklappenstenose sind eine häufige kardiale Ursache für die Erkrankung. Desweiteren können eine Koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz ursächlich sein. Zu den extrakardialen Grunderkrankungen gehören neben Hyperthyreose auch Alkohol- oder Medikamentenintoxikation. (Hindricks et al. 2021)

1.2.3 Therapie und Thromboembolieprophylaxe

Die beiden grundsätzlichen Therapiesäulen des Vorhofflimmerns bilden die Behandlung der Rhythmusstörung selbst sowie die Prophylaxe von Thromboembolien.

Die beiden Optionen zur Behandlung der Rhythmusstörung sind die Frequenz- und die Rhythmuskontrolle. Bei der Frequenzkontrolle wird das Vorhofflimmern akzeptiert. Lediglich die Herzfrequenz auf Ventrikel Ebene wird durch bradykardisierend wirkende Medikamente normalisiert. Die Rhythmuskontrolle hingegen verfolgt die Wiederherstellung des Sinusrhythmus (SR) mit Hilfe von Antiarrhythmika, elektrischer Kardioversion und Ablationsverfahren. (Kirchhof et al. 2016) Ein Vergleich der beiden Therapieoptionen bei Herzinsuffizienzpatienten erfolgte in der CASTLE-AF Studie. Hierbei zeigte sich eine signifikant geringere Mortalität und Herzinsuffizienzhospitalisation in der Gruppe der Rhythmuskontrolle verglichen mit der Gruppe der Frequenzkontrolle. (Brachmann et al. 2021) Zusätzlich konnte in der EAST-AFNET-4 Studie gezeigt werden, dass eine frühe Rhythmuskontrolle mit einer Verringerung an kardiovaskulären Ereignissen einhergeht. (Kirchhof et al. 2020)

Die Stase des Blutes im linken Vorhof und insbesondere Vorhofohr birgt die Gefahr der Thrombusbildung und einer arteriellen Embolie, vorwiegend im großen Kreislauf. Die gefährlichste Emboliekomplikation stellt der ischämische Schlaganfall dar. Vorhofflimmerpatienten haben ein fünffach erhöhtes Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Deshalb sollte bei jedem Patienten mit Vorhofflimmern die Indikation zur Thromboembolieprophylaxe mittels Antikoagulation geprüft werden. (Camm et al. 2010) Hierzu dient die Evaluation mit Hilfe des CHA₂DS₂-VASc-Risikoscores. (Lip et al. 2010)

1.2.4 Einfluss von Vorhofflimmern auf das klinische Outcome von TAVI Patienten

Es existiert eine breite Datenbasis, die eine schlechtere Prognose von TAVI-Patienten mit Vorhofflimmern verglichen mit TAVI-Patienten mit Sinusrhythmus darlegt. (Mentias et al. 2019; Tarantini et al. 2016; Mojoli et al. 2017; Tarantini et al. 2017) Aktuelle Studien konnten erhöhte Kurzzeit- und Langzeitmortalität von Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus zeigen. (Tarantini et al. 2016; Biviano et al. 2016; Chopard et al. 2015) Als Gründe für die erhöhte Mortalität werden mehrere Faktoren diskutiert. Zum einen finden sich erhöhte Raten an Schlaganfällen und Blutungsereignissen, die vermutlich auf die orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern zurückzuführen sind. (Tarantini et al. 2016; Biviano et al. 2016; Chopard et al. 2015)

Zum anderen zeigen Patienten mit Vorhofflimmern häufiger Komorbiditäten in fortgeschrittenen Stadien wie beispielsweise Herzinsuffizienz als Patienten mit Sinusrhythmus. (Tarantini et al. 2016) Diese Komorbiditäten sind oftmals mit einer schlechteren Prognose assoziiert und lassen sich auch nicht mit statistischen Methoden in adjustierten Vergleichen gänzlich herausrechnen.

1.3 Remodeling

Kardiales Remodeling umfasst alle molekularen, zellulären und interstitiellen Ereignisse, die zu klinisch relevanten Veränderungen von Form, Größe und Masse des Herzens in Folge eines pathophysiologischen Stimulus führt. (Cohn, Ferrari, and Sharpe 2000) Physiologischerweise erfolgt kardiales Remodeling als kompensatorischer Effekt, um die kardiale Funktion aufrecht zu erhalten. Bleibt der pathologische Stimulus erhalten führt kardiales Remodeling zu progressiver und irreversibler Dysfunktion des Herzens. Bekannte pathophysiologische Stimuli sind Verletzungen des Myokards, Myokardinfarkt, Druck- und Volumenbelastung, neurohumorale Aktivierung und Entzündungen. (Schirone et al. 2017) Einen weiteren Stimulus des kardialen Remodelings stellt Vorhofflimmern dar. (Pabel et al. 2022; Mesubi and Anderson 2022)

1.3.1 Einfluss von Vorhofflimmern auf das linksventrikuläre Remodeling

Dabei beeinflusst Vorhofflimmern über mehrere Mechanismen die Morphologie und Funktion des linken Ventrikels (LV).

Auf molekularer Ebene konnten Einflüsse von Vorhofflimmern auf das Ventrikelmyokard gefunden werden. Ein wichtiger Regulator der kardialen Kontraktilität ist der Kalziumhaushalt der Kardiomyozyten. In Ventrikelmyokard von Vorhofflimmerpatienten zeigte sich ein Stabilisator des Kalziumhaushalts, die Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Proteinkinase II δ c (CaMKII), häufiger oxidiert und damit aktiver. (Pabel et al. 2022) Dieser Pathomechanismus kann zu Beeinträchtigung der kardialen Kontraktilität und der Entwicklung von systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz beitragen. (Sossalla et al. 2010; Fischer, Maier, and Sossalla 2013)

Diese molekularen Beobachtungen decken sich mit klinischen Studien zur Auswirkung von Vorhofflimmern auf die Hämodynamik des Herzens. Clark et al. konnten nachweisen, dass Vorhofflimmerpatienten unter einer verringerten kardialen Auswurfleistung mit konsekutiver Volumenbelastung des Herzens leiden. Diese Volumenbelastung wiederum führt zu reversem kardialen Remodeling. (Clark et al. 1997) Auch eine verminderte Perfusion und Perfusionsreserve konnte bei Vorhofflimmerpatienten dargelegt werden. Sowohl im Tiermodell, als auch in klinischen Studien, konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmern zu einer koronaren mikrovaskulären Dysfunktion führen kann. (Range et al. 2007; White, Holida, and Marcus 1986; Kochiadakis et al. 2002). Die Minderperfusion des Myokards induzierte dann wiederum negatives kardiales Remodeling. (Zhou et al. 2022)

Bei längerem Bestehen der Rhythmusstörung kann Vorhofflimmern zu einer Kardiomyopathie führen. Diese Tachykardiomyopathie ist mit einem erhöhten Anteil an Entzündung und fibrotischem Ventrikelmyokard vergesellschaftet. (Mueller et al. 2017). Auch unabhängig von der Entwicklung einer Tachykardiomyopathie konnte sowohl im Tiermodell als auch am menschlichen Herz ein erhöhter Anteil an Fibrose im linken Ventrikel bei Vorhofflimmern dargelegt werden. (Ling et al. 2012; Dossall et al. 2013; Avitall et al. 2008) Diese vermehrte Fibrose wirkte sich negativ auf linksventrikuläre Parameter aus. (Puls et al. 2020)

1.4 Ziel der Arbeit

Bei TAVI-Patienten gibt es gute Evidenz, dass positives linksventrikuläres Remodeling ausgedrückt durch einen Rückgang der linksventrikulären Masse mit verlängertem Überleben einhergeht. (Chau et al. 2020; Lindman et al. 2014)

Es ist jedoch noch weitgehend unbekannt, ob Vorhofflimmern bei TAVI-Patienten die Veränderungen der linksventrikulären Masse nach dem Eingriff negativ beeinflusst und somit auch auf diese Weise die Prognose der Patienten verändert.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Vorhofflimmern auf das linksventrikuläre Remodeling nach TAVI zu untersuchen. Darüber hinaus sollen rhythmusassoziierte LV Veränderungen als möglicher Einflussfaktor auf das klinische Outcome von TAVI-Patienten evaluiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Seit Januar 2015 wurden Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose, die mittels TAVI in unserer Einrichtung behandelt wurden, konsekutiv in eine monozentrische Beobachtungsstudie eingeschlossen. Für diese Auswertung wurde die Studienkohorte in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten mit erhaltenem Sinusrhythmus sollten verglichen werden mit Patienten, die unter Vorhofflimmern litten. Vorhofflimmern wurde definiert als bereits bekannte Diagnose von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern vor TAVI (präexistentes Vorhofflimmern) oder Vorhofflimmern beziehungsweise Vorhofflattern, das während der Hospitalisierung entweder im 12-Kanal Elektrokardiogramm oder dem EKG Monitoring nach dem TAVI Eingriff diagnostiziert wurde (neu aufgetretenes Vorhofflimmern).

2.2 Präprozedurale Vorbereitungen

2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Alle Patienten, die eine TAVI erhalten sollten, wurden zuvor ausführlich anamnestiziert und körperlich untersucht. Im Vordergrund der Anamnese standen hierbei Symptome, die typisch für die Aortenklappenstenose sind, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten. Zur präoperativen Risikostratifizierung wurde zudem der EuroSCORE I und II berechnet. Die berechneten Werte dienten zur Einschätzung der 30-Tages bzw. Ein-Jahres-Mortalität der Patienten.

2.2.2 Elektrokardiogramm

Ein 12-Kanal EKG gehörte zu den Standarduntersuchungen vor dem TAVI Eingriff. Ziel der Untersuchung war vor allem die Identifikation von Schenkel- bzw. AV Blockierungen sowie des Grundrhythmus. Zudem konnte bereits diagnostiziertes Vorhofflimmern erneut evaluiert und noch unbekanntes diagnostiziert werden und so die Studienpopulation in die jeweilig passende Kohorte zugeteilt werden.

2.2.3 Echokardiographie

Die Evaluation der Aortenklappenstenose erfolgte bei jedem Patienten mittels Echokardiographie. Die Untersuchung erfolgte nach den aktuellen Leitlinien. (Baumgartner, Falk, et al. 2017) Die wichtigsten Parameter waren dabei der mittlere Druckgradient, die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, die Klappenöffnungsfläche, der Grad der Kalzifizierung und die LV-Funktion. Diese wurde durch die Ejektionsfraktion eingeschätzt, die in der vorliegenden Studie mittels biplaner Simpson-Methode berechnet wurde.

2.2.4 Linksherzkatheter

Mit Hilfe des Linksherzkatheter konnten die Druckverhältnisse der Aorta, durch Messung von systolischem, diastolischem und mittleren Druck in der Aorta, sowie des linken Ventrikels beurteilt werden. Zudem konnte die Aortenklappenstenose anhand der Drücke mit maximalem, mittleren und Peak-to-Peak Gradienten noch genauer evaluiert werden.

Zusätzlich wurden bei der Untersuchung die Koronararterien evaluiert und bei Vorliegen behandlungsbedürftiger Stenosen versorgt.

2.2.5 Labor

Alle Patienten erhielten vor und nach Eingriff eine laborchemische Untersuchung inklusive Bestimmung von Blutbild, klinischer Chemie und Gerinnungsparametern.

2.3 Der perkutane Aortenklappenersatz

Mittels Computertomographie wurde vor dem Klappenersatz ein geeigneter Zugangsweg festgelegt. Waren die Leistengefäße (Arteriae femorales) intakt so wurde die Aortenklappe standartmäßig darüber implantiert. Waren die Gefäße auf Grund von Atherosklerose, schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) oder anderen Malformationen nicht zur Punktion geeignet, war der transapikale Zugang Mittel der Wahl.

Für die transfemorale Implantation wurden die Arteriae femorales auf beiden Seiten punktiert. Auf Seite der Klappenimplantation wurde ein Verschlussystem vorgelegt. Über die kontralaterale Arteria femoralis communis wurde ein diagnostischer Pigtail-

Katheter vorgeschoben und in der Aortenwurzel platziert. Ein zweiter Katheter wurde für eine Schrittmacherstimulation (Rapid Pacing) benötigt. Dieser Schrittmacher wurde entweder über die Vena femoralis oder die Vena jugularis in den rechten Ventrikel eingeführt.

Über die Arteria femoralis communis, die als Zugang für die Klappe diente, wurde ein Katheter bis zur Aortenklappenebene vorgeschoben. Dieser Führungsdraht konnte anschließend genutzt werden, um ein Schleusensystem passend zum Implantat zu positionieren.

Alle TAVI Eingriffe erfolgten in einem Hybrid-OP unter Narkose oder Analgosedierung.

Bei unserem Kollektiv wurden sowohl selbst- als auch ballon-expanierbare Klappenprothesen verwendet. Die Implantation erfolgte in Standardtechnik unter bildegebender Unterstützung mittels Durchleuchtung und transösophageale Echokardiographie (TEE).

2.4 Klappentypen

Die beiden Klappenprothesen, mit denen fast alle Patienten in unserer Institution versorgt wurden, sind die ballonexpandierende Edwards Sapien 3 (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, Kalifornien, USA) und die selbstexpandierende Medtronic Evolut-R (Medtronic, Minneapolis, USA) Prothese.

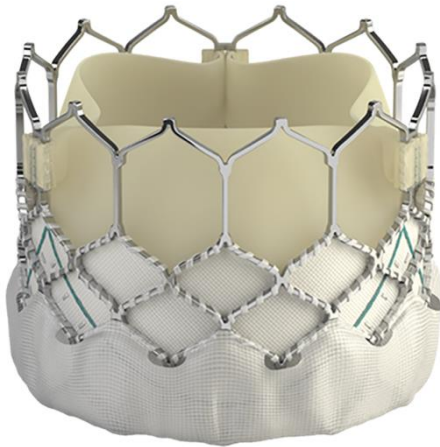
2.4.1 Edwards-Sapien 3

Die Herzklappenbioprothese Edwards-Sapien 3 (Abbildung 2) besteht aus Rinderperikard. Dieses ist eingenäht in einen Edelstahlrahmen. Sie ist in verschiedenen Größen (20mm, 23mm, 26mm und 29mm) verfügbar und kann für Aorten-Anulus-Durchmesser zwischen 16 und 28mm angewendet werden.

Die Edwards-Sapien dient der transfemorale und transapikale Implantation.

