

Universitätsklinikum Ulm  
Klinik für Innere Medizin II  
Ärztlicher Direktor  
Prof. Dr. Wolfgang Rottbauer

Die kardiale Mechanik erfasst mittels Magnetresonanztomographie korreliert mit der Hämodynamik von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und dem positiven Remodeling nach transfemoralem Aortenklappenersatz

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Raid Tibi  
geboren in Braunschweig

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Wöhrle

2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Kratzer

Tag der Promotion: 28.06.2019

*Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*

Teile dieser Dissertation sind erschienen in:

Buckert, D., Maciej Cieslik, Raid Tibi, Michael Radermacher, Volker Rasche, Peter Bernhardt, Vinzenz Hombach, Wolfgang Rottbauer, Jochen Wöhrle (2018). "Longitudinal strain assessed by cardiac magnetic resonance correlates to hemodynamic findings in patients with severe aortic stenosis and predicts positive remodeling after transcatheter aortic valve replacement." *Clinical Research in Cardiology* 107(1): 20-29.

Als freier Vortrag auf dem Kongress der deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim am 19.04.2017:

Kardiale Feature tracking-Magnetresonanztomographie korreliert mit der Hämodynamik von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und ist prädiktiv für ein positives Remodeling nach TAVI D. Buckert, M. Cieslik, R. Tibi, M. Radermacher, V. Rasche, P. Bernhardt, V. Hombach, W. Rottbauer, J. Wöhrle (Ulm)

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Die Aortenklappenstenose	1
1.2. Hämodynamische Subtypen der Aortenklappenstenose	2
1.3. LV-Funktion	3
1.4. Strain und Feature Tracking	4
1.5. Zielsetzung	6
<b>2. Methodik</b>	<b>7</b>
2.1. Studienpopulation	7
2.2. Hämodynamische Evaluation	7
2.3. cMRT Untersuchung vor und nach TAVR	8
2.4. Post-processing mittels Feature Tracking zur Strain-Analyse	8
2.5. Statistische Auswertung	11
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>12</b>
3.1. Studienpopulation	12
3.2. Hämodynamische Evaluation	13
3.3. Strain Imaging vor TAVR	15
3.4. Strain Imaging nach TAVR	19
<b>4. Diskussion</b>	<b>22</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>28</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>30</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>37</b>
<b>8. Lebenslauf</b>	<b>38</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AS	-	Aortenklappenstenose
AVA	-	<i>aortic valve area</i> , Klappenöffnungsfläche
AVAi	-	<i>aortic valve area indexed</i> , Klappenöffnungsflächenindex
Ci	-	<i>cardiac index</i> , Herzindex
cMRT	-	<i>cardiac magnetic resonance tomography</i> , kardiale Magnetresonanztomographie
FT	-	<i>Feature Tracking</i>
HF/HG	-	<i>high-flow/high-gradient aortic stenosis</i>
LF/LG	-	<i>low-flow/low-gradient aortic stenosis</i>
LGE	-	<i>late gadolinium enhancement</i>
LVEF	-	<i>left-ventricular ejection fraction</i> , linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVSVi	-	<i>left-ventricular stroke volume index</i> , linksventrikulärer Schlagvolumenindex
MPG	-	<i>mean pressure gradient</i> , mittlerer Druckgradient
PLF/LG	-	<i>paradoxical low-flow/low-gradient stenosis</i>
SSFP	-	<i>steady-state free precession</i>
TAVR	-	<i>transcatheter aortic valve replacement</i> - kathetergestützter Aortenklappenersatz

# 1. Einleitung

## 1.1. Die Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist, insbesondere bei älteren Menschen, eine der häufigsten Klappenpathologien neben der schweren Mitralklappeninsuffizienz in der westlichen Bevölkerung [11]. Während in den Ländern mit niedrigen Einkommen aufgrund der meist schlechteren gesundheitlichen Versorgung das rheumatische Fieber die hauptsächliche Klappenerkrankung darstellt, sind in den westlichen Nationen mit guter gesundheitlicher Versorgung die Mitralklappeninsuffizienz und die Aortenklappenstenose die häufigsten Klappenpathologien, wobei die Aortenklappenstenose eine höhere Mortalität aufweist.

Etwa 40% der Patienten über 75 Jahre haben bereits eine Aortenklappensklerose. Das Vorliegen einer sklerotischen Aortenklappe ist sehr stark vergesellschaftet mit dem Auftreten von Myokardinfarkten, cerebralen Insulten und Tod, selbst wenn die üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren gut kontrolliert erscheinen. Es ist noch nicht völlig wissenschaftlich verstanden, warum die Aortenklappensklerose eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verursacht, aber es bleibt zu vermuten, dass eine ähnliche Pathophysiologie vorliegt wie bei der Koronarsklerose.

Das Vorliegen einer Aortenklappensklerose ist oft mit dem Progress der Sklerose zu einer AS assoziiert. Etwa 2% der Patienten, die eine sklerotische Aortenklappe aufweisen, entwickeln eine AS pro Jahr.

Aufgrund der langsamen Entwicklung einer AS erklärt es sich auch, warum das Patientenkollektiv mit dieser Klappenmorphologie meistens über 65 Jahre alt ist. Bei Patienten unter 65 Jahren mit AS ist meistens die bikuspidale Aortenklappe pathophysiologisch ursächlich an der Entwicklung der Aortenklappenstenose beteiligt.

Spätestens wenn die hochgradige AS Symptome hervorruft, besteht nach den aktuellen Leitlinien eine Indikation für einen Aortenklappenersatz [37]. Bei Patienten mit intermediären bis hohem chirurgischem Risiko ist der

transfemorale Aortenklappenersatz (TAVR) dem chirurgischen Klappenersatz überlegen [24, 1, 19].

## 1.2. Hämodynamische Subtypen der Aortenklappenstenose

Die aktuelle Definition der schweren AS beinhaltet eine Aortenklappenöffnungsfläche (AVA, aortic valve area) von  $< 1,0 \text{ cm}^2$ , einen mittleren Druckgradient (MPG) von  $> 40 \text{ mmHg}$  und eine maximale Flussgeschwindigkeit von  $> 4 \text{ m/s}$  [37, 12]. Der mittlere Druckgradient und die maximale Flussgeschwindigkeit hängen sehr stark von dem Fluss über der Klappe ab. Daher kann diese Situation nur bei einer normalen hämodynamischen Situation zutreffen, bei der ein normaler Fluss und normalerweise auch eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion besteht [35]. Patienten mit dieser Konstellation haben eine sogenannte **high flow/high-gradient AS (HF/HG)** [12, 35]. Trotzdem gibt es neben der high flow/high gradient AS weitere hämodynamisch definierte Untergruppen von Patienten, die an einer schweren AS leiden.

Bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, entweder durch die AS selbst oder durch andere kardiale Pathologien, besteht in der Regel eine sogenannte **low-flow/low-gradient AS (LF/LG)**, welche durch das verringerte Schlagvolumen und geringem Fluss über der Klappe zustande kommt [7].

Diese Subgruppe ist definiert mit  $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ , maximale Flussgeschwindigkeit  $\leq 4 \text{ m/s}$ ,  $MPG \leq 40 \text{ mmHg}$ , sowie einer Ejektionsfraktion von  $< 50\%$ . Ein Dobutamin Stress-Echo zeigt in dieser Subgruppe jedoch einen relevanten Anstieg der maximalen Flussgeschwindigkeit und des mittleren Gradienten.