[\(Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, Kalifornien, USA\)](#)

Abbildung 2: Edwards-Sapien 3 ©(Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, Kalifornien, USA)



2.4.2 Medtronic-Evolut-R

Die Medtronic-Evolut-R (Abbildung 3) besteht aus Schweineperikard. Dieses ist eingenäht in einen Metallstent, der aus einer Mischung aus Nickel und Titan besteht und als Nitinol bezeichnet wird. Im Gegensatz zur Edwards-Sapien 3 entfaltet sich die Klappe bei Rückzug aus der Schleuse selbst. Die Klappe verankert sich im Kalk der pathologischen Aortenklappe. (Hellhammer et al. 2018)

Die Klappe ist in vier Größen (23mm, 26mm, 29mm und 34mm) verfügbar und für Anulusdurchmesser von 18 bis 30mm geeignet.

Die Medtronic-Evolut-R kann transfemorale oder transaxillär eingesetzt werden. (Medtronic, Minneapolis, Minnesota).

Abbildung 3: Medtronic Evolution R © (Medtronic, Minneapolis, Minnesota).



2.5 Follow-up

Die klinische Nachsorge erfolgte im ersten Jahr nach TAVI im ersten, dritten, sechsten und zwölften Monat und anschließend einmal jährlich. Standen Patienten nicht für die klinische Nachsorge zur Verfügung, so wurden sie telefonisch kontaktiert. Dieses Telefon Follow-up beinhaltete eine Einteilung in die aktuelle NYHA Klassifikation, sowie die Abfrage von klinisch relevanten Ereignissen (Komplikationen, Hospitalisationen). Im klinischen Follow-up erfolgte eine laborchemische Untersuchung, Anamnese und die Abfrage von Komplikation definiert nach den Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) Kriterien, die einen standardisierten Vergleich klinischer Studien mit TAVI-Patienten ermöglichten. (Kappetein et al. 2012) Die VARC-2 Kriterien definierten unter anderem postprozedurale Rhythmusstörungen, Schrittmacher-/ICD-Implantationen, Mortalität, vaskuläre Komplikationen, Blutung, akutes Nierenversagen, Schlaganfall und Herzinfarkt. Zudem erfolgte eine Evaluation der Klappenimplantation.

Laut VARC-2 konnte bei einer anatomisch korrekten Positionierung der Klappenprothese, einem Ausschluss einer postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz, einer maximalen Strömungsgeschwindigkeit <3 m/s über der Aortenklappe und einem mittleren Druckgradienten <20 mmHg von einer erfolgreichen TAVI Implantation ausgegangen werden. (Kappetein et al. 2012)

2.6. Zielparameter

Der für diese Studie relevante Parameter zur Beurteilung des linksventrikulären Remodelings stellte der linksventrikuläre Massenindex (LVMI) dar. Die linksventrikuläre Masse wurde berechnet nach den Leitlinien der amerikanischen und europäischen Gesellschaft für Echokardiographie. (Lang et al. 2015)

$$0.8 \times (1.04((LVEDD \times LVPW \times LV \text{ septal wall})^3 \times (LVEDD)^3)) + 0.6 \text{ g}$$

1.04: spezifische Schwere des Muskels (g/mL), LVEDD: linksventrikulärer Enddiastolischer diameter (cm), LVPW: linksventrikuläre Hinterwanddicke (cm), LV septal wall: interventrikuläre Septumdicke (cm), 0.8–0.6: Korrelationsfaktoren

Tabelle 2 stellt die Einteilung der linksventrikulären Hypertrophie anhand des LVMI dar. (Lang et al. 2015)

Tabelle 2: Einteilung der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) nach europäischen und amerikanischen Leitlinien (Lang et al. 2005)

Linksventrikuläre Hypertrophie	LVMI Masse bezogen auf die Körperoberfläche (g/m ²)	
	Frauen	Männer
Keine	<96 g/m ²	<116 g/m ²
Mild	96-108 g/m ²	116-131 g/m ²
Moderat	109-121 g/m ²	132-148 g/m ²
Schwer	>122 g/m ²	> 148 g/m ²

LVMI Regression wurde definiert als Abnahme des LVMI zum Follow-up Zeitpunkt verglichen mit dem Baselinewert.

Zudem wurde die Größe des linken Ventrikels anhand linearer Messungen der linksventrikulären enddiastolischen (LVEDD) und endsystolischen Diameter (LVESD) in der Parasternalen Längsachse erfasst.

Die Quantifizierung der globalen linksventrikulären systolischen Funktion erfolgte anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Zur Berechnung der LVEF erfolgte eine biplane Messung der linksventrikulären enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen (LVESV) Volumina im apikalen Zwei- bzw. Vierkammerblick anhand der Scheibchenmethoden modifiziert nach Simpson. Die LVEF berechnete sich dann aus der Formel: $LVEF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$. (Lang et al. 2015)

2.7 Ethikkommission

Die Studie wurde bewilligt durch die klinische Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar. Die Durchführung der Prozedur und Untersuchungen an den teilnehmenden Patienten erfolgte nach den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki der World Medical Association (WMA 2008) zur Durchführung biomedizinischer Forschung. Die Zustimmungen aller Patienten zur Teilnahme an der Registerdatensammlung lagen vor der Implantation in Form einer schriftlichen Einverständniserklärung vor. Vor der

Prozedur erfolgte eine Aufklärung der Patienten bezüglich des Ablaufs, der Dauer und möglicher Komplikationen oder Risiken.

2.8 Statistische Auswertung

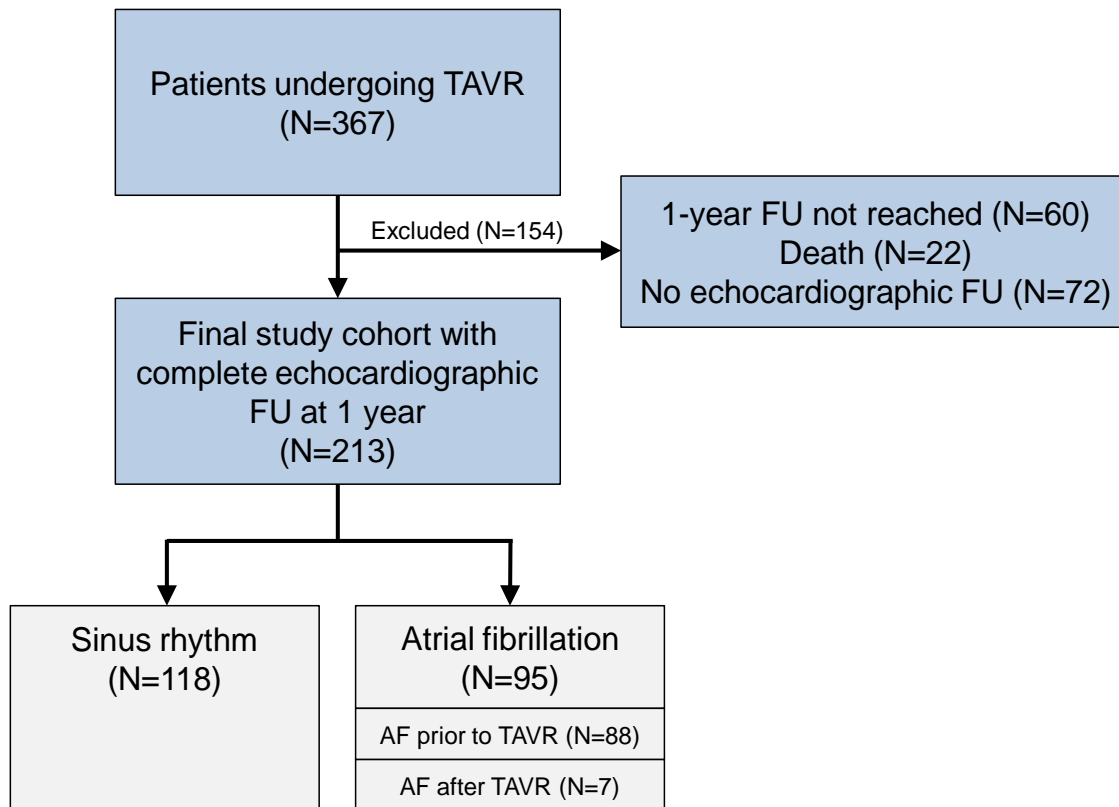
Die Ergebnisse, die aus den Daten dieser Arbeit gewonnen wurden, wurden sowohl deskriptiv als auch graphisch dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit Interquartilbereich angegeben. Kategoriale Variablen wurden als Zahlen und Prozentwerte ausgedrückt. Normal verteilte Daten wurden mittels t-Test ausgewertet. Für nicht normal verteilte Daten wurde der Mann-Whitney-U Test genutzt. Kategoriale Daten wurden mit dem Chi-Square oder dem exakten Test nach Fischer analysiert. Gepaarte Datenanalyse erfolgte mittels gepaartem T-Test oder Wilcoxon Test. Die Beziehung von Vorhofflimmern mit der relativen LVMI Veränderung während des Follow-ups wurde durch multivariate lineare Regression untersucht. Alle Variablen, die einen p-Wert < 0.1 bei univariater Analyse aufwiesen, wurden in dieses multivariate Model aufgenommen. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Kurven berechnet und die Gruppen untereinander mit dem log-rank-Test verglichen. Dabei wurden 4 Gruppen (SR mit LVMI Regression vs. SR ohne LVMI Regression vs. Vorhofflimmern mit LVMI Regression vs. Vorhofflimmern ohne LVMI Regression) in Bezug auf Gesamtmortalität und kardiale Rehospitalisierung miteinander verglichen. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Für die Berechnungen wurde das Statistikprogramm SPSS Version 26 (IBM, Chicago, USA) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt 367 Patienten erhielten zwischen Januar 2015 und Februar 2020 einen perkutanen Aortenklappenersatz im Klinikum rechts der Isar. Von der primären Gesamtpopulation wurden 154 Patienten ausgeschossen (Abbildung 4). Der Ausschluss aus der Analyse erfolgte aus drei Gründen. Bei 16% (N=60) der Patienten erfolgte der Ausschluss auf Grund des Fehlens eines 1-Jahres Follow-ups. Vor dem 12-Monats Follow-up verstarben 6% (N=22) der TAVI-Patienten und bei 20% (N=72) waren keine echokardiographischen Daten nach 12 Monaten verfügbar. Somit ergab sich eine finale Studienkohorte von 213 Patienten mit vollständigem echokardiographischen Datensatz nach einem Jahr. Bei 55% (N=118) der Patienten aus der finalen Studienkohorte zeigte sich ein Sinusrhythmus und 45% (N=95) litten unter Vorhofflimmern. Dabei war die präexistente Form, die bei 93% (N=88) der Patienten mit Vorhofflimmern vorlag, deutlich häufiger als die postprozedurale Form mit 7% (N=7).

Abbildung 4: Patientenkollektiv



3.2 Baseline-Charakteristika

Der Vergleich der demographischen Ausgangsdaten (Tabelle 3) der beiden Studienpopulationen ergab statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf das Alter und die Häufigkeit von chronischem Nierenversagen. Die Gruppe der Vorhofflimmerpatienten war mit 82 ± 7 Jahren etwas älter als Patienten mit Sinusrhythmus, die im Schnitt 79 ± 8 Jahre alt waren ($p=0,02$). Zudem litten in der Vorhofflimmergruppe mit 57% (N=57) deutlich mehr Menschen unter chronischem Nierenversagen als in der Sinusrhythmusgruppe, in der nur 39% (N=46) der Kohorte betroffen waren ($p=0,02$). Darüber hinaus lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor.

Tabelle 3: Demographische Ausgangsdaten

	Vorhofflimmern	Sinusrhythmus	p-
Baseline-Charakteristika	(N=95)	(N=118)	Wert

Alter (Jahren)	82 ± 7	79 ± 8	0.02
Weiblich	50% (47)	39% (46)	0.13
Body-mass-index (kg/m ²)	26.3 ± 5.6	25.7 ± 4.6	0.44
Arterielle Hypertonie	88% (84)	90% (106)	0.53
Dyslipidämie	59% (56)	66% (78)	0.33
Raucher	15% (14)	17% (20)	0.66
Diabetes mellitus	26% (25)	22% (26)	0.40
Koronare Herzerkrankung	67% (64)	68% (80)	0.95
Vorheriger perkutane Koronarintervention	44% (42)	48% (56)	0.60
Vorherige koronararterielle Bypass Operation	5% (5)	7% (8)	0.65
Vorheriger Schlaganfall	14% (13)	7% (8)	0.09
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	18% (17)	17% (20)	0.86
Karotisstenose	5% (5)	9% (11)	0.26
COPD	17% (16)	9% (11)	0.10
Chronisches Nierenversagen (eGFR < 60ml/min)	57% (54)	39% (46)	0.02
Schrittmacher	15% (14)	11% (13)	0.42
Defibrillator	3% (3)	2% (2)	0.48

Rechtsschenkelblock	6% (6)	11% (13)	0.23
Linksschenkelblock	8% (8)	7% (8)	0.65
EuroSCORE II	5.8 ± 4.8	4.6 ± 3.6	0.06
NYHA ≥ III	74% (70)	63% (74)	0.90

3.3 Prozedurale Daten

In Zusammenschau der Eingriffsdaten (Tabelle 4) ließen sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Populationen finden. Bei beiden Kohorten war der transfemorale Zugang Mittel der Wahl und bei 89% (N=105) der Vorhofflimmerpatienten und 86% (N=81) der Patienten mit Sinusrhythmus möglich. Der Prothesentyp Sapien S3 wurde am häufigsten eingesetzt.

Tabelle 4: Prozedurale Daten

Prozedurale Daten	Vorhofflimmern (N=95)	Sinusrhythmus (N=118)	p-Wert
Transfemorale Zugang	89% (105)	86% (81)	0.54
Prothesentyp			
Sapien S3	75% (72)	81% (96)	0.59
Evolut R	19% (18)	15% (18)	
Andere	5% (5)	3% (4)	
Prothesengröße (mm)	25.6 ± 2.4	26.2 ± 3.0	0.10

3.4 Klinisches Outcome vor Entlassung

Die Komplikationsraten einschließlich Herzinfarkt, Schlaganfall, sowie akutes Nierenversagen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 5). In Bezug auf

Blutungskomplikationen, neu aufgetretenen Rechts- sowie Linksschenkelblöcken und unmittelbar postprozedural benötigten Schrittmachern ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus finden. Sowohl die Aortenklappenfläche (VHF 1.70 ± 0.39 ; SR 1.71 ± 0.41) als auch der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe (VHF 10.2 ± 3.5 ; SR 9.9 ± 4.6) zeigten nach dem Eingriff vergleichbare Werte in den beiden Kohorten. Weder in der Vorhofflimmer- noch in der Sinusrhythmusgruppe zeigte sich nach dem Eingriff eine paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz über einen moderaten Grad hinaus.

Tabelle 5: Klinisches Outcome vor Entlassung

Klinisches Outcome vor Entlassung	Vorhofflimmern (N=95)	Sinusrhythmus (N=118)	p-Wert
Myokardinfarkt	1% (1)	0% (0)	0.44
Schlaganfall	1% (1)	1% (1)	1.00
Geringgradige Gefäßkomplikation	13% (12)	13% (15)	0.97
Hochgradige Gefäßkomplikation	3% (3)	2% (2)	0.66
Leichte Blutung	8% (7)	5% (6)	0.57
Schwere Blutung	4% (4)	3% (3)	0.70
Lebensbedrohliche Blutung	2% (2)	1% (1)	0.58
Akutes Nierenversagen Grad 1	1% (1)	1% (1)	1.00
Akutes Nierenversagen Grad 2	1% (1)	1% (1)	1.00
Akutes Nierenversagen Grad 3	3% (3)	3% (4)	1.00
Neu aufgetretener Rechtsschenkelblock	2% (2)	0% (0)	0.09
Neu aufgetretener Linksschenkelblock	8% (7)	3% (3)	0.09
Neuer Schrittmacher	11% (10)	9% (11)	0.73
Aortenklappenfläche (cm ²)	1.70 ± 0.39	1.71 ± 0.41	0.26
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	10.2 ± 3.5	9.9 ± 4.6	0.21

Paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz (AR) \geq moderat	0% (0)	0% (0)	-
---	--------	--------	---

3.5 Echokardiographische Baseline-Daten

Bei Betrachtung der echokardiographischen Ausgangsdaten (Tabelle 6) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Messungen des linken Ventrikels. So waren die zum Baseline Zeitpunkt gemessenen Werte des Zielparameters, dem linksventrikuläre Massenindex, in beiden Kohorten auf einem vergleichbaren Niveau (VHF=182 \pm 62g/m²; SR=176 \pm 61g/m²; p=0,45). Auch im Vergleich des LVEDD und des endsystolischen Durchmessers im linken Ventrikel (LVESD) sowie der Funktion des linken Ventrikels gemessen an der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Patienten mit Vorhofflimmern wiesen jedoch eine signifikant fortgeschrittenere Dilatation des linken Vorhofs (LA) (VHF=48 \pm 11 mm; SR=43 \pm 7 mm; p=0,004) und des rechten Ventrikels (RV) (VHF=33 \pm 4 mm; SR=31 \pm 4 mm; p=0,02) auf. Des Weiteren konnte mit Hilfe der Messung der tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), der im Kollektiv mit Vorhofflimmern durchschnittlich deutlich kleiner war als im Kollektiv mit Sinusrhythmus (VHF=20 \pm 4 mm; SR=22 \pm 5 mm; p=0,003), eine schlechtere Funktion des rechten Ventrikels bei den Vorhofflimmerpatienten nachgewiesen werden. Bei den Aortenklappenparametern konnte ein Unterschied im mittleren Druck über der Aortenklappe festgestellt werden, der in der Kohorte mit Sinusrhythmus signifikant größer war (VHF=41 \pm 13 mmHg; SR=45 \pm 14 mmHg; p=0,02). Eine signifikant höhere Rate an mittel- und hochgradigen Trikuspidalinsuffizienzen (VHF=16%; SR=2%; p<0,001) wurde bei Patienten mit Vorhofflimmern festgestellt.

Tabelle 6: Echokardiographische Ausgangsdaten

Baseline	Vorhofflimmern (N=95)	Sinusrhythmus (N=118)	p-Wert
LVMI (g/m ²)	182 \pm 62	176 \pm 61	0.45
LVEDD (mm)	46 \pm 8	46 \pm 7	0.86
LVESD (mm)	33 \pm 10	33 \pm 6	0.80

LV Septumwand (mm)	14 ± 2	14 ± 2	0.92
LV Hinterwand (mm)	13 ± 2	12 ± 2	0.42
LV-EF (%)	53 ± 11	53 ± 9	0.68
LA Durchmesser (mm)	48 ± 11	43 ± 7	0.004
KÖ(cm ²)	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.28
AV mittlerer Gradient (mmHg)	41 ± 13	45 ± 14	0.02
TAPSE (mm)	20 ± 4	22 ± 5	0.003
RV Durchmesser (mm)	33 ± 4	31 ± 4	0.02
RV-RA Gradient (mmHg)	40 ± 13	39 ± 15	0.70
Mitralinsuffizienz ≥ moderat (%)	21	12	0.07
Trikuspidalinsuffizienz ≥ moderat (%)	16	2	<0.001

3.6 Echokardiographische Daten zum ein Jahres Follow-up

In Tabelle 7 sind die echokardiographischen Daten dargestellt, die zum ein Jahres Follow-up erhoben wurden. Hierbei zeigten sich sowohl in der Funktion (LV-EF) als auch in den Dimensionen des linken Ventrikels (LVMI, LVEDD) signifikante Unterschiede im Vergleich der beiden Kohorten. Die Messung des linksventrikulären Massenindex ergab nach einem Jahr einen signifikant höheren Mittelwert in der Vorhofflimmergruppe als in der Sinusrhythmusgruppe (VHF=173 ± 61 g/m²; SR=154 ± 55 g/m²; p=0,02). Zudem konnte in der Vorhofflimmerkohorte eine signifikant höhere Rate an schwerer linksventrikulärer Hypertrophie (VHF=74%; SR=55%; p=0,005) nachgewiesen werden. Der relative Rückgang des LVMI war mit -9 ± 29% in der Sinusrhythmusgruppe signifikant größer als in der Vorhofflimmergruppe (-2 ± 28%) (p=0,04). Der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels in der Vorhofflimmergruppe war signifikant größer als in der Sinusrhythmusgruppe (VHF=47 ± 8 mm; SR=44 ± 6 mm; p=0,003). Im Vergleich der LV-EF zeigten Pateinten mit Vorhofflimmern signifikant niedrigere Wert als die Patienten mit erhaltenem

Sinusrhythmus (VHF=52 ± 11%; SR=56 ± 7%; p=0,004). Die Messung des linksatrialen Diameters (LA) ergab signifikant höhere Werte in der Vorhofflimmerkohorte als in der Sinusrhythmuskohorte (VHF=48 ± 12mm; SR=44 ± 28mm; p=0,01). Auch nach einem Jahr zeigten die Vorhofflimmerpatienten signifikant niedrigere TAPSE Werte als die Sinusrhythmusgruppe (VHF=19 ± 4 mm; SR=21 ± 4 mm; p=0,001). Zudem konnten weiterhin signifikant höhere RV-Diameter in der Vorhofflimmergruppe nachgewiesen werden (VHF=33 ± 5 mm; SR=31 ± 5mm; p=0,02). Neben der zum Baselinezeitpunkt bereits signifikant erhöhten Rate an mindestens mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz, zeigten die Vorhofflimmerpatienten nach einem Jahr auch eine signifikant höhere Rate an mindestens mittelgradiger Mitralklappeninsuffizienzen (VHF=21%; SR=6%; p=0,001).

Tabelle 7: Echokardiographische Follow-up Daten

Follow-up	Vorhofflimmern (N=95)	Sinusrhythmus (N=118)	p-Wert
LVMI (g/m ²)	173 ± 61	154 ± 55	0.02
Schwere LVH	74% (70)	55% (65)	0.005
Absoluter Rückgang des LVMI (g/m ²)	-10 ± 54	-22 ± 52	0.12
Relativer Rückgang des LVMI (%)	-2 ± 28	-9 ± 29	0.04
LVEDD (mm)	47 ± 8	44 ± 6	0.003
LVESD (mm)	33 ± 8	31 ± 6	0.07
LV Septumwand (mm)	13 ± 2	13 ± 2	0.23
LV Hinterwand (mm)	12 ± 2	12 ± 2	0.79

LV-EF (%)	52 ± 11	56 ± 7	0.004
LA Durchmesser (mm)	48 ± 12	44 ± 28	0.01
AV Fläche (cm ²)	1.8 ± 0.4	1.7 ± 0.3	0.29
AV mittlerer Gradient (mmHg)	10 ± 4	10 ± 3	0.84
TAPSE (mm)	19 ± 4	21 ± 431 ± 5	0.001
RV Durchmesser (mm)	33 ± 5	31 ± 5	0.02
RV-RA Gradient (mmHg)	37 ± 11	34 ± 12	0.22
Mitralinsuffizienz ≥ moderat (%)	21	6	0.001
Trikuspidalinsuffizienz ≥ moderat (%)	23	3	<0.001

3.7 Multivariable COX-Regression

Es erfolgte eine lineare multivariable Regressionsanalyse mit Veränderung des LVMI als unabhängige Variable (Tabelle 8). Vorhofflimmern erwies sich hier als unabhängiger Prädiktor für die Zunahme des LVMI ($\beta=0.076$; $p=0,04$).

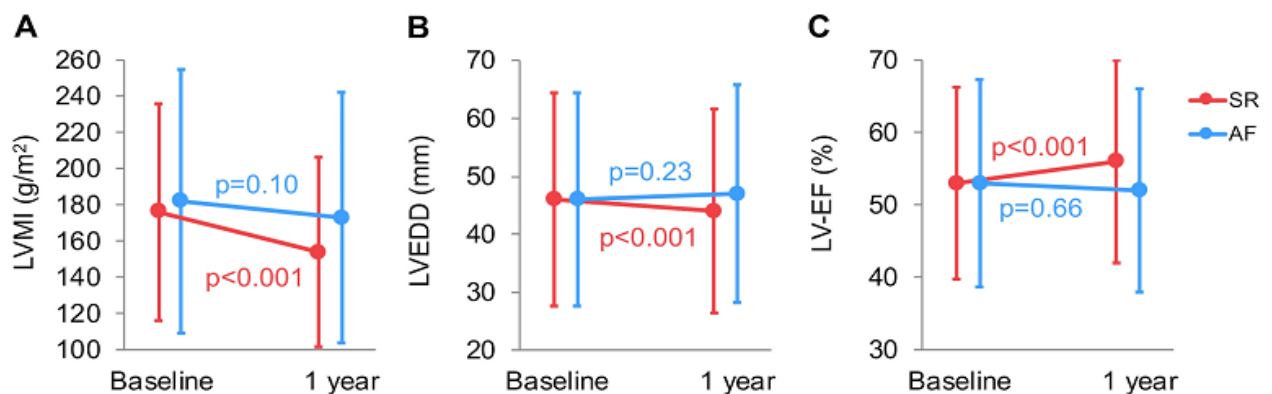
Tabelle 8: Multivariable COX-Regression

	Regression Koeffizient β (95% CI)	p-Wert
Alter	0.001 (-0.004 to 0.006)	0.35
Weiblich	-0.035 (-0.111 to 0.040)	0.36
MI \geq moderat	-0.027 (-0.131 to 0.077)	0.61
Schrittmacher zum Baselinezeitpunkt	0.101 (-0.010 to 0.212)	0.08
LVMI zum Baselinezeitpunkt	-0.002 (-0.002 to -0.001)	<0.001
Vorhofflimmern	0.076 (0.001 to 0.150)	0.04

3.8 Entwicklung der linksventrikulären Remodeling Parameter

Die Entwicklung der linksventrikulären Remodeling Parameter im Verlauf der Studie ist in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5 A-C: Entwicklung der linksventrikulären Parameter im Studienverlauf



Mittels Paaranalysen konnte ein statistisch signifikanter Rückgang des LVMI von 176 ± 61 g/m² zum Baselinezeitpunkt auf 154 ± 55 g/m² zum ein Jahres Follow-up (p < 0,001) in der Sinusrhythmusgruppe gezeigt werden. In der Vorhofflimmerkohorte hingegen erreichte der Rückgang des LVMI keine statistische Signifikanz (von 182 ± 62 g/m² auf 173 ± 61 g/m² p=0,10). (Abbildung 5A)

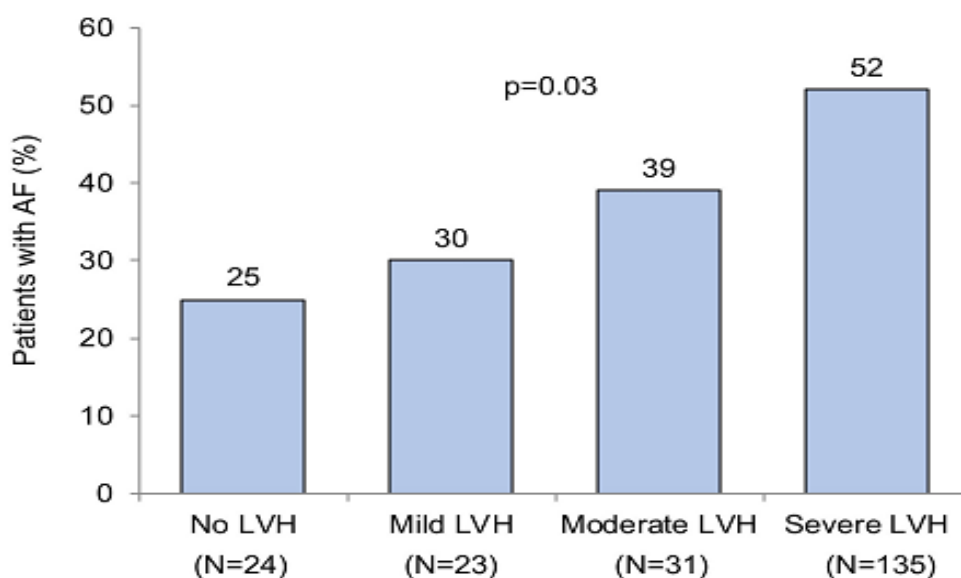
In Betrachtung des LVEDD ergab sich wiederum ein statistisch signifikanter Rückgang von $46 \pm 7\text{mm}$ zum Baselinezeitpunkt auf $44 \pm 6\text{mm}$ zum ein Jahres Follow-up Zeitpunkt ($p < 0,001$) in der Sinusrhythmusgruppe. Die Vorhofflimmergruppe hingegen zeigte einen leichten Anstieg des LVEDD von $46 \pm 8\text{mm}$ auf $47 \pm 8\text{mm}$ ($p = 0,23$). (Abbildung 5B)

Auch die Auswurfleistung des Herzens gemessen an der linksventrikulären Ejektionsfraktion veränderte sich in beiden Kohorten gegenläufig. Während die Sinusrhythmusgruppe einen statistisch signifikanten Anstieg der LV-EF von $53 \pm 9\%$ auf $56 \pm 7\%$ ($p < 0,001$) erzielen konnte, verringerte sich die Auswurfleistung in der Vorhofflimmergruppe von $53 \pm 11\%$ auf $52 \pm 11\%$ ($p = 0,66$) innerhalb eines Jahres. (Abbildung 5C)

3.9 Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern an den Schweregraden von linksventrikulärer Hypertrophie

In Abbildung 6 ist der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern an den Schweregraden von linksventrikulärer Hypertrophie zum Zeitpunkt des ein Jahres Follow-ups dargestellt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Vorhofflimmerprävalenz mit zunehmender Schwere von linksventrikulärer Hypertrophie ($p = 0,03$).