Es gibt außerdem eine dritte Untergruppe von Patienten bei denen die chronische Drucküberladung im linken Ventrikel durch eine bereits lange bestehende AS zu einer progressiven konzentrischen Hypertrophie und außerdem einer schweren diastolische Dysfunktion führt [34]. Diese Patienten weisen ein verringertes Schlagvolumen auf, was zu einem reduzierten Fluss



über der Klappe trotz erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion führt. Aufgrund des verringerten Flusses über der Klappe bei gleichzeitig erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion, wird dieses Patientenkollektiv „**paradoxe low-flow-/low-gradient Aortenklappenstenose**“ (PLF/LG) [4] genannt. Laut den Leitlinien ist diese Subpopulation definiert mit  $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ , maximale Flussgeschwindigkeit  $\leq 4 \text{ m/s}$ ,  $MPG \leq 40 \text{ mmHg}$ , ein  $AVA_i$  (indexed, d.h. auf die Körperoberfläche bezogen) von  $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  und ein Schlagvolumenindex von  $< 35 \text{ ml/m}^2$  sowie eine Ejektionsfraktion von  $> 50\%$ .

Diese Messungen gelten nur bei normotensiven Patienten mit einem RR von systolisch  $< 140 \text{ mmHg}$ .

Die korrekte Diagnosestellung und Identifikation von Patienten mit diesen spezifischen Pathologien der AS ist von großer Bedeutung, da die Prognose und das klinische Outcome maßgeblich von dem Ansprechen der verschiedenen Subpopulationen auf den Aortenklappenersatz abhängt und sich unterscheidet. Durch die unterschiedlichen diagnostischen Modalitäten wie die Echokardiographie, cMRT und auch Herzkatheteruntersuchungen werden zum Teil diskrepante Ergebnisse erzielt, die wiederum die korrekte Diagnosestellung erschweren.

### 1.3. LV-Funktion

Die linksventrikuläre Pumpfunktion wird in eine systolische und diastolische Funktion eingeteilt. Während die systolische Funktion bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eingeschränkt ist, kann bei einem Patienten mit normaler Ejektionsfraktion ebenfalls eine Herzinsuffizienz vorliegen im Sinne einer diastolischen Funktionsstörung. Hierbei ist der Ventrikel meist durch fibrotische Remodeling Vorgänge im Rahmen des fortgeschrittenen Alters oder z.B. eines lange bestehenden Hypertonus fibrotisch umorganisiert, sodass insbesondere eine Relaxationsstörung in der Diastole besteht, welche ebenfalls klinische Symptome einer Herzinsuffizienz hervorrufen kann.

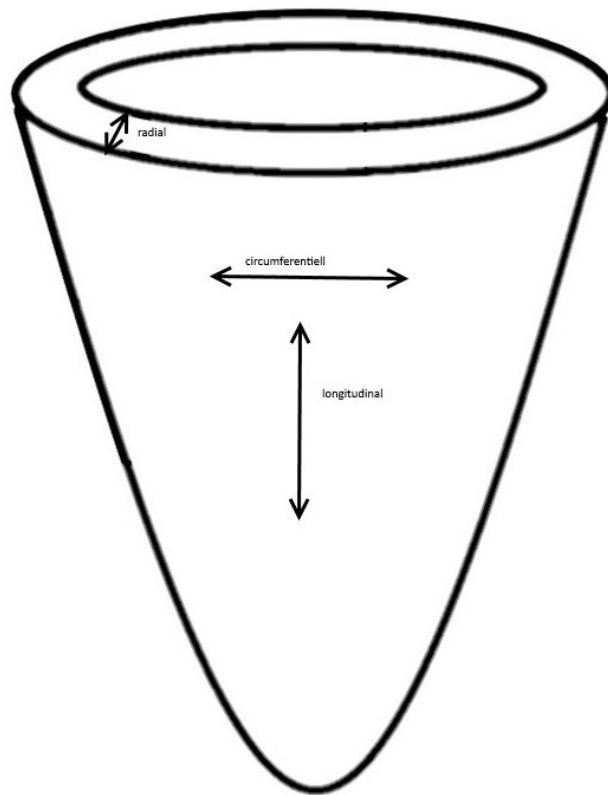
Bezüglich der Pumpfunktion wird unterschieden zwischen regionaler Funktion, welche z.B. bei stattgehabtem Herzinfarkt eingeschränkt sein kann und globaler linksventrikulärer Pumpfunktion. Aus letzterer wird im klinischen Alltag die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) errechnet:

$$EF = \frac{\text{Schlagvolumen (SV)}}{\text{Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV)}}$$

Die Ejektionsfraktion ist für sich genommen der wichtigste Parameter zur Abschätzung der Prognose eines Patienten, allerdings wird die linksventrikuläre Pumpfunktion nur grob abgebildet und subtile Veränderungen der Ventrikelfunktion werden oft nicht hinreichend erfasst.

## 1.4. Strain und Feature Tracking

Die kardiale Strain-Messung (Verformung) ist eine relativ neue Technik zur nicht-invasiven Evaluation der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion [39]. Diese Technik wurde erstmals von Mirsky und Parmley 1973 beschrieben. Strain bezeichnet die relative Längenänderung eines beliebigen Myokardsegmentes in der entsprechenden Raumrichtung. Während eine Faserverzkürzung durch einen negativen Strain ausgedrückt wird, wird eine Verlängerung durch einen positiven Strain definiert. In der kardialen Bildgebung wird in Bezug auf Strain unterschieden in circumferentiellen, longitudinalen und radialen Strain



**Abbildung 1:** Strainmodell in Anlehnung an [14]

Schemenhafte Darstellung des linken Ventrikels mit den möglichen Varianten des Strain (longitudinal, radial und circumferentiell) in ihrer jeweiligen Dimension

In den meisten evidenzbasierten Studien diesbezüglich wurde die Strainmessung über eine 2D speckle-tracking Echokardiographie durchgeführt. Obwohl diese Technik sehr weit verbreitet und beliebt ist, hat sie auch zahlreiche Limitationen wie eine sehr niedrige Reproduzierbarkeit und außerdem wird ein geeignetes „Akustisches Fenster“ benötigt [36, 25].

Die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) bietet mit der hohen räumlichen Auflösung, dem guten Bildkontrast, dem Fehlen von ionisierender Strahlung und guter Reproduzierbarkeit eine immer wichtiger werdende Möglichkeit zur Quantifizierung der kardialen Funktion [18]. Sie wird als

Goldstandard für die Evaluation und Quantifikation von linksventrikulären Parametern wie Volumina und Pumpfunktion gewertet [6, 20, 41]. Als weitere Möglichkeit zur Erhebung von Strain Parametern von konventionellen cMRT Bildern dient Feature Tracking (FT) [9, 3].

Feature Tracking bezeichnet eine Methode zur post-hoc Analyse der kardialen Mechanik. Definierte Bildpunkte werden identifiziert und über den Herzzyklus verfolgt. Damit lassen sich Längenänderungen der Myokardsegmente in allen Raumrichtungen über die Zeit beschreiben. Obwohl die aktuellen Leitlinien die Verwendung der Strain-Parameter zur quantitativen Beurteilung der linksventrikulären Funktion empfehlen, gibt es derzeit noch keine akzeptierten Normalwerte und Cut-Offs [9].

## 1.5. Zielsetzung

Innerhalb der Population von Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose lassen sich Subgruppen identifizieren, die anhand hämodynamischer Eigenschaften definiert werden. Diese Subgruppen unterscheiden sich sowohl in der klinischen Präsentation als auch im Ansprechen auf den Aortenklappenersatz.

Moderne Bildgebungstechniken ermöglichen die nicht-invasive Bestimmung von kardialen Mechanik- und Deformationsparametern und geben damit eine detailliertere Auskunft über die regionale und globale linksventrikuläre Funktion. Durch den Einzug von Feature Tracking (FT) in die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) wurde die Bestimmung dieser Parameter durch die Analyse von Standardfunktionssequenzen möglich.