Abbildung 6: Anteil der Vorhofflimmerpatienten an den Schweregraden von linksventrikulärer Hypertrophie ein Jahr nach TAVI



3.10 Klinische Prognose

Das klinische Follow-up der Patienten erfolgte im Median nach 18,4 Monaten (Interquartilsabstand (IQR) 13.7 – 30.4 Monate). Um das klinische Outcome in Abhängigkeit des Remodelings und des Rhythmus auszuwerten, wurde die gesamte Studienpopulation in vier Gruppen untergliedert:

Gruppe 1: Sinusrhythmus mit LVMI Regression

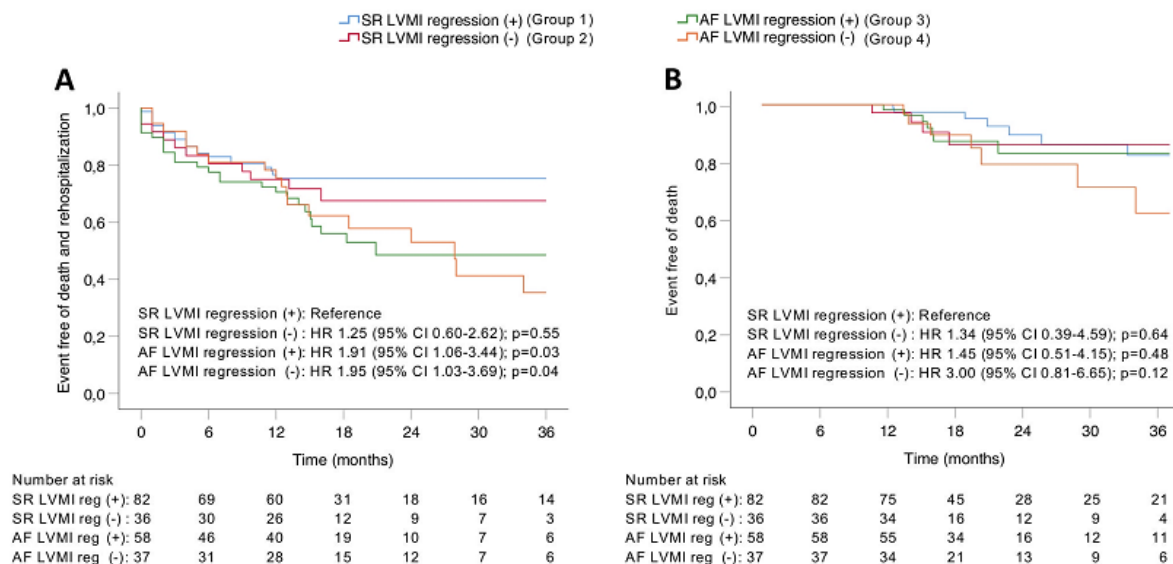
Gruppe 2: Sinusrhythmus ohne LVMI Regression

Gruppe 3: Vorhofflimmern mit LVMI Regression

Gruppe 4: Vorhofflimmern ohne LVMI Regression

LVMI Regression wurde hierbei definiert als Abnahme des LVMI zwischen Baseline und Follow-up.

Abbildung 7: Kaplan Meier Kurve für den kombinierten Endpunkt aus Überleben und Freiheit von Rehospitalisierung nach TAVI



Die Kaplan Meier Kurve des kombinierten Endpunkts aus Überleben und Freiheit von Rehospitalisierung nach TAVI zeigte nach drei Jahren die beste Prognose für Patienten aus Gruppe 1 mit Sinusrhythmus und LVMI Regression (Abbildung 7A). Diese Gruppe diente als Referenzwert. Patienten mit Sinusrhythmus ohne LVMI Regression (Gruppe 2) zeigten eine schlechtere Prognose, jedoch ohne statistische Signifikanz (p=0,55). Patienten mit Vorhofflimmern und LVMI Regression (Gruppe 3)

zeigten auch statistisch signifikant schlechtere Ergebnisse ($p=0,03$). Die signifikant schlechteste Prognose in Bezug auf die kombinierten Endpunkte Überleben und Freiheit von Rehospitalisierung hatten Patienten aus Gruppe 4 mit Vorhofflimmern und ohne LVMI Regression ($p=0,004$).

In Bezug auf das Überleben schnitt Gruppe 4 ebenfalls am schlechtesten ab (Abbildung 7B). Das Signifikanzniveau konnte hier jedoch nicht erreicht werden.

4. Diskussion

Diese Studie ist die erste, die den Einfluss von Vorhofflimmern im Vergleich zu Sinusrhythmus auf das linksventrikuläre Remodeling nach TAVI untersucht hat.

Zusammenfassend handelt es sich bei den wichtigsten Erkenntnissen dieser Studie um folgende:

- Echokardiographisch konnten wir einen signifikanten Rückgang des LVMI und linksventrikulärer Diameter, sowie eine signifikant verbesserte Auswurfleistung des linken Ventrikels nach einem Jahr in der Sinusrhythmusgruppe nachweisen. Die Patienten mit Vorhofflimmern dagegen zeigten keine Veränderungen in Bezug auf diese Remodeling Parameter, was zu höheren LVMI-Werten ($173 \pm 61 \text{g/m}^2$ vs. $154 \pm 55 \text{g/m}^2$) und zu einem höheren Anteil an schwerer linksventrikulärer Hypertrophie (75% vs. 55%) in der Vorhofflimmergruppe im Studienverlauf führte.
- Vorhofflimmern konnte als unabhängiger Prädiktor für Veränderungen des LVMI nach TAVI identifiziert werden.
- Patienten mit Vorhofflimmern, die keine Regression des LVMI aufwiesen, hatten das schlechteste klinische Outcome in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Freiheit von Rehospitalisierung und Überleben verglichen mit allen anderen Patientenkollektiven.

Unsere Ergebnisse werfen zwei zentrale Fragen auf, die im folgenden Abschnitt anhand der aktuellen Studienlage erörtert werden sollen.

Zuerst soll geklärt werden, ob die linksventrikuläre Hypertrophie der Vorhofflimmergruppe das schlechtere klinische Outcome in dieser Kohorte erklären kann.

Anschließend soll diskutiert werden, ob und auf welche Weise Vorhofflimmern selbst linksventrikuläre Hypertrophie nach TAVI induzieren kann.

4.1 Einfluss von LVMI-Regression auf das klinische Outcome nach TAVI

Die Sub-gruppenanalysen der Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) Studie, einer groß angelegten Langzeitstudie zur Evaluation der TAVI Therapie im Vergleich zur operativen Therapie der Aortenklappenstenose, untersuchten den Einfluss von LVMI Regression auf das klinische Outcome von Patienten nach TAVI. (Chau et al. 2020; Lindman et al. 2014) Lindmann et al. teilte hierzu die TAVI-Patienten im Hinblick auf LVMI Regression nach 30 Tagen oberhalb und unterhalb der medianen LVMI Regression der TAVI-Kohorte ein. Die Patienten mit LVMI-Regression oberhalb des Medians profitierten von einer signifikant niedrigeren allgemeinen Rehospitalisationsrate (9,5% vs 18,5%; $p=0,02$) und signifikant niedrigerer Rehospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz (7,3% vs.13,6%: $p=0,01$). (Lindman et al. 2014) Chau et al. evaluierte den Einfluss der LVMI-Regression auf das klinische Outcome nach TAVI über einen Zeitraum von 5 Jahren. Dabei konnte für einen Rückgang des LVMI um jeweils 10 g/m² zwischen Baseline und 1-Jahres Follow-up eine Risikoreduktion von 4% in Bezug auf Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität, sowie Rehospitalisierung zwischen einem und 5 Jahren dargelegt werden. Zudem profitierten die Patienten mit LVMI-Regression von einer höheren Lebensqualität. (Chau et al. 2020)

Diese Daten decken sich mit den Beobachtungen aus unserer Analyse über Gesamtüberleben und Rehospitalisierung. Hier zeigten die Patienten mit Vorhofflimmern, die keine Regression des LVMI aufwiesen, das schlechteste klinische Outcome in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Freiheit von Rehospitalisation und Überleben verglichen mit allen anderen Patientenkollektiven.

Es ist also festzuhalten, dass LVMI Regression nach TAVI einen positiven Einfluss auf das klinische Outcome der Patienten hat.

Ein möglicher Einfluss von Vorhofflimmern auf den LVMI nach TAVI war jedoch noch nicht Gegenstand der Untersuchungen.

4.2 Zusammenhang von Vorhofflimmern und LVMI

Eine wechselseitige Beziehung von Vorhofflimmern und linksventrikulärem Remodeling ist in Studien zu anderen Entitäten weitreichend belegt. (Hennersdorf et al. 2007; Okin et al. 2006; Kowallick et al. 2019; Mattioli et al. 2005; Hunter et al. 2014; Kim et al. 2011; Marrouche, Kheirkhahan, and Brachmann 2018)

Der Zusammenhang von Vorhofflimmern und LVMI ist jedoch bezüglich der Kausalität noch nicht ausreichend geklärt. Dies wird im folgenden Abschnitt näher betrachtet.

4.2.1 Einfluss des LVMI auf Vorhofflimmern

Einerseits ist bekannt, dass LVMI-Regression den linksventrikulären Füllungsdruck reduzieren und somit Größe und Funktion des linken Vorhofs positiv beeinflussen kann. (Mattioli et al. 2005) Eine explizite Assoziation von LVMI-Regression und der Entwicklung von Vorhofflimmern wurde in dieser Studie jedoch nicht untersucht. Diesen Zusammenhang evaluierte eine Studie von Hennersdorf et al.. Die Autoren untersuchten die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Hypertoniepatienten in Abhängigkeit von echokardiographischer LVMI-Regression bzw. Progression über 24 Monate. Dabei fiel die Vorhofflimmerprävalenz in der Gruppe mit LVMI-Regression von 12,5% auf 1,8% ($p < 0,05$) und stieg von 8,5% auf 17% ($p < 0,01$) in der Gruppe mit LVMI Progression. (Hennersdorf et al. 2007)

Diese Daten decken sich mit einer Studie von Okin et al.. Hier konnte gezeigt werden, dass Patienten unter antihypertensiver Therapie, die in der Elektrokardiographie geringere Anzeichen für linksventrikuläre Hypertrophie zeigten, seltener Vorhofflimmern entwickelten, als Patienten mit verstärkter LVH. (Okin et al. 2006)

Diese Erkenntnisse legen nahe, dass LVMI-Regression die Entwicklung und das Fortschreiten von Vorhofflimmern positiv beeinflussen kann.

4.2.2 Einfluss von Vorhofflimmern auf das linksventrikuläre Remodeling

Andererseits könnte auch das Vorhofflimmern selbst der Auslöser der Kausalkette sein und die Umbauprozesse des linken Herzens modulieren. Diese These wird gestützt durch steigende Evidenz dafür, dass die Konversion des Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus und Erhalt dessen im Sinne der Rhythmuskontrolle einen positiven Einfluss auf linksventrikuläres Remodeling hat (Hunter et al. 2014; Prabhu et al. 2017; Kowallick et al. 2019).

Ein Vergleich von medikamentöser Therapie und Katheterablation des Vorhofflimmerns bei Herzinsuffizienzpatienten erfolgte in der CASTLE-AF Studie, die über 3000 Patienten über einen Zeitraum von 8 Jahren beobachtete. In der Ablationsgruppe zeigten sich mit 28,5% signifikant niedrigere Raten des kombinierten primären Endpunktes, Tod oder Hospitalisation bei dekompensierter Herzinsuffizienz, als in der medikamentös behandelten Gruppe mit 44,5% ($p=0,007$). Ein wichtiger zweiter Endpunkt dieser Studie war die echokardiographische Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Hierbei zeigte sich in der Ablationsgruppe ein signifikant höherer Anstieg (8%) als in der Kohorte unter medikamentöser Therapie (0,02%) ($p=0,005$). (Marrouche, Kheirkhahan, and Brachmann 2018)

Weitere Parameter des linken Herzens wurden von Prabhu et al. untersucht. Die Studie verglich die Katheterablationstherapie mit medikamentöser Therapie des Vorhofflimmerns mittels Magnetresonanztomographie. Hier konnte eine signifikante Zunahme der LV-EF (Ablation: +18,3% vs. Medikamentöse Therapie: +4,4%; $p<0,001$) in der Ablationsgruppe nachgewiesen werden. Zudem konnte eine signifikant größere Reduktion sowohl des Volumens im linken Vorhof ($-12 \pm 13 \text{ ml/m}^2$ vs. $1.7 \pm 14 \text{ ml/m}^2$; $p<0,0001$) als auch des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) ($-24 \pm 24 \text{ ml/m}^2$ vs. $-8.0 \pm 20 \text{ ml/m}^2$; $p=0,007$) in der Ablationsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe gefunden werden. (Prabhu et al. 2017)

Kim et al. untersuchten die Katheterablation im Vergleich zur medikamentösen Frequenzkontrolle auch im Hinblick auf den Zielparameter in dieser Studie. Das Kollektiv mit Katheterablationstherapie zeigte einen Rückgang des LVMI von $104.2 \text{ g/m}^2 \pm 20.5 \text{ g/m}^2$ zum Baselinezeitpunkt auf $98.2 \text{ g/m}^2 \pm 18.3 \text{ g/m}^2$ ($p=0.03$) zum Follow-up Zeitpunkt nach durchschnittlich 20,7 Monaten. Bei den Patienten, die

medikamentös behandelt wurden, konnten hingegen keine Veränderungen des LVMI gefunden werden. (Kim et al. 2011)

Diese Daten zu den linksventrikulären Remodelingparametern decken sich mit den Beobachtungen aus unserer Studie. Auch wir konnten signifikante Verbesserungen aller linksventrikulärer Parameter im Studienverlauf in der Sinusrhythmusgruppe beobachten, wohingegen die Vorhofflimmergruppe keinerlei Verbesserung zeigte. Bei all diesen Studien, die das linksventrikuläre Remodeling in Bezug auf Vorhofflimmern und Sinusrhythmus untersucht haben, liegt jedoch noch keine nach TAVI vor.

Eine kleine Studie mit 89 Patienten nach chirurgischem Aortenklappenersatz konnte einen höheren LVMI bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus in der klinischen Nachsorge zeigen ($163 \text{ g/m}^2 \pm 8 \text{ g/m}^2$ vs. $131 \text{ g/m}^2 \pm 7 \text{ g/m}^2$; $p=0.001$). (Jin, Pillai, and Westaby 1999)

4.3 Mechanismen von herzhrythmusassoziiertem linksventrikulärem Remodeling

Auf der Grundlage dieser Beobachtungen ergibt sich die Frage nach der Pathophysiologie von herzhrythmusassoziiierter linksventrikulärer Hypertrophie.

4.3.1 Molekulares und elektrophysiologisches Remodeling

Dass Vorhofflimmern molekulares und elektrophysiologisches Remodeling initiieren kann, ist durch Studien am Vorhofmyokard bereits dargelegt worden. (Nattel and Harada 2014; Poudel et al. 2015) Da der Zugang zu ventrikulärem Myokard deutlich limitierter ist als der Zugang zu Vorhofmyokard, das beispielsweise im Rahmen von Bypassoperationen entnommen werden kann, war auch die Studienlage zur molekularen Veränderungen auf linksventrikulärer Ebene lange Zeit dünn. Pabel et al. gelang es nun aber anhand von Ventrikelmyokard, das Aortenklappenstenosepatienten im Rahmen des chirurgischen Klappenenersatzes entnommen wurde, die Einflüsse von Vorhofflimmern auf das linksventrikuläre Myokard zu untersuchen. Die Autoren untersuchten das linksventrikuläre Myokard von 31 Patienten mit Sinusrhythmus und 24 Patienten mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern.

Anhand funktioneller Analysen konnte eine reduzierte Ca^{2+} Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum während der Systole in Kardiomyozyten der Vorhofflimmerpatienten dargelegt werden. Grundlage für diese elektrophysiologischen Veränderungen stellte molekulares Remodeling auf ventrikulärer Ebene dar. Eine zentrale Rolle hierbei spielte die Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Proteinkinase II δ c (CaMKII). Diese fand sich häufiger oxidiert in den Kardiomyozyten der Vorhofflimmerpatienten. Oxidierte CAMKII zeigte eine erhöhte Aktivität und sorgte für einen höheren Anteil an phosphoryliertem Ryanodinrezeptor 2. Die Hyperphosphorylierung des Ryanodinrezeptors wiederum führte zu einem Kalziumleck aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, was die reduzierte Kalziumfreisetzung in der Systole erklärt. (Pabel et al. 2022) Studien an Herzinsuffizienzpatienten konnten zeigen, dass der hier gefundene Pathomechanismus die kardiale Kontraktilität verschlechtern und zu kardialem Remodeling mit konsekutiver systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz führen. (Sossalla et al. 2010; Fischer, Maier, and Sossalla 2013)

4.3.2 Myokardiale Fibrose

Eine weitere mögliche Erklärung für die Beziehung von Vorhofflimmern mit anhaltender linksventrikulärer Hypertrophie könnte eine durch Vorhofflimmern induzierte Tachykardiomyopathie sein. Diese Form der Herzinsuffizienz kann bei langfristig unkontrollierter Tachykardie im Rahmen des Vorhofflimmern auftreten. Histopathologische Analysen zeigten erhöhte Entzündungsparameter der Kardiomyozyten, sowie interstitielle Fibrose bei Patienten mit Tachykardiomyopathie (Mueller et al. 2017).

Auch im Tiermodell konnte ein erhöhter Anteil an ventrikulärer Fibrose bei erhöhter ventrikulärer Frequenz histologisch nachgewiesen werden. Dossall et al. induzierte mittels implantierter Schrittmacher chronisches Vorhofflimmern bei Hunden. Die ventrikuläre Frequenz der Hunde wurde medikamentös auf <180 Schläge pro Minuten reguliert. Nach 6 Monaten zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an ventrikulärer Fibrose der VHF-Kohorte verglichen mit der Baselinekontrolle (Baseline: 1,0% vs 6 Monate VHF: 2,2%,: $p < 0,01$). Diese Ergebnisse weisen auf eine Entwicklung von ventrikulärer Fibrose durch Vorhofflimmern hin, konnten allerdings nicht im Schweine- und Ziegenmodell reproduziert werden. (Dossall et al. 2013) Avitall et al. untersuchte

den Einfluss der ventrikulären Herzfrequenz bei Vorhofflimmern auf das Remodeling am Hundemodell genauer. Es wurde Vorhofflimmern durch schnelles atriales pacing bei Hunden induziert. Eine Kohorte erhielt zusätzlich eine Ablation des AV-Knotens und eine ventrikuläre Stimulation von 80 Schlägen pro Minute. Histologisch konnte in dieser Kohorte atriale jedoch keine ventrikuläre Fibrose gefunden werden. Bei Hunden ohne Ablation des AV-Knotens und mit schnellerer ventrikulärer Frequenz konnte auch ein signifikant höherer Anteil an ventrikulärer Fibrose nachgewiesen werden. (Avitall et al. 2008)

Im Tiermodell konnte der Zusammenhang von Vorhofflimmern mit einem erhöhten Anteil an fibrotischem Ventrikelmyokard bereits histologisch gezeigt werden. Bislang gibt es leider keine Studien, die histologisch den Zusammenhang von Vorhofflimmern mit ventrikulärer Fibrose am menschlichen Herz darlegen konnten.

Eine Studie von Ling et al. gelang dies allerdings mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Eine etablierte Methode zum Nachweis von interstitieller myokardialer Fibrose ist das Messen der postkontrastmittel T1-Zeit im MRT. (Moon et al. 2013) Diffuse Fibrose erhöht den Anteil an extrazellulärem Raum im Ventrikelmyokard. Da das Kontrastmittel im extrazellulären Raum frei diffundieren kann, korreliert eine verkürzte postkontrastmittel T1-Zeit mit erhöhtem fibrotischen Anteil des Myokards. Diese Methode wurde mittels histologischer Untersuchungen von myokardialen Biopsien evaluiert. (Wijesurendra and Casadei 2015; Iles et al. 2008) Basierend auf diesem Prinzip erfolgte in einer MRT Studie der Vergleich der ventrikulären postkontrastmittel T1-Zeit von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, persistierendem Vorhofflimmern und einer gesunden Kontrollkohorte. Dabei zeigten sich signifikant niedrigere postkontrastmittel T1-Zeiten bei den Vorhofflimmerpatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte (Kontrollgruppe: 535 ± 86 ms; paroxysmales VHF: 427 ± 95 ms; persistierendes VHF: 360 ± 84 ms; $p < 0.001$). Diese Ergebnisse legen eine Assoziation von Vorhofflimmern mit der Entwicklung linksventrikulärer Fibrose beim Menschen nahe. (Ling et al. 2012)

Wie linksventrikuläre Fibrose das linksventrikuläre Remodeling beeinflusst, soll im Folgenden erklärt werden. Im bereits beschriebenen Hundemodell von Dossall et al. wurde auch die LV-EF der Tiere untersucht. Nach 6 Monaten Vorhofflimmerstimulation und einem signifikanten Anstieg der linksventrikulären Fibrose, zeigte sich auch ein signifikanter Abfall der LV-EF von 54% auf 33% ($p < 0,05$). (Dossall et al. 2013)

Eine Studie von Prabhu et al. konnte einen negativen Einfluss von linksventrikulärer Fibrose auf das linksventrikuläre Remodeling auch am menschlichen Herz nachweisen. Nach Katheterablation bei Vorhofflimmerpatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion zeigten Patienten ohne myokardiale Fibrose in der MRT-Bildgebung einen signifikant höheren Anstieg der linksventrikulären Auswurfleistung als Patienten mit Fibrose (+22% vs. +12%; $p=0.007$). (Prabhu et al. 2017)

Es existieren bereits auch Daten, die auf einen negativen Einfluss von Fibrose auf das linksventrikuläre Remodeling nach TAVI hinweisen. Eine Studie von Dobson et al. untersuchte den Zusammenhang von linksventrikulärer Fibrose und linksventrikulärem Remodeling mithilfe von MRT-Scans vor und 4 Tage nach TAVI. Hierbei zeigte sich, dass die Patienten, die zum Baselinezeitpunkt keine Hinweise auf myokardiale Fibrose im MRT-Scan zeigten, von der größten LVMI Regression ($13.9 \pm 7.1\%$) verglichen mit Patienten mit fokaler myokardialer Fibrose ($7,4 \pm 5\%$) und Patienten mit ausgeprägter diffuser Fibrose ($7,2 \pm 7,0\%$, $p=0,005$) profitierten. (Dobson et al. 2016) Diese mittels MRT-Bildgebung gewonnenen Daten konnten erst kürzlich von Puls et al. auch histopathologisch mit Hilfe von Biopsien des linken Ventrikels bestätigt werden. 100 Patienten nach TAVI erhielten eine Biopsie mit Gewinnung von myokardialem Gewebe. Der Anteil des fibrotischen Gewebes am gesamten Herzgewebe des jeweiligen Patienten wurde gemessen. Es wurde ein Medianwert des fibrotischen Gewebeanteils aller Proben errechnet. Patienten, deren Anteil an myokardialer Fibrose über diesem Median lag, zeigten einen signifikant höheren LVMI als die Patienten, deren Wert kleiner war als der Median ($161 \text{ g/m}^2 \pm 43 \text{ g/m}^2$ vs. $142 \text{ g/m}^2 \pm 39 \text{ g/m}^2$; $p=0.03$). Zudem konnte eine signifikant größere linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten mit geringerer Fibrose nachgewiesen werden ($55 \pm 11\%$ vs. $44 \pm 17\%$; $p=0.0002$). (Puls et al. 2020)

4.3.3 Hämodynamik

Vorhofflimmern kann zu einer Asynchronität von Vorhof und Ventrikel und einer damit verbundenen Variabilität der Zykluslänge im linken Ventrikel führen. Clark et al. untersuchten den Einfluss der Zykluslängenvariabilität im Ventrikel bei Vorhofflimmerpatienten auf die Hämodynamik des Herzens. Dazu wurde nach Schrittmacherimplantation Vorhofflimmern intrinsisch herbeigeführt. Mittels Elektrogramm des rechten Ventrikels wurde dabei die ventrikuläre Frequenz

aufgezeichnet. Nach AV-Knoten Ablation verglich man Patienten, die ein regelmäßiges ventrikuläres Pacing mit der Durchschnittsfrequenz der zuvor aufgezeichneten ventrikulären Frequenz erhielten, mit Patienten, die individualisiert mit der unregelmäßigen Frequenz stimuliert wurden, die zuvor während der VHF-Induktion aufgezeichnet wurde. Patienten mit unregelmäßiger Stimulation zeigten im Vergleich zu den Patienten mit regelmäßiger Stimulation eine verminderte kardiale Auswurfleistung (4.4 ± 1.6 vs. 5.2 ± 2.4 Liter/min, $p < 0.01$), einen erhöhten pulmonalen Verschlussdruck (17 ± 7 vs. 14 ± 6 mm Hg, $p < 0.002$) und einen erhöhten Druck im rechten Vorhof (10 ± 6 vs. 8 ± 4 mm Hg, $p < 0.05$). (Clark et al. 1997). Daraus resultiert eine erhöhte Wandspannung, die in eine Hypertrophie des linken Ventrikels übergeht. (Alter et al. 2016) In diesem Zusammenhang könnte man diskutieren, dass eine reduzierte Klappenöffnungsfläche sowie ein erhöhter transvalvulärer Gradient mit einem verschlechterten Remodeling nach TAVI assoziiert sein könnte. Jedoch konnte weder in unserer Studie noch die PARTNER Sub-Analyse ein solcher Zusammenhang gefunden werden. Potentiell zu kleine Restgradienten über der Aortenklappe nach TAVI könnten Grund für diesen bisher nicht nachgewiesenen Zusammenhang sein. Eine weitere Erklärung wäre ein durchaus größerer Effekt von anderen Einflussgrößen wie Vorhofflimmern und der Größe des linksventrikulären Massenindex zum Baselinezeitpunkt auf das Remodeling nach TAVI.

4.3.4. Perfusion und Perfusionsreserve

Vorhofflimmerpatienten präsentieren sich klinisch häufig mit Symptomen myokardialer Ischämie und auch ohne das Vorliegen einer KHK konnte bei Vorhofflimmerpatienten laborchemisch eine Troponinfreisetzung dargelegt werden. (Parwani et al. 2013) Diese klinischen Beobachtungen initiierten Studien zum Einfluss von Vorhofflimmern auf die myokardiale Perfusion. Mittels Positronen-Emissions Tomographie (PET) evaluierten Range et al. die myokardiale Perfusion und Perfusionsreserve bei Vorhofflimmerpatienten ohne Vorliegen einer KHK. Verglichen mit einer nach Alter und Geschlecht gepaarten gesunden Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikant reduzierte myokardiale Durchblutung in Ruhe (0.95 ± 0.19 vs. 1.14 ± 0.22 mL/min/mL; $p=0.009$) und nach induzierter Hyperämie (2.07 ± 0.80 vs. 3.33 ± 0.78 mL/min/mL; $p=0.001$),

sowie eine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Resistenz unter Hyperämie (47+21 vs. 29+7 mmHg x mL/min/mL; p=0.012). Bei einer kleinen Kohorte der Vorhofflimmerpatienten (10 Patienten) erfolgte anschließend mittels Kardioversion eine erfolgreiche Rhythmuskontrolle. Interessanterweise konnte bei diesen Patienten vier Monate nach erfolgreicher Kardioversion eine Normalisierung der myokardialen Durchblutung und der kardiovaskulären Resistenz dargelegt werden. (Range et al. 2007) Vorhofflimmern kann somit zu einer mikrovaskulären Dysfunktion führen. In der microvascular disease in aortic stenosis (MIDAS) Studie wurde der Einfluss dieser mikrovaskulären Dysfunktion auf das linksventrikuläre Remodeling von Aortenklappenstenosepatienten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die mikrovaskuläre Dysfunktion das linksventrikuläre Remodeling durch Veränderungen des LVMI (adjustierter Regressionskoeffizient $\beta=-0,25$; p=0.03) und der LV-EF (adjustierter Regressionskoeffizient $\beta=0.41$; p=0,002) nachteilig beeinflusst. (Zhou et al. 2022) Die Reversibilität der Perfusionsstörung durch Kardioversion, die von Range et al. beobachtet wurde, könnte eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse der CASTLE-AF und EAST-AFNET Studie sein. Da diese Beobachtung aber an einer sehr kleinen Kohorte von lediglich 10 Patienten erfolgte, müssten diese Resultate in Studien mit größeren Patientenkollektiven reproduziert werden.