Das Ziel unserer Studie war es also die prä- und post-TAVR erhobenen linksventrikulären Strainparameter mit den jeweiligen zugrundeliegenden Pathologien der Aortenklappenstenosen zu korrelieren. Insbesondere sollte untersucht werden, inwiefern der linksventrikuläre Strain durch TAVR beeinflusst werden kann und ob es prädisponierende Faktoren wie z.B. spezifische hämodynamische Charakteristika gibt, die einen positiven oder negativen Einfluss auf die jeweilige Entwicklung des Strain haben.

## 2. Methodik

### 2.1. Studienpopulation

Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose, die einen transfemorale Aortenklappenersatz erhielten, wurden von 2014 bis 2015 [27] in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wurden als geeignet für die Studie eingeschätzt, es sei denn sie hatten vordefinierte Ausschlusskriterien, wie eine kardiale oder respiratorische Instabilität, Metallimplantate oder Geräte, die für ein cMRT nicht geeignet waren, andere einschränkende Prognose-limitierende Erkrankungen, Allergie gegen Gadolinium-basiertes Kontrastmittel oder schwer eingeschränkte Nierenfunktion. Eine alters- und geschlechts-bezogene gesunde Kontrollpopulation wurde von der Datenbank eines anderen Projekts extrahiert, um einen Vergleich zu bieten bezüglich der Strainanalyse bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose vor und nach TAVR, sowie bei gesunden Menschen. Relevante Vorerkrankungen, wie Koronare Herzerkrankung, Aortenklappenstenose oder andere Herzklappenerkrankungen galten bei der gesunden Kontrollgruppe als Ausschlusskriterium

Alle TAVR Patienten wurden sorgfältig evaluiert bezüglich anderer kardialer Erkrankungen (koronare Herzerkrankung, andere relevante Herzklappenerkrankungen, usw.) (siehe Punkt 3.1 für weitere Baseline Charakteristika bezüglich Studienpopulation und Kontrollgruppe). Die Studie wurde akzeptiert von der Ethikkommission der Uniklinik Ulm und registriert (clinicaltrials.gov: NCT02162069). Eine schriftliche Einwilligung wurde von jedem Patienten, sowie von der gesunden Kontrollgruppe eingeholt.

### 2.2. Hämodynamische Evaluation

Alle Patienten erhielten eine ausführliche Diagnostik vor TAVR, welche eine cMRT, eine transthorakale Echokardiographie und eine Rechts-Links-Herzkatheteruntersuchung beinhaltete. Die Druckgradienten über der Aortenklappe wurden invasiv mit simultanen Messungen im linken Ventrikel

und in der Aorta ermittelt. Die hämodynamische Evaluation beinhaltete die invasive und nicht-invasive Messung von Druckgradienten, Drücken in der Pulmonalarterie und in der systemischen Zirkulation. Schlagvolumen, cardiac output und cardiac power index wurden bestimmt [28]. Ein „low-flow state“ wurde definiert als ein linksventrikulärer Schlagvolumenindex (LVSVi)  $< 23 \text{ ml/m}^2$  und/oder ein cardiac index (Ci)  $< 3,0 \text{ l/min}$  [30]. Zusammenfassend wurde auf der Grundlage dieser Untersuchungen jeder Patient entsprechend der aktuellen Leitlinien und Empfehlungen als HF/HF, LF/LG oder PLF/LG definiert [28, 30, 32].

### 2.3. cMRT Untersuchung vor und nach TAVR

Alle Patienten erhielten cMRT-Untersuchungen innerhalb von 5 Tagen vor und 3 Monaten nach TAVR. Die cMRT-Bildgebung wurde an einem 1,5-T-Ganzkörper-Magnetresonanzscanner (Achieva 1.5T, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) unter Verwendung einer 32-Kanal-Phased-Array-Empfangsspule durchgeführt. cMRT-Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den aktuellen Richtlinien durchgeführt [27, 28]. Eine steady-state free-precession Sequenz (SSFP, Wiederholungszeit 3,4 ms, Echozeit 1,7 ms, Voxelgröße  $1,6 \times 1,6 \text{ mm}$ , Kippwinkel  $\alpha 55^\circ$ , Schichtdicke 8 mm, in endexpiratorischem Atem-Halte-Manöver erfasst, 32 Herzphasen ) wurde für die funktionelle Bildgebung des linken und rechten Ventrikels in langer und kurzer Achsenorientierung verwendet.

### 2.4. Post-processing mittels Feature Tracking zur Strain-Analyse

Mit den gewonnenen cMRT Aufnahmen wurde bei allen Patienten prä- und post-TAVR ein Post-processing durchgeführt zur Strain-Analyse mittels Feature Tracking.

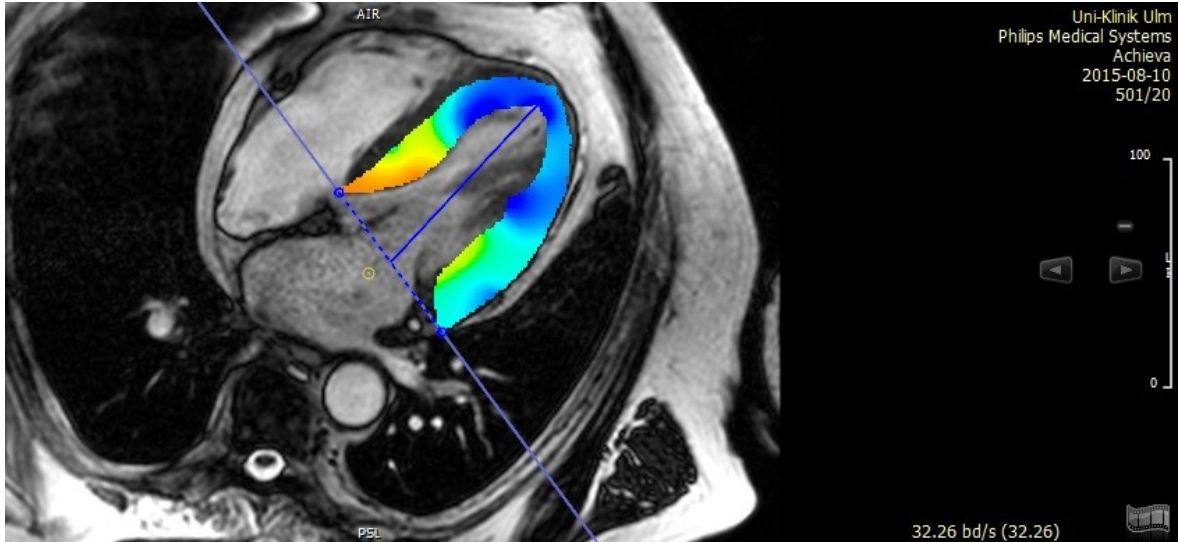
Es werden bei Anwendung dieser Technik unter genauer Analyse der Myokardtextur im MRT folgende Parameter erhoben

- Strain: Wie bereits weiter oben beschrieben bedeutet Strain die relative Längenänderung des Myokards in einer definierten Richtung über einen Herzzyklus. So wird beispielsweise die initiale Länge einer definierten Region des Myokards enddiastolisch mit der Längenänderung postsystolisch verglichen und hierdurch dann entsprechend ein Strain-Wert in Prozent angegeben und in Bezug auf die ursprüngliche Länge der entsprechenden Region errechnet.
- Verschiebung (displacement): Hierunter versteht man die örtliche Verschiebung eines definierten Punkts von der initialen Position (normalerweise enddiastolisch gemessen).
- Gewebegeschwindigkeit (velocity in cm/s bzw. mm/s) bezeichnet die Verschiebung/Zeit. Diese ist sehr stark abhängig von der frame-rate.
- Strain-rate bezeichnet die Verschiebungsgeschwindigkeit. Diese wird in Abhängigkeit des Herzzyklus in Peak-Systolic, early-diastolic und late-diastolic Strain-Rate angegeben.
- Rotation meint die gegen den Uhrzeigersinn oder im Uhrzeigersinn stattfindende Verwindung des Myokards in Bezug auf den Apex und die Basis.