4.4 Klinische Konsequenzen

Neben der bereits diskutierten Risikorate für Schlaganfall und Blutungsereignisse, liefert unsere Studie neuerliche Erkenntnisse über den Einfluss von Vorhofflimmern auf das klinische Outcome der Patienten nach TAVI. Diese Studie könnte die Entwicklung neuer therapeutischer Optionen für Patienten mit Vorhofflimmern nach TAVI initiieren.

4.4.1 Ablation

So könnte die präprozedurale Wiederherstellung des Sinusrhythmus mittels Katheterablation zu verbesserten Ergebnissen nach TAVI führen. Es gibt weitreichende Evidenz dafür, dass Katheterablation bei Vorhofflimmerpatienten nach TAVI mit verbessertem linksventrikulärem Remodeling einher geht. (Kirchhof et al. 2020; Brachmann et al. 2021) Neben einem verbesserten Remodeling könnten die Patienten nach dieser Therapie auch von einem besseren klinischen Outcome profitieren. Cathy et al. untersuchten anhand von Propensity score matching den Effekt von perioperativer Ablation bei Vorhofflimmerpatienten, die sich kardialer Chirurgie unterzogen. Es konnte gezeigt werden, dass die behandelten Patienten von einem signifikant höheren Langzeitüberleben verglichen mit unbehandelten Patienten profitieren konnten. Des Weiteren war das Überleben von Patienten, die mittels Ablation behandelt worden sind, vergleichbar mit Patienten ohne Vorhofflimmern. (McCarthy et al. 2013)

4.4.2 Blockade des Renin-Angiotensin Systems

Da bis zu 50% der Vorhofflimmerpatienten auch nach wiederholter Ablation ein Rezidiv erleiden, bleibt diesen Patienten der weitreichende Nutzen der Ablationstherapie bedauerlicherweise verwehrt. (Xing et al. 2018) Eine weitere Therapieoption für diese TAVI-Patienten mit Vorhofflimmern könnte die konsequente Einnahme von Blockern des Renin-Angiotensin Systems (RAS) sein. Es gibt weitreichende Evidenz, dass das RAS-System eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von rhythmusassoziiertem Remodeling einnimmt. (Mascolo et al. 2020; Goette et al. 2009). Goette et al. konnten beispielsweise im Schweinmodell zeigen, dass die Einnahme von Irbesatan, einem Angiotensin 2 Blocker, durch Vorhofflimmern induzierten oxidativen Stress im

linksventrikulären Myokard reduzieren und die myokardiale Perfusion verbessern kann. (Goette et al. 2009) Zudem gibt es zahlreiche klinische Studien, die einen prophylaktischen Nutzen von RAS-Blockern nahe legen. Hierzu erfolgte eine Metaanalyse der randomisiert-kontrollierten klinischen Studien. (Yu et al. 2021) Die Autoren der Studie legten einen Nutzen der Einnahme vor allem bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz dar. Durch die Einnahme von RAS-Blockern konnte hier eine Reduktion der Vorhofflimmerinzidenz von 49% dargelegt werden. (Odds ratio (OR): 0.51, 95% KI: 0.30–0.85, P=.01)(Chaugai, Meng, and Ali Sepehry 2016)

Zudem gibt es weitreichende Evidenz, die auch für Patienten nach TAVI den Nutzen der Einnahme von RAS-Blockern darlegen. Ochiai et al. konnten eine signifikante Regression des LVMI der Therapiegruppe verglichen mit der Kontrollgruppe ohne RAS-Blockade ($-9\pm 24\%$ vs $-2\pm 25\%$, $p=0.024$) darlegen. Zudem profitierte die Therapiegruppe von einer signifikant geringeren Gesamtmortalität (Hazard Ratio (HR) 0.45; 95% Konfidenzintervall (KI) 0.22 - 0.91; $p=0.025$). Diese Daten decken sich mit denen von Inohara et al., die eine geringere 1-Jahres Mortalität (HR: 0.82 [95% KI: 0.76 - 0.90]) und eine geringere Rehospitalisierung auf Grund von Herzinsuffizienz nach einem Jahr (HR, 0.86 [95% KI, 0.79 to 0.95]) bei TAVI-Patienten durch die RAS Blockade zeigten.(Inohara et al. 2018) Auch konnte eine andere Arbeit unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass höhere Dosen einer RAS-Blockade mit deutlicherer Reduktion des LVMI und geringerer Mortalität nach TAVI assoziiert sind. (Ledwoch et al. 2021)

4.5 Limitationen

Bei der Aussagekraft dieser Arbeit sollten folgende Faktoren berücksichtigt werden. Die limitierte Stichprobengröße von 367 Patienten könnte zu geminderter statistischer Zuverlässigkeit und erhöhtem Risiko für einen Fehler 2. Art führen. Zudem war ein Langzeit-EKG im Follow-up kein Bestandteil des Studienprotokolls und wurde nicht routinemäßig durchgeführt. Es ist somit nicht sicher auszuschließen, ob Patienten in der Sinusrhythmusgruppe im Studienverlauf Vorhofflimmern entwickelt haben.

Die Untersuchungsmethode der linksventrikulären Masse und der linksventrikulären Auswurfleistung mittels Echokardiographie sollte auch kritisch diskutiert werden. Die Echokardiographie erfolgte nicht in einem unabhängigen Echokardiographie-Zentrum, sondern am Klinikum rechts der Isar. Ein gewisser Bias ist somit nicht

auszuschließen. Alle echokardiographischen Parameter zum Baseline- und Follow-up Zeitpunkt wurden mittels zweidimensionaler Echokardiographie bestimmt. Unser Zielparameter, der LVMI, wurde dann nach der Formel der ESC aus zweidimensional erfassten Diametern berechnet. Eine exaktere Bestimmung des LVMI gelingt mittels kardialer MRT-Bildgebung. Es konnte gezeigt werden, dass die zweidimensionale Echokardiographie mit Kalkulation des LVMI diesen gegenüber der MRT-Bildgebung überschätzt. (Grebe et al. 2020) Diese Überschätzung des LVMI zeigte sich noch deutlicher bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie. (Seo et al. 2015) Auch für die Beurteilung der systolischen LV-Funktion und LV-Kontraktilität steht mit der LV-Strain Analyse eine echokardiographische Messmethode zur Verfügung, die reproduzierbarer und weniger untersucherabhängig ist, als die hier verwendete Bestimmung der LV-EF nach Simpson. (Karlsen et al. 2019)

Ein weiterer limitierender Faktor ist der zeitliche Rahmen der Nachsorge. So war das echokardiographische Follow-up beschränkt auf 12 Monate. Ein erweiterter Beobachtungszeitraum könnte größere Veränderungen des linksventrikulären Remodelings sowie eine größere Zahl an klinischen Ereignissen detektieren.

Zuletzt ist auch ein gewisser Überlebensbias nicht vollständig auszuschließen, da Patienten, die vor dem Erreichen des 12-Monats Follow-ups verstarben, von der Studie exkludiert wurden.

5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Komorbiditäten von Patienten mit Aortenklappenstenose. Die minimalinvasiv TAVI Therapie hat sich innerhalb von kurzer Zeit im Klinikalltag etabliert und als sicheres Verfahren mit guter Prognose erwiesen. Leiden TAVI-Patienten jedoch an Vorhofflimmern so haben sie im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus ein schlechteres Outcome nach TAVI. Bereits bekannte Ursachen dafür sind erhöhte Raten an Schlaganfällen und Blutungsereignissen bei Vorhofflimmerpatienten. Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie war es, den Einfluss von Vorhofflimmern auf das linksventrikuläre Remodeling nach TAVI als mögliche weitere Ursache für das klinisch schlechtere Outcome zu evaluieren.

Insgesamt wurden 213 Patienten vor dem TAVI-Eingriff und ein Jahr danach klinisch und echokardiographisch untersucht. Die Sinusrhythmusgruppe profitierte nach einem Jahr von einem signifikanten Rückgang der linksventrikulären Masse und des linksventrikulären enddiastolischen Diameters, sowie einer signifikant verbesserten linksventrikulären Auswurfleistung. Die Vorhofflimmergruppe hingegen konnte keine signifikanten Verbesserungen zeigen. Patienten mit Vorhofflimmern und ohne LVMI-Regression zeigten zudem das signifikant schlechteste Outcome des kombinierten Endpunktes Freiheit von Rehospitalisation und Überleben.

Zum ersten Mal konnte somit gezeigt werden, dass Vorhofflimmern nach TAVI einen starken Einfluss auf das linksventrikuläre Remodeling hat und dieser neben den bekannten Faktoren das klinische Outcome der Patienten mit Vorhofflimmern negativ beeinflusst.

Für die klinische Praxis bedeuten diese Ergebnisse, dass der Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei Patienten, die mittels TAVI behandelt werden sollen, ein höherer Stellenwert beigemessen werden sollte. Daraus ergeben sich neue Therapieoptionen wie die Katheterablation, von denen Vorhofflimmerpatienten vor TAVI-Implantation profitieren könnten oder die konsequente Einnahme von Blockern des Renin-Angiotensin Systems.

6. Literaturverzeichnis

Alter, P., A. R. Koczulla, C. Nell, J. H. Figiel, C. F. Vogelmeier, and M. B. Rominger. 2016. 'Wall stress determines systolic and diastolic function--Characteristics of heart failure', *Int J Cardiol*, 202: 685-93.

Ando, T., E. Akintoye, A. A. Holmes, A. Briasoulis, M. Pahuja, H. Takagi, T. Schreiber, C. L. Grines, and L. Afonso. 2018. 'Clinical End Points of Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Patients <65 Years of Age (From the National Inpatient Sample Database)', *Am J Cardiol*, 122: 279-83.

Avitall, B., J. Bi, A. Myktysey, and A. Chicos. 2008. 'Atrial and ventricular fibrosis induced by atrial fibrillation: evidence to support early rhythm control', *Heart Rhythm*, 5: 839-45.

Baumgartner, H. Chair, J. Co-Chair Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, T. Edvardsen, S. Goldstein, P. Lancellotti, M. LeFevre, F. Miller, Jr., and C. M. Otto. 2017. 'Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography', *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 18: 254-75.

Baumgartner, H., V. Falk, J. J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P. J. Holm, B. lung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. Rodriguez Muñoz, R. Rosenhek, J. Sjögren, P. Tornos Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, and J. L. Zamorano. 2017. '2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease', *Eur Heart J*, 38: 2739-91.

Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, A. Evangelista, B. P. Griffin, B. lung, C. M. Otto, P. A. Pellikka, and M. Quiñones. 2009. 'Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice', *J Am Soc Echocardiogr*, 22: 1-23; quiz 101-2.

Biviano, A. B., T. Nazif, J. Dizon, H. Garan, J. Fleitman, D. Hassan, S. Kapadia, V. Babaliaros, K. Xu, R. Parvataneni, J. Rodes-Cabau, W. Y. Szeto, W. F. Fearon, D. Dvir, T. Dewey, M. Williams, M. J. Mack, J. G. Webb, D. C. Miller, C. R. Smith, M. B. Leon, and S. Kodali. 2016. 'Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the

Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial', *Circ Cardiovasc Interv*, 9: e002766.

Bonhoeffer, P., Y. Boudjemline, Z. Saliba, J. Merckx, Y. Aggoun, D. Bonnet, P. Acar, J. Le Bidois, D. Sidi, and J. Kachaner. 2000. 'Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction', *Lancet*, 356: 1403-5.

Bonow, R. O., M. B. Leon, D. Doshi, and N. Moat. 2016. 'Management strategies and future challenges for aortic valve disease', *Lancet*, 387: 1312-23.

Bouma, B. J., R. B. van Den Brink, J. H. van Der Meulen, H. A. Verheul, E. C. Cheriex, H. P. Hamer, E. Dekker, K. I. Lie, and J. G. Tijssen. 1999. 'To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences', *Heart*, 82: 143-8.

Brachmann, J., C. Sohns, D. Andresen, J. Siebels, S. Sehner, L. Boersma, B. Merkely, E. Pokushalov, P. Sanders, H. Schunkert, D. Bänsch, L. Dagher, Y. Zhao, C. Mahnkopf, K. Wegscheider, and N. F. Marrouche. 2021. 'Atrial Fibrillation Burden and Clinical Outcomes in Heart Failure: The CASTLE-AF Trial', *JACC Clin Electrophysiol*, 7: 594-603.

Camm, A. J., P. Kirchhof, G. Y. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Heldal, S. H. Hohloser, P. Kolh, J. Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, and F. H. Rutten. 2010. 'Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)', *Europace*, 12: 1360-420.

Chau, K. H., P. S. Douglas, P. Pibarot, R. T. Hahn, O. K. Khalique, W. A. Jaber, P. Cremer, N. J. Weissman, F. M. Asch, Y. Zhang, Z. M. Gertz, S. Elmariah, M. A. Clavel, V. H. Thourani, M. Daubert, M. C. Alu, M. B. Leon, and B. R. Lindman. 2020. 'Regression of Left Ventricular Mass After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The PARTNER Trials and Registries', *J Am Coll Cardiol*, 75: 2446-58.

Chaugai, S., W. Y. Meng, and A. Ali Sepehry. 2016. 'Effects of RAAS Blockers on Atrial Fibrillation Prophylaxis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials', *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 21: 388-404.

Chopard, R., E. Teiger, N. Meneveau, S. Chocron, M. Gilard, M. Laskar, H. Eltchaninoff, B. Lung, P. Leprince, K. Chevreul, A. Prat, M. Lievre, A. Leguerrier, P. Donzeau-Gouge, J. Fajadet, G. Mouillet, and F. Schiele. 2015. 'Baseline Characteristics and Prognostic Implications of Pre-Existing and New-Onset Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the FRANCE-2 Registry', *JACC Cardiovasc Interv*, 8: 1346-55.

Clark, D. M., V. J. Plumb, A. E. Epstein, and G. N. Kay. 1997. 'Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation', *J Am Coll Cardiol*, 30: 1039-45.

Cohn, J. N., R. Ferrari, and N. Sharpe. 2000. 'Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling', *J Am Coll Cardiol*, 35: 569-82.

Cribier, A., H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, G. Derumeaux, F. Anselme, F. Laborde, and M. B. Leon. 2002. 'Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description', *Circulation*, 106: 3006-8.

Daniel, W. G., H. Baumgartner, C. Gohlke-Bärwolf, P. Hanrath, D. Horstkotte, K. C. Koch, A. Mügge, H. J. Schäfers, and F. A. Flachskampf. 2006. '[Aortic stenosis]', *Clin Res Cardiol*, 95: 620-41.

Dobson, L. E., T. A. Musa, A. Uddin, T. A. Fairbairn, P. P. Swoboda, B. Erhayiem, J. Foley, P. Garg, P. Haaf, G. J. Fent, C. J. Malkin, D. J. Blackman, S. Plein, and J. P. Greenwood. 2016. 'Acute Reverse Remodelling After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Link Between Myocardial Fibrosis and Left Ventricular Mass Regression', *Can J Cardiol*, 32: 1411-18.

Dosdall, D. J., R. Ranjan, K. Higuchi, E. Kholmovski, N. Angel, L. Li, R. Macleod, L. Norlund, A. Olsen, C. J. Davies, and N. F. Marrouche. 2013. 'Chronic atrial fibrillation causes left ventricular dysfunction in dogs but not goats: experience with dogs, goats, and pigs', *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 305: H725-31.

Fischer, T. H., L. S. Maier, and S. Sossalla. 2013. 'The ryanodine receptor leak: how a tattered receptor plunges the failing heart into crisis', *Heart Fail Rev*, 18: 475-83.

Geiger H, Zechner P. 2018. 'Echo-Standards Klappenstenosen // Valve Stenosis', *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2018, 25: 322-31.

Goette, A., A. Bukowska, D. Dobrev, J. Pfeiffenberger, H. Morawietz, D. Strugala, I. Wiswedel, F. W. Röhl, C. Wolke, S. Bergmann, P. Bramlage, U. Ravens, and U. Lendeckel. 2009. 'Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles', *Eur Heart J*, 30: 1411-20.

Grebe, S. J., U. Malzahn, J. Donhauser, D. Liu, C. Wanner, V. Krane, and F. Hammer. 2020. 'Quantification of left ventricular mass by echocardiography compared to cardiac magnet resonance imaging in hemodialysis patients', *Cardiovasc Ultrasound*, 18: 39.

Guedeney, P., A. Chieffo, C. Snyder, J. Mehilli, A. S. Petronio, B. E. Claessen, S. Sartori, T. Lefèvre, P. Presbitero, P. Capranzano, D. Tchétché, A. Iadanza, G. Sardella, N. M. Van Mieghem, J. Chandrasekhar, B. Vogel, S. Sorrentino, D. N. Kalkman, E. Meliga, N. Dumonteil, C. Fraccaro, D. Trabattoni, G. Mikhail, M. C. Ferrer, C. Naber, P. Kievit, U. Baber, S. Sharma, M. C. Morice, and R. Mehran. 2018. 'Impact of Baseline Atrial Fibrillation on Outcomes Among Women Who Underwent Contemporary Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the Win-TAVI Registry)', *Am J Cardiol*, 122: 1909-16.

Hecker, F., M. Arsalan, W. K. Kim, and T. Walther. 2018. 'Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in 2018: recent advances and future development', *Minerva Cardioangiol*, 66: 314-28.

Hellhammer, K., K. Piayda, S. Afzal, L. Kleinebrecht, M. Makosch, I. Hennig, C. Quast, C. Jung, A. Polzin, R. Westenfeld, M. Kelm, T. Zeus, and V. Veulemans. 2018. 'The Latest Evolution of the Medtronic CoreValve System in the Era of Transcatheter Aortic Valve Replacement: Matched Comparison of the Evolut PRO and Evolut R', *JACC Cardiovasc Interv*, 11: 2314-22.

Hennersdorf, M. G., P. O. Schueller, S. Steiner, and B. E. Strauer. 2007. 'Prevalence of paroxysmal atrial fibrillation depending on the regression of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension', *Hypertens Res*, 30: 535-40.

Hindricks, G., T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J. J. Bax, C. Blomström-Lundqvist, G. Boriani, M. Castella, G. A. Dan, P. E. Dilaveris, L. Fauchier, G. Filippatos, J. M.

Kalman, M. La Meir, D. A. Lane, J. P. Lebeau, M. Lettino, G. Y. H. Lip, F. J. Pinto, G. N. Thomas, M. Valgimigli, I. C. Van Gelder, B. P. Van Putte, and C. L. Watkins. 2021. '2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC', *Eur Heart J*, 42: 373-498.

Hunter, R. J., T. J. Berriman, I. Diab, R. Kamdar, L. Richmond, V. Baker, F. Goromonzi, V. Sawhney, E. Duncan, S. P. Page, W. Ullah, B. Unsworth, J. Mayet, M. Dhinoja, M. J. Earley, S. Sporton, and R. J. Schilling. 2014. 'A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial)', *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7: 31-8.

Iles, L., H. Pfluger, A. Phrommintikul, J. Cherayath, P. Aksit, S. N. Gupta, D. M. Kaye, and A. J. Taylor. 2008. 'Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping', *J Am Coll Cardiol*, 52: 1574-80.

Inohara, T., P. Manandhar, A. S. Kosinski, R. A. Matsouaka, S. Kohsaka, R. J. Mentz, V. H. Thourani, J. D. Carroll, A. J. Kirtane, J. E. Bavaria, D. J. Cohen, T. L. Kiefer, J. G. Gaca, S. R. Kapadia, E. D. Peterson, and S. Vemulapalli. 2018. 'Association of Renin-Angiotensin Inhibitor Treatment With Mortality and Heart Failure Readmission in Patients With Transcatheter Aortic Valve Replacement', *Jama*, 320: 2231-41.

lung, B., G. Baron, E. G. Butchart, F. Delahaye, C. Gohlke-Bärwolf, O. W. Levang, P. Tornos, J. L. Vanoverschelde, F. Vermeer, E. Boersma, P. Ravaud, and A. Vahanian. 2003. 'A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease', *Eur Heart J*, 24: 1231-43.

Jin, X. Y., R. Pillai, and S. Westaby. 1999. 'Medium-term determinants of left ventricular mass index after stentless aortic valve replacement', *Ann Thorac Surg*, 67: 411-6.

Kanmanthareddy, A., M. P. Emert, R. C. Pimentel, Y. M. Reddy, S. Bommana, D. Atkins, R. Tadakamalla, T. Lakkireddy, and D. Lakkireddy. 2015. 'Lone atrial fibrillation: electrophysiology, risk factors, catheter ablation and other non-pharmacologic treatments', *Curr Pharm Des*, 21: 580-90.

Kappetein, A. P., S. J. Head, P. G n reux, N. Piazza, N. M. van Mieghem, E. H. Blackstone, T. G. Brott, D. J. Cohen, D. E. Cutlip, G. A. van Es, R. T. Hahn, A. J. Kirtane, M. W. Krucoff, S. Kodali, M. J. Mack, R. Mehran, J. Rod s-Cabau, P. Vranckx, J. G. Webb, S. Windecker, P. W. Serruys, and M. B. Leon. 2012. 'Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2)', *Eur J Cardiothorac Surg*, 42: S45-60.

Karlsen, S., T. Dahlslett, B. Grenne, B. S jli, O. Smiseth, T. Edvardsen, and H. Brunvand. 2019. 'Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training', *Cardiovasc Ultrasound*, 17: 18.

Kim, K. H., J. O. Na, G. B. Nam, E. S. Jin, H. Choi, S. H. Kim, K. J. Choi, and Y. H. Kim. 2011. 'Effect of catheter ablation on the left ventricular mass index and other echocardiograph parameters in atrial fibrillation patients: comparison with antiarrhythmic drug treatment', *J Echocardiogr*, 9: 51-8.

Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H. C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, and P. Vardas. 2016. '2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS', *Eur Heart J*, 37: 2893-962.

Kirchhof, P., A. J. Camm, A. Goette, A. Brandes, L. Eckardt, A. Elvan, T. Fetsch, I. C. van Gelder, D. Haase, L. M. Haegeli, F. Hamann, H. Heidb chel, G. Hindricks, J. Kautzner, K. H. Kuck, L. Mont, G. A. Ng, J. Rekosz, N. Schoen, U. Schotten, A. Suling, J. Taggeselle, S. Themistoclakis, E. Vettorazzi, P. Vardas, K. Wegscheider, S. Willems, H. J. M. Crijns, and G. Breithardt. 2020. 'Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation', *N Engl J Med*, 383: 1305-16.

Kochiadakis, G. E., E. I. Skolidis, M. D. Kalebubas, N. E. Igoumenidis, S. I. Chrysostomakis, E. M. Kanoupakis, E. N. Simantirakis, and P. E. Vardas. 2002. 'Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans', *Eur Heart J*, 23: 734-41.

Kowallick, J. T., W. Staab, A. Schuster, S. J. Backhaus, M. Weber-Krüger, L. Bauer, C. Sohns, J. Lotz, G. Hasenfuß, L. Lüthje, M. Zabel, and L. Bergau. 2019. 'Reverse left ventricular structural remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with preserved left ventricular function: Insights from cardiovascular magnetic resonance native T1 mapping', *Heart Rhythm*, 16: 424-32.

Lang, R. M., L. P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong, L. Ernande, F. A. Flachskampf, E. Foster, S. A. Goldstein, T. Kuznetsova, P. Lancellotti, D. Muraru, M. H. Picard, E. R. Rietzschel, L. Rudski, K. T. Spencer, W. Tsang, and J. U. Voigt. 2015. 'Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging', *J Am Soc Echocardiogr*, 28: 1-39.e14.

Lang, R. M., M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. S. Shanewise, S. D. Solomon, K. T. Spencer, M. S. Sutton, and W. J. Stewart. 2005. 'Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology', *J Am Soc Echocardiogr*, 18: 1440-63.

Ledwoch, J., I. Olbrich, F. Poch, R. Thalmann, C. Fellner, A. Stundl, C. Bradaric, K. L. Laugwitz, and C. Kupatt. 2021. 'Dose-Dependent Effect of Renin-Angiotensin System Blockade Following Transcatheter Aortic Valve Replacement', *Can J Cardiol*, 37: 443-49.

Lindman, B. R., W. J. Stewart, P. Pibarot, R. T. Hahn, C. M. Otto, K. Xu, R. B. Devereux, N. J. Weissman, M. Enriquez-Sarano, W. Y. Szeto, R. Makkar, D. C. Miller, S. Lerakis, S. Kapadia, B. Bowers, K. L. Greason, T. C. McAndrew, Y. Lei, M. B. Leon, and P. S. Douglas. 2014. 'Early regression of severe left ventricular hypertrophy after transcatheter aortic valve replacement is associated with decreased hospitalizations', *JACC Cardiovasc Interv*, 7: 662-73.

Lindroos, M., M. Kupari, J. Heikkilä, and R. Tilvis. 1993. 'Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample', *J Am Coll Cardiol*, 21: 1220-5.

Ling, L. H., P. M. Kistler, A. H. Ellims, L. M. Iles, G. Lee, G. L. Hughes, J. M. Kalman, D. M. Kaye, and A. J. Taylor. 2012. 'Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction', *J Am Coll Cardiol*, 60: 2402-8.

Lip, G. Y., R. Nieuwlaat, R. Pisters, D. A. Lane, and H. J. Crijns. 2010. 'Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation', *Chest*, 137: 263-72.

Marrouche, N. F., M. Kheirikhahan, and J. Brachmann. 2018. 'Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure', *N Engl J Med*, 379: 492.

Mascolo, A., K. Urbanek, A. De Angelis, M. Sessa, C. Scavone, L. Berrino, G. M. C. Rosano, A. Capuano, and F. Rossi. 2020. 'Angiotensin II and angiotensin 1-7: which is their role in atrial fibrillation?', *Heart Fail Rev*, 25: 367-80.

Mattioli, A. V., S. Bonatti, D. Monopoli, M. Zennaro, and G. Mattioli. 2005. 'Influence of regression of left ventricular hypertrophy on left atrial size and function in patients with moderate hypertension', *Blood Press*, 14: 273-8.

McCarthy, P. M., A. Manjunath, J. Kruse, A. C. Andrei, Z. Li, E. C. McGee, Jr., S. C. Malaisrie, and R. Lee. 2013. 'Should paroxysmal atrial fibrillation be treated during cardiac surgery?', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 146: 810-23.

Mentias, A., M. Saad, S. Girotra, M. Desai, A. Elbadawi, A. Briasoulis, P. Alvarez, M. Alqasrawi, M. Giudici, S. Panaich, P. A. Horwitz, H. Jneid, S. Kapadia, and M. Vaughan Sarrazin. 2019. 'Impact of Pre-Existing and New-Onset Atrial Fibrillation on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement', *JACC Cardiovasc Interv*, 12: 2119-29.

Mesubi, O. O., and M. E. Anderson. 2022. 'Heart Failure and Atrial Fibrillation-Chicken or Egg?', *Circ Res*, 130: 1011-13.

Mojoli, M., B. J. Gersh, A. Barioli, G. Masiero, P. Tellaroli, G. D'Amico, and G. Tarantini. 2017. 'Impact of atrial fibrillation on outcomes of patients treated by transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis', *Am Heart J*, 192: 64-75.

Moon, J. C., D. R. Messroghli, P. Kellman, S. K. Piechnik, M. D. Robson, M. Ugander, P. D. Gatehouse, A. E. Arai, M. G. Friedrich, S. Neubauer, J. Schulz-Menger, and E.