Zum Post-processing und Erhebung der Strain-Parameter wurden in dieser Studie zwei erfahrene Anwender, die für die Anamnese und die hämodynamischen Befunde verblindet wurden, zur Bildanalyse mittels einer speziellen Post-processing-Software eingesetzt.

Epi- und endokardiale Konturen wurden manuell in den lang- und kurzachsenorientierten SSFP-Bildern eingezeichnet. Grundlegende Funktionsparameter wie Volumen und Ejektionsfraktionen wurden quantifiziert (ViewForum®, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Die Parameter (Strain, systolische Dehnungsrate, Verschiebung, systolische Geschwindigkeit) wurden aus den SSFP-Cine-Bildern unter Verwendung des FeatureTracking (tissue-tracking)-Pakets von cvi42 ® (Version 5.2, Circle Cardiovascular

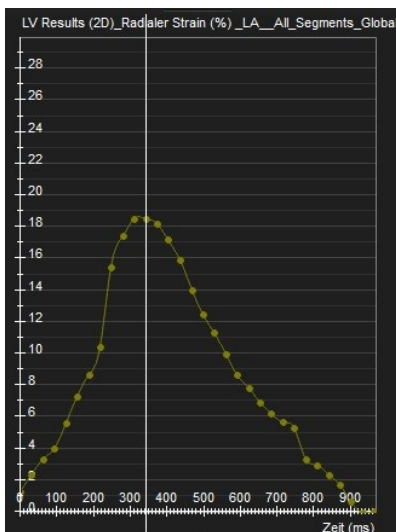
Imaging, Calgary, Kanada) abgeleitet (Abb.2-5). Longitudinale Strain-Parameter wurden global für den linken Ventrikel bewertet. Die gemessenen Strain-Parameter wurden den jeweiligen AS-Subtypen zugeordnet.



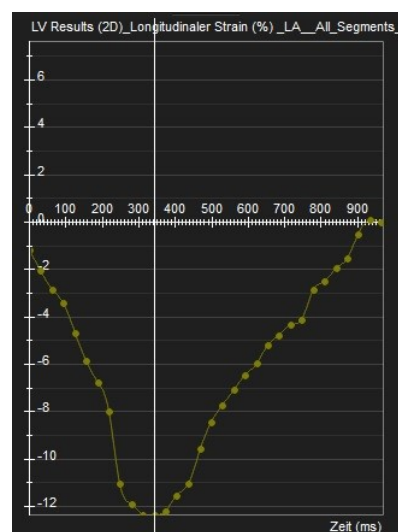
**Abbildung 2:** Strain-Imaging mittels Tissue Tracking Modul in cvi42®.

Nach Markierung der endo- und epikardialen Myokardkonturen errechnet das Programm den myokardialen Strain und gibt eine entsprechende farbige Markierung im Myokard wieder. Farblich markiert ist das linksventrikuläre Myokard mit dem jeweiligen Strain. Blau deutet einen besonders starken Strain im negativen Bereich an, gelbliche oder rötliche Markierung deuten auf einen positiven Strain hin.

(Bilder aus cvi42®, Circular Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada)  
(Universitätsklinikum Ulm, 2017).



**Abbildung 3:** Darstellung des radialen Strain des globalen linksventrikulären Myokards in % über den gesamten Herzzyklus.



**Abbildung 4:** Darstellung des longitudinalen Strain des globalen linksventrikulären Myokards in % über den gesamten Herzzyklus.





**Abbildung 5:** American-Heart-Association (AHA)-Segmentmodell des Strain.

Die entsprechende farbliche Markierung des einzelnen Segments lässt auf den jeweiligen Strain in diesem Myokardsegment schließen. Zum Beispiel gibt eine dunkelblaue Markierung einen stark negativen Strain im Sinne einer Verkürzung an, während eine rote Markierung einen positiven Strain im Sinne einer Verlängerung der zugrundeliegenden Schichten kennzeichnet.

## 2.4. Statistische Auswertung

Um die Korrelation zwischen zwei kategorischen Klassifikationsfaktoren zu testen wurde der Chi-Quadrat Test angewandt. Kontinuierliche Variablen wurden auf Normalverteilung getestet mit dem D'Agostino-Pearson Test. Normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben und ein zweiseitiger t-Test (entweder für abhängige oder unabhängige Variablen) wurde zum Vergleich benutzt. Nicht normalverteilte Variablen wurden angegeben als Median mit Perzentilen und mit dem Mann-Whitney-U rank sum Test verglichen. Korrelations-Koeffizienten innerhalb einer Klasse und ein intra-class correlation coefficient wurden erhoben um die Reproduzierbarkeit und Verlässlichkeit der Analysen zu erheben. Um die Genauigkeit der strain-basierten low-flow Klassifikation zu überprüfen, wurde eine receiver operating characteristic Kurvenanalyse durchgeführt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe kommerzieller Software durchgeführt (Stata 13, College Station, USA, MedCalc, Mariakerke, Belgium).

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Studienpopulation

30 Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose wurden in die Studie aufgenommen. Das mittlere Alter betrug  $78,8 \pm 5,9$  Jahre, 50% waren Männer (n=15). Mittlere NYHA Klasse vor TAVR war  $3,1 \pm 0,5$ . Der STS Score bezüglich Mortalität betrug  $4,7 \pm 3,9\%$  [30]. Der EURO II Score war  $5,4 \pm 3,8\%$  [31]. Die klinischen Charakteristika sind in Tabelle 1 angegeben. Die Kontrollgruppe bestand aus 40 gesunden Menschen (20 Männer und 20 Frauen) mittleren Alters von  $74,4 \pm 2,8$  Jahre.

**Tabelle 1:** Baseline Charakteristika der Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose (Universitätsklinikum Ulm, 2014-2015)

BMI - body mass index, NYHA - New York Heart Association, STS - Society of Thoracic Surgeon, SD – Standard deviation

	<b>Gesamte Kohorte der Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenstenose (n=30)</b>	
Alter (Jahre)	78,8±5,9	Mittelwert±SD
Geschlecht (Männer)	15 (50,0)	N, (%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4±5,1	Mittelwert±SD
Art. Hypertonus	29 (96,7)	N, (%)
Hyperlipoproteinaemia	24 (80,0)	N, (%)
Diabetes mellitus	11 (36,7)	N, (%)
Koronare Herzerkrankung	24 (80,0)	N, (%)
Vorhofflimmern	13 (43,3)	N, (%)
NYHA Klasse	3,1±0,6	Mittelwert±SD
EURO score II	5,4±3,8	Mittelwert±SD
STS-Score	4,7±3,0	Mittelwert±SD

## 3.2. Hämodynamische Evaluation

Eine HF/HG Aortenklappenstenose wurde bei 11 Patienten gefunden (36,7%). 6 (20%) Patienten wurden als LF/LG eingeschätzt. 13 (43,3%) Patienten wurden als PLF/LG eingeschätzt. Bei der HF/HG Gruppe betrug der MPG  $47,5 \pm 16,1$  mmHg. LVSVi war  $45,3 \pm 6,4$  ml/m<sup>3</sup>, Ci war  $3,3 \pm 0,58$  l/min und AVA  $0,56 \pm 0,13$  cm<sup>2</sup>. Patienten in der LF/LG haben eine stark reduzierte LVEF mit  $26,3 \pm 7,2\%$ , einen MPG von  $28,8 \pm 9,5$  mmHg, ein LVSVi von  $30,4 \pm 4,8$  ml/m<sup>2</sup>, ein Ci von  $2,5 \pm 0,71$  l/min und eine AVI von  $0,80 \pm 0,14$  cm<sup>2</sup>. In der PLF/LG Gruppe zeigte sich eine erhaltene LVEF von  $63,7 \pm 8,4\%$ . Diese Patienten zeigten einen MPG von  $26,1 \pm 5,7$  mmHg, ein LVSVI von  $32,7 \pm 5,9$  ml/m<sup>2</sup>, ein Ci von  $2,7 \pm 0,47$  l/min und ein AVA von  $0,77 \pm 0,22$  cm<sup>2</sup>. Tabelle 2 zeigt die hämodynamischen Charakteristika der gesamten Kohorte und der verschiedenen Subtypen der Aortenklappenstenose. Keiner dieser Patienten hatte eine begleitende Aortenklappeninsuffizienz oder Mitralinsuffizienz höher als Grad 1.

**Tabelle 2:** Hämodynamische Charakteristika der Patienten mit hochgradiger

Aortenklappenstenose in Abhängigkeit der Subtypen (Universitätsklinikum Ulm, 2014-2015).

Ergebnisse sind angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

AVA - aortic valve area, CI - cardiac index, HF/HG - high-flow/high-gradient aortic stenosis, LF/LG - low-flow/low-gradient aortic stenosis, LVEDVi - left-ventricular end-diastolic volume index, LVEDP - left-ventricular end-diastolic pressure, \*LVEF - left ventricular ejection fraction, LVSVi - left-ventricular stroke volume index, MPG - mean pressure gradient, PLF/LG - paradoxical low-flow/low-gradient aortic stenosis, <sup>l</sup>RVEDVi - right-ventricular end-diastolic volume index, RVEF - right-ventricular ejection fraction

	<b>Gesamte Kohorte (n=30)</b>	<b>HF/HG</b>	<b>LF/LG<sup>s</sup></b>	<b>PLF/LG</b>
LVEF (%)	56,7 $\pm$ 18,4	65,0 $\pm$ 13,2	26,3 $\pm$ 7,2	63,7 $\pm$ 8,4
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	79,5 $\pm$ 30,9	73,0 $\pm$ 21,3	123,3 $\pm$ 36,1	64,8 $\pm$ 12,43
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	40,0 $\pm$ 8,3	45,3 $\pm$ 6,4	30,4 $\pm$ 4,9	32,72 $\pm$ 5,9
Ci	2,9 $\pm$ 0,66	3,3 $\pm$ 0,58	2,5 $\pm$ 0,71	2,7 $\pm$ 0,47
RVEF (%)	60,4 $\pm$ 12,2	67,8 $\pm$ 8,1	46,8 $\pm$ 13,0	60,3 $\pm$ 9,7
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	68,7 $\pm$ 15,4	62,6 $\pm$ 11,0	80,5 $\pm$ 22,6	68,3 $\pm$ 12,5
MPG (mmHg)	34,0 $\pm$ 14,6	47,5 $\pm$ 16,1	28,8 $\pm$ 9,5	26,1 $\pm$ 5,7
AVA (cm <sup>2</sup> )	0,69 $\pm$ 0,21	0,56 $\pm$ 0,13	0,80 $\pm$ 0,14	0,77 $\pm$ 0,22
LVEDP (mmHg)	20,7 $\pm$ 6,2	19,7 $\pm$ 6,7	26,5 $\pm$ 2,1	20,3 $\pm$ 6,1

### 3.3. Strain Imaging vor TAVR

Longitudinale Strain Parameter wurden erhoben mit einer guten Reproduzierbarkeit wie in Tabelle 3 beschrieben.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Strain Analyse für die gesamte Kohorte, die AS-Subgruppen und die gesunde Kontrollgruppe. Die HF/HG Patienten zeigten einen leicht, aber statistisch signifikant reduzierten globalen longitudinalen Strain im Vergleich zu der Kontrollgruppe ( $-12,67 \pm 4,6\%$  vs.  $-15,91 \pm 1,96\%$ ,  $p=0,001$ ). Die Verschiebung (Displacement) und Gewebegeschwindigkeit (velocity) waren nicht signifikant unterschiedlich. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe und der HF/HG Gruppe, haben die Patienten der LF/LG Gruppe nicht nur eine signifikante Reduktion des Strain gezeigt (Vergleich zu HF/HG:  $-5,06 \pm 4,25\%$  vs.  $-12,67 \pm 4,60\%$ ,  $p=0,005$ ; Vergleich zur Kontrollgruppe:  $-5,06 \pm 4,25\%$  vs.  $-15,91 \pm 1,96\%$ ,  $p < 0,0001$ ), sondern auch eine Verringerung der longitudinalen Gewebegeschwindigkeit (Vergleich zu HF/HG:  $25,33 \pm 9,63$  mm/s vs.  $47,24 \pm 16,63$  mm/s,  $p=0,01$ ; Vergleich zur Kontrollgruppe:  $25,33 \pm 9,63$  mm/s vs.  $42,02 \pm 12,39$ ,  $p=0,003$ ). Die PLF/LG Gruppe zeigte zwar einen erhaltenen Strain (Vergleich zur Kontrollgruppe:  $-15,8 \pm 4,56\%$  vs.  $-15,91 \pm 1,96\%$ ,  $p=0,90$ ), jedoch eine verringerte Gewebegeschwindigkeit im Vergleich zu der LF/LG Gruppe (Vergleich zur Kontrollgruppe:  $29,76 \pm 9,98$  mm/s vs.  $42,02 \pm 12,39$  mm/s,  $p=0,002$ ). Die Werte für den mittleren Strain und die Gewebegeschwindigkeit sind in Abbildung 6 angegeben. Um die Voraussagekraft der globalen longitudinalen Gewebegeschwindigkeit für die Identifikation eines „low-flow“ Patienten herauszufinden wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-Kurvenanalyse (ROC-Kurve) durchgeführt. Die Ergebnisse werden in Abbildung 7 zusammengefasst. Durch die Anwendung eines Ausschlusskriteriums bezüglich der globalen longitudinalen Gewebegeschwindigkeit von  $< 32,946$  mm/s konnte ein low-flow Patient mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 80% korrekt vorhergesagt werden. Hierdurch kann bei gleichzeitig vorliegender Kenntnis der Ejektionsfraktion zwischen einem Patienten mit LF/LG oder PLF/LG unterschieden werden und eine relativ exakte Diskrimination zwischen der HF/HG Subpopulation erreicht werden.

**Tabelle 3:** “Intra-class correlation” und “inter-reader agreement” des longitudinalen Strain  
(Universitätsklinikum Ulm, 2014-2015).

CI - Konfidenzintervall

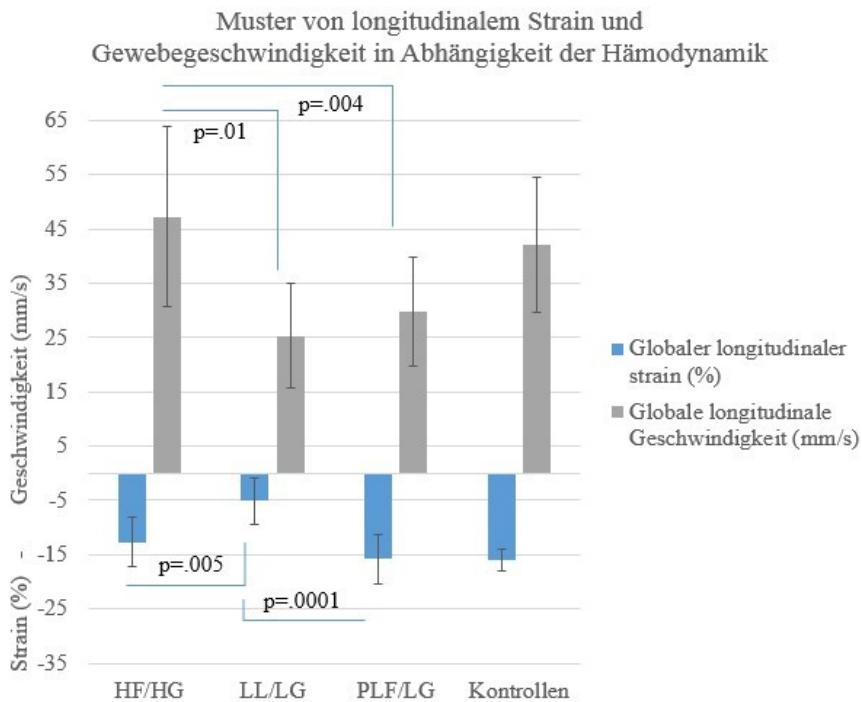
	<b>Intra-class correlation</b>	<b>Inter-reader agreement</b>
Longitudinal		
- Peak strain (%)	0,94 CI [0,70; 0,98]	kappa: 0,94 Standard error: 0,02 CI [0,90; 0,97]
- Peak strain rate systolic (%/s)	0,90 CI [0,73; 0,95]	kappa: 0,83 Standard error: 0,05 CI [0,73; 0,93]
- Peak displacement (mm)	0,98 CI [0,96; 0,99]	kappa: 0,98 Standard error: 0,01 CI [0,96; 0,99]
- Peak velocity (mm/s)	0,98 CI [0,95; 0,99]	kappa: 0,95 Standard error: 0,03 CI [0,90; 1,00]