B. Schelbert. 2013. 'Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement', *J Cardiovasc Magn Reson*, 15: 92.

Mueller, K. A. L., D. Heinzmann, K. Klingel, P. Fallier-Becker, R. Kandolf, A. Kilias, B. Walker-Allgaier, O. Borst, J. Kumbrink, T. Kirchner, H. Langer, T. Geisler, J. Schrieck, M. Gramlich, M. Gawaz, and P. Seizer. 2017. 'Histopathological and Immunological Characteristics of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy', *J Am Coll Cardiol*, 69: 2160-72.

Nattel, S., and M. Harada. 2014. 'Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives', *J Am Coll Cardiol*, 63: 2335-45.

Okin, P. M., K. Wachtell, R. B. Devereux, K. E. Harris, S. Jern, S. E. Kjeldsen, S. Julius, L. H. Lindholm, M. S. Nieminen, J. M. Edelman, D. A. Hille, and B. Dahlöf. 2006. 'Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension', *Jama*, 296: 1242-8.

Pabel, S., M. Knierim, T. Stehle, F. Alebrand, M. Paulus, M. Sieme, M. Herwig, F. Barsch, T. Körtl, A. Pöppel, B. Wenner, S. Ljubojevic-Holzer, C. E. Molina, N. Dybkova, D. Camboni, T. H. Fischer, S. Sedej, D. Scherr, C. Schmid, C. Brochhausen, G. Hasenfuß, L. S. Maier, N. Hamdani, K. Streckfuss-Bömeke, and S. Sossalla. 2022. 'Effects of Atrial Fibrillation on the Human Ventricle', *Circ Res*, 130: 994-1010.

Parwani, A. S., L. H. Boldt, M. Huemer, A. Wutzler, D. Blaschke, S. Rolf, M. Möckel, and W. Haverkamp. 2013. 'Atrial fibrillation-induced cardiac troponin I release', *Int J Cardiol*, 168: 2734-7.

Pohle, K., R. Mäffert, D. Ropers, W. Moshage, N. Stilianakis, W. G. Daniel, and S. Achenbach. 2001. 'Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors', *Circulation*, 104: 1927-32.

Poudel, P., Y. Xu, Z. Cui, D. Sharma, B. Tian, and S. Paudel. 2015. 'Atrial fibrillation: recent advances in understanding the role of microRNAs in atrial remodeling with an electrophysiological overview', *Cardiology*, 131: 58-67.

Prabhu, S., A. J. Taylor, B. T. Costello, D. M. Kaye, A. J. A. McLellan, A. Voskoboinik, H. Sugumar, S. M. Lockwood, M. B. Stokes, B. Pathik, C. J. Nalliah, G. R. Wong, S. M. Azzopardi, S. J. Gutman, G. Lee, J. Layland, J. A. Mariani, L. H. Ling, J. M. Kalman, and P. M. Kistler. 2017. 'Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study', *J Am Coll Cardiol*, 70: 1949-61.

Puls, M., B. E. Beuthner, R. Topci, A. Vogelgesang, A. Bleckmann, M. Sitte, T. Lange, S. J. Backhaus, A. Schuster, T. Seidler, I. Kutschka, K. Toischer, E. M. Zeisberg, C. Jacobshagen, and G. Hasenfuß. 2020. 'Impact of myocardial fibrosis on left ventricular remodelling, recovery, and outcome after transcatheter aortic valve implantation in different haemodynamic subtypes of severe aortic stenosis', *Eur Heart J*, 41: 1903-14.

Range, F. T., M. Schäfers, T. Acil, K. P. Schäfers, P. Kies, M. Paul, S. Hermann, B. Brisse, G. Breithardt, O. Schober, and T. Wichter. 2007. 'Impaired myocardial perfusion and perfusion reserve associated with increased coronary resistance in persistent idiopathic atrial fibrillation', *Eur Heart J*, 28: 2223-30.

Reardon, M. J., N. M. Van Mieghem, J. J. Popma, N. S. Kleiman, L. Søndergaard, M. Mumtaz, D. H. Adams, G. M. Deeb, B. Maini, H. Gada, S. Chetcuti, T. Gleason, J. Heiser, R. Lange, W. Merhi, J. K. Oh, P. S. Olsen, N. Piazza, M. Williams, S. Windecker, S. J. Yakubov, E. Grube, R. Makkar, J. S. Lee, J. Conte, E. Vang, H. Nguyen, Y. Chang, A. S. Mugglin, P. W. Serruys, and A. P. Kappetein. 2017. 'Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients', *N Engl J Med*, 376: 1321-31.

Ross, J., Jr., and E. Braunwald. 1968. 'Aortic stenosis', *Circulation*, 38: 61-7.

Schirone, L., M. Forte, S. Palmerio, D. Yee, C. Nocella, F. Angelini, F. Pagano, S. Schiavon, A. Bordin, A. Carrizzo, C. Vecchione, V. Valenti, I. Chimenti, E. De Falco, S. Sciarretta, and G. Frati. 2017. 'A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling', *Oxid Med Cell Longev*, 2017: 3920195.

Seo, H. Y., S. P. Lee, J. B. Park, J. M. Lee, E. A. Park, S. A. Chang, H. K. Kim, S. J. Park, W. Lee, Y. J. Kim, S. C. Lee, S. W. Park, D. W. Sohn, and Y. H. Choe. 2015. 'Discrepancies in Left Ventricular Mass Calculation Based on Echocardiography and

Cardiovascular Magnetic Resonance Measurements in Patients with Left Ventricular Hypertrophy', *J Am Soc Echocardiogr*, 28: 1194-203, e2.

Sossalla, S., N. Fluschnik, H. Schotola, K. R. Ort, S. Neef, T. Schulte, K. Wittköpper, A. Renner, J. D. Schmitto, J. Gummert, A. El-Armouche, G. Hasenfuss, and L. S. Maier. 2010. 'Inhibition of elevated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium', *Circ Res*, 107: 1150-61.

Stewart, B. F., D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, D. W. Kitzman, and C. M. Otto. 1997. 'Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study', *J Am Coll Cardiol*, 29: 630-4.

Tarantini, G., M. Mojoli, M. Urena, and A. Vahanian. 2017. 'Atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: epidemiology, timing, predictors, and outcome', *Eur Heart J*, 38: 1285-93.

Tarantini, G., M. Mojoli, S. Windecker, O. Wendler, T. Lefèvre, F. Saia, T. Walther, P. Rubino, A. L. Bartorelli, M. Napodano, A. D'Onofrio, G. Gerosa, S. Iliceto, and A. Vahanian. 2016. 'Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Analysis From the SOURCE XT Prospective Multicenter Registry', *JACC Cardiovasc Interv*, 9: 937-46.

Thanassoulis, G., C. Y. Campbell, D. S. Owens, J. G. Smith, A. V. Smith, G. M. Peloso, K. F. Kerr, S. Pechlivanis, M. J. Budoff, T. B. Harris, R. Malhotra, K. D. O'Brien, P. R. Kamstrup, B. G. Nordestgaard, A. Tybjaerg-Hansen, M. A. Allison, T. Aspelund, M. H. Criqui, S. R. Heckbert, S. J. Hwang, Y. Liu, M. Sjogren, J. van der Pals, H. Kalsch, T. W. Muhleisen, M. M. Nothen, L. A. Cupples, M. Caslake, E. Di Angelantonio, J. Danesh, J. I. Rotter, S. Sigurdsson, Q. Wong, R. Erbel, S. Kathiresan, O. Melander, V. Gudnason, C. J. O'Donnell, W. S. Post, and Charge Extracoronary Calcium Working Group. 2013. 'Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis', *N Engl J Med*, 368: 503-12.

Thomas Christena, René Lercha, Pedro Trigo Trindadea. 2006. 'Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose', *Schweizer Med Forum*, 6: 626-32.

Vahanian, A., F. Beyersdorf, F. Praz, M. Milojevic, S. Baldus, J. Bauersachs, D. Capodanno, L. Conradi, M. De Bonis, R. De Paulis, V. Delgado, N. Freemantle, M. Gilard, K. H. Haugaa, A. Jeppsson, P. Jüni, L. Pierard, B. D. Prendergast, J. R. Sádaba, C. Tribouilloy, and W. Wojakowski. 2022. '2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease', *Eur Heart J*, 43: 561-632.

Vergnat, M., B. Asfour, C. Arenz, P. Suchowerskyj, B. Bierbach, E. Schindler, M. Schneider, and V. Hraska. 2019. 'Aortic stenosis of the neonate: A single-center experience', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 157: 318-26.e1.

Vora, A. N., D. Dai, R. Matsuoka, J. K. Harrison, G. C. th Hughes, M. W. Sherwood, J. P. Piccini, B. Bhardwaj, R. D. Lopes, D. Cohen, D. R. Holmes, Jr., V. H. Thourani, E. Peterson, A. Kirtane, S. Kapadia, and S. Vemulapalli. 2018. 'Incidence, Management, and Associated Clinical Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Analysis From the STS/ACC TVT Registry', *JACC Cardiovasc Interv*, 11: 1746-56.

White, C. W., M. D. Hoidal, and M. L. Marcus. 1986. 'Effects of acute atrial fibrillation on the vasodilator reserve of the canine atrium', *Cardiovasc Res*, 20: 683-9.

Wijesurendra, R. S., and B. Casadei. 2015. 'Atrial fibrillation: effects beyond the atrium?', *Cardiovasc Res*, 105: 238-47.

Xing, Y., B. Xu, X. Sheng, C. Xu, F. Peng, Y. Sun, S. Wang, and H. Guo. 2018. 'Transformation from persistent atrial fibrillation to paroxysmal type after initial ablation predicts success of repeated ablation', *Int J Cardiol*, 268: 120-24.

Yu, Z., D. Zhang, Q. Ji, and F. Yi. 2021. 'Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system prevents and cures atrial fibrillation: An overview of systematic reviews', *Medicine (Baltimore)*, 100: e25559.

Zhou, W., Y. P. Sun, S. Divakaran, N. S. Bajaj, A. Gupta, A. Chandra, V. Morgan, L. Barrett, L. Martell, C. F. Bibbo, J. Hainer, E. F. Lewis, V. R. Taqueti, S. Dorbala, R. Blankstein, P. Slomka, P. B. Shah, T. Kaneko, D. S. Adler, P. O'Gara, and M. F. Di Carli. 2022. 'Association of Myocardial Blood Flow Reserve With Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With Aortic Stenosis: The Microvascular Disease in Aortic Stenosis (MIDAS) Study', *JAMA Cardiol*, 7: 93-99.

Zulkifly, H., G. Y. H. Lip, and D. A. Lane. 2018. 'Epidemiology of atrial fibrillation', *Int J Clin Pract*, 72: e13070.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Management der hochgradigen Aortenklappenstenose nach (Vahanian et al. 2022)

Abbildung 2: Edwards-Sapien 3 ©(Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, Kalifornien, USA)

Abbildung 3: Medtronic Evolution R © (Medtronic, Minneapolis, Minnesota).

Abbildung 4: Patientenkollektiv

Abbildung 5 A-C: Einfluss von Vorhofflimmern auf linksventrikuläre Parameter

Abbildung 6: Anteil der Vorhofflimmerpatienten an den Schweregraden von linksventrikulärer Hypertrophie

Abbildung 7: Kaplan Meier Kurve Überleben und Rehospitalisierung nach TAVI

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Aortenklappenstenose nach den Leitlinien des ESC (Baumgartner et al. 2009)

Tabelle 2: Einteilung der LVH nach europäischen und amerikanischen Leitlinien(Lang et al. 2005)

Tabelle 3: Demographische Ausgangsdaten

Tabelle 4: Prozedurale Daten

Tabelle 5: Klinisches Outcome

Tabelle 6: Echokardiographische Ausgangsdaten

Tabelle 7: Echokardiographische Follow-up Daten

Tabelle 8: Multivariable COX-Regression

9. Abkürzungsverzeichnis

VHF:	Vorhofflimmern
AI:	Aortenklappeninsuffizienz
AKE:	Offen-chirurgischer Aortenklappenersatz
AS:	Aortenklappenstenose
AV-Block:	Atrioventrikulärer Block
CA:	Katheterablation
CABG:	Koronararterien-Bypass
CaMKII	Ca ²⁺ /Calmodulin-dabhängige Proteinkinase II δ
COPD:	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EF:	Auswurfleistung
EKG	Elektrokardiogramm
ESC:	European Society of Cardiology
HR:	Hazard-Ratio
ICD:	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
IQR:	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF:	Klappenöffnungsfläche
LA:	Linkes Atrium
LBB:	Linksschenkelblock
LDL:	Low-density Lipoprotein
LV:	Linker Ventrikel

LVEDD:	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LV-EF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD:	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVESV:	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVH:	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVMI:	Linksventrikulärer Massenindex
MI:	Mitralklappeninsuffizienz
MRC:	Medical rate control
NYHA:	New York Heart Association
OR:	Odds Ratio
PAOD:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET:	Positronen-Emissions Tomographie
PCI:	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RA:	Rechtes Atrium
RBB:	Rechtsschenkelblock
RV:	Rechter Ventrikel
TAVI/ TAVR:	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TAPSE:	Tricuspid annular plane systolic excursion
TEE:	Transösophageale Echokardiographie
TI:	Trikuspidalklappeninsuffizienz
VARC-2:	Valve Academic Research Consortium
Vmax:	Maximale systolische Flussgeschwindigkeit

10. Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christian Kupatt für die Möglichkeit in seinem wissenschaftlichen Team meine ersten Erfahrungen auf dem Gebiet der Forschung zu sammeln. Danke für das entgegengebrachte Vertrauen, die bereits geschafften Strukturen und die Möglichkeit wissenschaftliches Arbeiten und wissenschaftliche Diskussion zu erlernen.

Ich danke Herrn PD Dr. Jakob Ledwoch für die ausgezeichnete Betreuung. Ich habe mich zu jedem Zeitpunkt des Projektes allumfassend unterstützt gefühlt. Seine Begeisterung für die Wissenschaft, sowie die geduldige, zuverlässige und immer zielorientierte Hilfe hat diese Arbeit ermöglicht.

Ich danke Dr. med Ruth Thalmann, Carmen Fellner, Ida Olbrich, Giorgia Buglio und Felix Poch für die tolle Zusammenarbeit im Klappenteam.

Ein großer Dank gilt meiner Familie. Die selbstlose Hilfe und der uneingeschränkte Rückhalt meiner Eltern und meiner Schwestern war der Motor meines gesamten Studiums und besonders dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Samuel Schuler, der mir immer ein treuer Begleiter auf meinem Weg war.