**Tabelle 4:** Strain Messungen vor TAVR (Universitätsklinikum Ulm, 2014-2015).

Die Werte sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

TAVR - transcatheter aortic valve replacement, HF/HG - high-flow/high-gradient aortic stenosis, LF/LG - low-flow/low-gradient aortic stenosis, PLF/LG - paradoxical low-flow/low-gradient aortic stenosis

	<b>Gesamte Kohorte der TAVR-Patienten (n=30)</b>	<b>HF/HG</b>	<b>LF/LG</b>	<b>PLF/LG</b>	<b>Kontrollgruppe (n=40)</b>
Longitudinal					
- Peak strain (%)	-12,61 $\pm$ 5,58	-12,67 $\pm$ 4,60	-5,06 $\pm$ 4,25	-15,80 $\pm$ 4,56	-15,91 $\pm$ 1,96
- Peak strain rate systolic (%/s)	79,20 $\pm$ 37,39	97,79 $\pm$ 47,93	42,69 $\pm$ 14,53	81 $\pm$ 28,48	91,38 $\pm$ 23,54
- Peak displacement (mm)	3,62 $\pm$ 1,42	3,61 $\pm$ 1,21	2,40 $\pm$ 1,91	3,98 $\pm$ 1,21	3,30 $\pm$ 1,28
- Peak velocity (mm/s)	35,30 $\pm$ 16,01	47,24 $\pm$ 16,63	25,33 $\pm$ 9,63	29,76 $\pm$ 9,98	42,02 $\pm$ 12,39

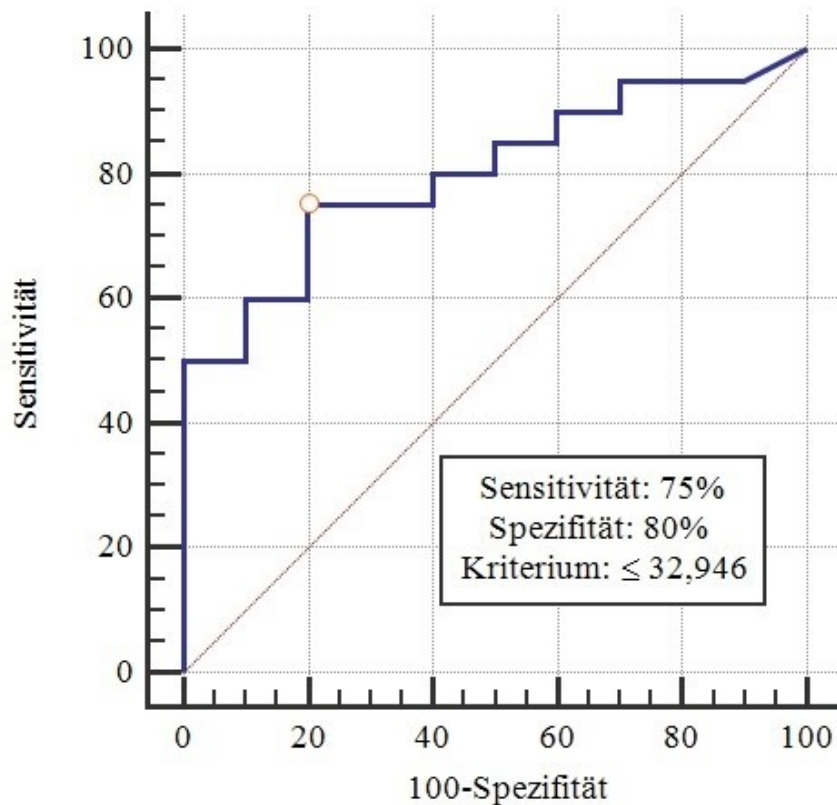


**Abbildung 6:** Globaler longitudinaler Strain und globale longitudinale

Gewebegeschwindigkeit in Abhängigkeit der hämodynamischen Subgruppen. Im Vergleich zu der HF/HG Gruppe zeigt sich eine signifikante Reduktion des Strain und der Gewebegeschwindigkeit bei der LF/LG Gruppe. Patienten der PLF/LG Gruppe zeigten einen Strain vergleichbar mit der HF/HG Gruppe und gleichzeitig eine Reduktion der Gewebegeschwindigkeit wie bei der LF/LG Gruppe (HF/HG – high-flow/high-gradient aortic stenosis, LF/LG – low-flow/low-gradient aortic stenosis, PLF/LG – paradoxical low-flow/low-gradient aortic stenosis)

(Universitätsklinikum Ulm, 2014-2015)





**Abbildung 7:** Receiver operating characteristics (ROC)

Globale longitudinale Geschwindigkeit identifiziert einen „Low-Flow“-Zustand (Universitätsklinikum Ulm, 2014-2015)

### 3.4. Strain Imaging nach TAVR

In den Tabellen 5 und 6 sind die Veränderungen bezüglich ausgewählter klinischer Variablen (Tabelle 5) und Strain-Parametern (Tabelle 6) in Abhängigkeit der initialen Aortenklappenstenose-Subgruppe angegeben. Bei allen Subgruppen konnte 3 Monate nach TAVR eine signifikante Verbesserung der NYHA Klasse beobachtet werden. Patienten der HF/HG Gruppe zeigten zusätzlich einen signifikanten Anstieg des globalen longitudinalen Strains ( $-12,67 \pm 4,60\%$  vs.  $-15,46 \pm 5,61\%$ ,  $p=0,048$ ). Ein signifikanter Anstieg des longitudinalen Strain konnte auch bei der LF/LG Gruppe beobachtet werden ( $-5,06 \pm 4,25\%$  vs.  $-8,02 \pm 3,28\%$ ,  $p=0,045$ ). Bei diesen Patienten zeigte sich zusätzlich auch eine signifikante Verbesserung der longitudinalen Gewebegeschwindigkeit ( $25,33 \pm 9,63$  mm/s vs.  $37,13 \pm 11,64$  mm/s,  $p=0,042$ )

und LVEF ( $26,3 \pm 7,23\%$  vs.  $35,5 \pm 13,69\%$ ,  $p=0,027$ ). Es zeigte sich keine Verbesserung der Strain-Parameter bei der PLF/LG Subgruppe.

**Tabelle 5:** Klinische Veränderungen nach TAVR in Abhängigkeit der AS-Subtypen (Universitätsklinikum Ulm, 2014-2015).

Ergebnisse sind angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder n, %.

TAVR - transcatheter aortic valve replacement, NYHA - New York heart association, AS - Aortenklappenstenose

	Vor TAVR	Nach TAVR	Veränderungen: Vor/Nach TAVR	p-Wert
<b>High-flow/high-gradient AS</b>				
NYHA Klasse	3,4 $\pm$ 0,55	2,0 $\pm$ 0,71	-1,4 $\pm$ 0,89	0,025
Left-ventricular ejection fraction (%)	66,8 $\pm$ 12,41	69,3 $\pm$ 8,77	2,5 $\pm$ 13,47	0,572
<b>Low-flow/low-gradient AS</b>				
NYHA Klasse	3,31 $\pm$ 0,48	2,08 $\pm$ 0,64	-1,23 $\pm$ 0,83	0,004
Left-ventricular ejection fraction (%)	26,3 $\pm$ 7,23	35,5 $\pm$ 13,69	9,17 $\pm$ 7,22	0,027
<b>Paradoxical low-flow/low-gradient AS</b>				
NYHA Klasse	3,29 $\pm$ 0,49	2,29 $\pm$ 4,9	-1,00 $\pm$ 0,82	0,0018
Left-ventricular ejection fraction (%)	63,69 $\pm$ 8,40	65,77 $\pm$ 9,68	2,08 $\pm$ 5,51	0,200

**Tabelle 6:** Veränderungen des Strain in Abhängigkeit der AS-Subtypen, (Universitätsklinikum Ulm, 2014-2015).

Ergebnisse sind angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder n, %.

TAVR - transcatheter aortic valve replacement, AS - Aortenklappenstenose

	Vor TAVR	Nach TAVR	Veränderungen: Vor/Nach TAVR	p-Wert
<b>High-flow/high-gradient AS</b>				
Longitudinal				
- Peak strain (%)	-12,67 $\pm$ 4,60	-15,46 $\pm$ 5,61	-3,55 $\pm$ 4,58	0,048
- Peak strain rate systolic (%/s)	101,56 $\pm$ 52,72	105,49 $\pm$ 24,36	3,93 $\pm$ 72,99	0,876
- Peak displacement (mm)	3,44 $\pm$ 1,17	5,09 $\pm$ 1,46	1,65 $\pm$ 1,63	0,016
- Peak velocity (mm/s)	46,31 $\pm$ 18,07	47,33 $\pm$ 12,87	1,02 $\pm$ 25,48	0,907
<b>Low-flow/low-gradient AS</b>				
Longitudinal				
- Peak strain (%)	-5,06 $\pm$ 4,25	-8,02 $\pm$ 3,28	-2,96 $\pm$ 2,73	0,045
- Peak strain rate systolic (%/s)	41,98 $\pm$ 16,68	50,43 $\pm$ 15,83	8,45 $\pm$ 21,01	0,480
- Peak displacement (mm)	2,40 $\pm$ 1,91	2,72 $\pm$ 1,79	0,32 $\pm$ 1,39	0,601
- Peak velocity (mm/s)	25,33 $\pm$ 9,63	37,13 $\pm$ 11,64	11,80 $\pm$ 10,65	0,042
<b>Paradoxical low-flow/low-gradient AS</b>				
Longitudinal				
- Peak strain (%)	-15,80 $\pm$ 4,56	-14,85 $\pm$ 5,30	0,96 $\pm$ 4,94	0,498
- Peak strain rate systolic (%/s)	81,0 $\pm$ 28,48	88,65 $\pm$ 21,56	7,65 $\pm$ 21,55	0,224
- Peak displacement (mm)	3,98 $\pm$ 1,21	3,16 $\pm$ 1,31	-0,82 $\pm$ 1,34	0,046
- Peak velocity (mm/s)	29,76 $\pm$ 9,98	29,47 $\pm$ 9,58	-0,29 $\pm$ 9,45	0,914

## 4. Diskussion

Mit dieser Studie wurde eine starke Korrelation zwischen den aus dem cMRT erhobenen Strain-Parametern und dem hämodynamischen Subtyp der Patienten gezeigt.

Patienten mit einer HF/HG Aortenklappenstenose zeigten nur eine leichte Reduktion des longitudinalen Strain und eine erhaltene longitudinale Gewebegeschwindigkeit vor TAVR. Die LF/LG Subgruppe zeigte einen deutlich reduzierten Strain und Gewebegeschwindigkeit. Patienten der PLF/LG Subgruppe zeigten eine reduzierte longitudinale Gewebegeschwindigkeit trotz erhaltenen longitudinalen Strain. Die globale longitudinale Gewebegeschwindigkeit konnte verlässlich einen „low-flow“ erkennen, unabhängig von anderen hämodynamischen oder morphologischen Gesichtspunkten. Durch die Auswertung der Strain-Parameter konnten spezifische Reaktionen auf die TAVR in Bezug auf das linksventrikuläre Remodeling gezeigt werden. Hierfür wurde eine bestimmte neu eingeführte Technik, das sogenannte Feature Tracking im cMRT getestet.

Eine umfassende kardiale Bildgebung ist sehr hilfreich um die komplexe Situation bei der schweren Aortenklappenstenose einzuschätzen. Eine cMRT Studie mit 91 Patienten konnte verschiedene Muster der linksventrikulären Hypertrophie und Remodeling zeigen, unabhängig von dem Schweregrad und der Dauer einer Aortenklappenstenose [16]. Die Ergebnisse zeigen unterschiedliche linksventrikuläre Kompensationsmechanismen als Antwort auf die Aortenklappenstenose und bestätigen das cMRT als Goldstandard für die Einschätzung der linksventrikulären Funktion.

Insbesondere Patienten mit paradoxer low-flow-/low-gradient Aortenklappenstenose (PLF/LG) sind sehr schwer zu diagnostizieren, da sie trotz erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion nur geringe Druckgradienten ( $< 40$  mmHg) über der Aortenklappe aufweisen. Die echokardiographische Untersuchung einer Aortenklappenstenose mit einem Gradienten  $< 40$  mmHg und mit einer errechneten Aortenklappenöffnungsfläche (AVA)  $< 1,0$  cm<sup>2</sup> gestaltet sich besonders schwierig, da dieser Wert abhängig ist von multiplen Einflussfaktoren und

daher anfällig ist für Fehlmessungen. Die Formel zur Berechnung der AVA in der Echokardiographie erfolgt mittels der sogenannten Kontinuitätsgleichung

$$AVA = \frac{VTI1 * DLVOT}{VTI2}$$

(VTI1 = prästenotisches Geschwindigkeitsintegral mittels gepulsten Doppler gemessen; VTI2 = intrastenotisches Geschwindigkeitsintegral mittels continuous-wave-Doppler vermessen; DLVOT = Weite des linksventrikulären Ausflustrakts unmittelbar unterhalb der Aortenklappe)

Es kommt häufig vor, dass Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose auf der Grundlage der AVA Berechnung relativ niedrige Gradienten haben (z.B. mittlerer Gradient < 30 mmHg), obwohl die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erhalten erscheint.

Dies ist durchaus problematisch, da hierdurch Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose übersehen werden können. Viele dieser Patienten werden dennoch einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt, aber auch hierbei kann es sein, dass durch eine begleitende arterielle Hypertension die Relevanz der Aortenklappenstenose unterschätzt wird. [15]

Die aktuellen Leitlinien der ACC/AHA haben für die Diagnose einer hochgradigen Aortenklappenstenose echokardiographische Kriterien wie o. a. aufgestellt. Diese werden bei der PLF/LG häufig nicht erreicht, daher ist eine weitergehende Diagnostik angebracht wie sie z.B. durch Strain imaging zu erreichen ist. Auf diese Weise könnten die jeweiligen Subtypen der Aortenklappenstenose genauer evaluiert werden in Bezug auf den richtigen Interventionszeitpunkt.

Bei der diagnostischen Evaluation einer Aortenklappenstenose könnten Strain-Messungen, die durch das cMRT erhoben wurden, in Zukunft daher immer relevanter werden. Es konnte durch die vorliegende Studie gezeigt werden, dass cMRT Strain-Messungen die Möglichkeit einer nicht-invasiven Einschätzung der Aortenklappenstenose bei den individuell unterschiedlichen hämodynamischen Gegebenheiten jedes einzelnen Patienten bietet. Jede hämodynamische Subgruppe wurde durch Software spezifische Werte eingeschätzt. Dies kann die Diagnosestellung einer schweren Aortenklappenstenose erleichtern, insbesondere bei Patienten der PLF/LG Subgruppe. Dies ist natürlich besonders interessant, da diese

hämodynamische Subgruppe immerhin bei einem Drittel der Gesamtpopulation der Patienten mit Aortenklappenstenose vorliegt [35, 15]. Im Moment wird ein eine PLF/LG definiert als eine hochgradige Aortenklappenstenose ( $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ , maximale Flussgeschwindigkeit  $\leq 4 \text{ m/s}$ ,  $MPG \leq 40 \text{ mmHg}$ ) mit einem  $LVSVi < 35 \text{ ml/m}^2$  [27]. Die Berechnung dieses Parameters ist abhängig von der Formel die benutzt wird und ist oft im Grenzwertbereich von  $35 \text{ ml/m}^2$ , welche die Diagnose des low-flow immer noch schwierig gestaltet [30, 32]. Es konnte gezeigt werden, dass echokardiographische Messungen der linksventrikulären longitudinalen Funktion von der durch Doppler gemessenen Mitralklappen anular peak Geschwindigkeit nützliche Zusatzinformationen in dieser Situation bieten können [26]. Trotzdem ist die schlechte Reproduzierbarkeit und die Notwendigkeit eines guten Schallfensters eine große Einschränkung dieser Untersuchungsmethode und verhindert dadurch die weitverbreitete Anwendbarkeit dieser echokardiographischen Technik in der klinischen Routine [36, 25].

Eine Untersuchungstechnik gilt im Allgemeinen als gut reproduzierbar, wenn die Variabilität der Ergebnisse zwischen zwei Untersuchungen um nicht mehr als 10% abweicht. Dies ist dann problematisch, wenn je nach untersuchter Modalität bereits geringere Abweichungen klinisch relevante Entscheidungen bedeuten.

Feature Tracking cMRT ermöglicht es den globalen longitudinalen Strain und die Gewebegeschwindigkeit mit einer hohen intra- und inter-Benutzer Reproduzierbarkeit zu messen und könnte daher bei diesen Patienten von Vorteil sein.

Verschiedene Studien haben sich auf das linksventrikuläre Remodeling und die Korrelation zum Outcome nach einem Aortenklappenersatz konzentriert und haben diesbezüglich widersprüchliche Ergebnisse geliefert [17, 22]. Eine Studie, die 50 Patienten untersucht hat, die entweder einen chirurgischen oder einen kathetergestützten Aortenklappenersatz erhielten, zeigte eine signifikante Verringerung der rechts- und linksventrikulären Volumen und der Myokardhypertrophie, sowie eine geringe aber signifikante Zunahme der linksventrikulären Pumpfunktion [17]. Dagegen hat eine andere Studie, in

welcher 27 Patienten vor und nach TAVR untersucht worden sind, keine signifikanten Veränderungen der linksventrikulären Pumpfunktion gezeigt [22]. Es ist erwähnenswert, dass die meisten Patienten der ersten Studie bereits zum Zeitpunkt der Intervention eine reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion aufgewiesen haben (durchschnittliche LVEF von  $52 \pm 12\%$ ), während die Patienten der letzteren Studie eine erhaltene LVEF ( $61,5 \pm 14,5\%$ ) aufgewiesen haben. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten damit erklärt werden, dass hierbei keine Zuteilung zu einer spezifischen hämodynamischen Subgruppe erfolgte.

Die vorliegende Arbeit konnte einen Anstieg der linksventrikulären Pumpfunktion nur bei der LF/LG-Gruppe dokumentieren. In den anderen Subgruppen zeigte sich keine signifikante Veränderung der LVEF nach TAVR. Die Zunahme der linksventrikulären Pumpfunktion in der LF/LG-Gruppe zeigte sich parallel mit einer Zunahme des longitudinalen Strain und der Gewebegeschwindigkeit.

Bei der HF/HG-Subgruppe zeigte sich eine deutliche Einschränkung des longitudinalen Strain trotz erhaltener LVEF. Hier zeigte TAVR eine deutliche Erholung des Strain bis auf statistisch gleiche Werte wie sie in einer gesunden Kontrollgruppe gemessen werden konnten. Geringe Veränderungen der LVEF können bereits in der cMRT Untersuchung dokumentiert werden.

Aufgrund der aktuellen Studienlage zeigt sich eine deutliche Evidenz, dass das klinisch-prognostische Ansprechen einer PLF/LG-Aortenklappenstenose deutlich schlechter ist, als das einer HF/HG-Aortenklappenstenose, obwohl in beiden Gruppen eine erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion vorliegt. [10, 23]

Es konnte gezeigt werden, dass bei der PLF/LG ein fortgeschritteneres linksventrikuläres Remodeling vorliegt im Vergleich zu den anderen Subtypen. Insbesondere haben die Patienten mit PLF/LG-Aortenklappenstenose verstärkte fibrotische Veränderungen, welche zu einer eingeschränkten diastolischen Funktion führen [16, 26]. Durch diese fibrotischen Veränderungen ist das positive Ansprechen nach TAVR deutlich eingeschränkt. In unserer Studie konnte bei den Patienten mit PLF/LG keine signifikante Verbesserung des longitudinalen Strain dokumentiert werden.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen einen Aortenklappenersatz sobald die linksventrikuläre Pumpfunktion unter 50% fällt bei asymptomatischen Patienten [37, 19]. Diese Empfehlung muss insbesondere bei Patienten mit PLF/LG hinterfragt werden.

Der begrenzte klinische Nutzen und die unveränderten Ergebnisse der pathologischen Strain-Werte unterstützen die Idee, dass diese AS-Subgruppe von einer Intervention im früheren Verlauf der Erkrankung profitieren könnte, wo dann das Potenzial für ein umgekehrtes Remodeling größer sein könnte [38]. Daher wurde vorgeschlagen, die Diagnostik von AS-Patienten über die Beurteilung von LVEF und Symptomen hinaus zu erweitern und eine detailliertere Beurteilung der linksventrikulären Funktion und des Remodeling vorzunehmen. Die Beurteilung der Herzmechanik durch cMRT-Strain-Analyse kann den optimalen Zeitpunkt für die Behandlung mit einem Aortenklappenersatz sowie die Vorhersage des Ansprechens auf den Aortenklappenersatz erleichtern.

In den letzten Jahren sind Tissue-Tracking-Technologien für cMRT entstanden, die eine Bewertung des Strain von Standard-Filmsequenzen ermöglichen. Sie konnten bereits in verschiedenen klinischen Situationen ihre Nützlichkeit unter Beweis stellen und sollen zu tieferen Einsichten in die kardiale (Dys-) Funktion führen [9]. Insbesondere die Längsdehnung ist ein früher Marker für eine beeinträchtigte linksventrikuläre Funktion. Grund für diesen Befund ist die Tatsache, dass die longitudinale Funktion hauptsächlich von subendokardialen Fasern hergestellt wird [38]. Dies ist von besonderem Interesse bei einer schweren AS, da eine subendokardiale Dysfunktion wahrscheinlich in der Gegenwart einer erhöhten linksventrikulären Nachlast selbst in frühen Stadien der Krankheit auftritt. Wir konnten diese Annahme in unserer Studie unterstützen und befürworten eine weitere Beurteilung und Bewertung dieses Parameters bei AS-Patienten.

Ein wesentliches Problem, das aktuell jedoch eine breitere Nutzung verhindert, ist die Inkonsistenz zwischen verschiedenen Software-Anbietern [29]. Durch die Einrichtung einer gesunden Kontrollpopulation konnten wir unseren Ansatz und unsere Ergebnisse validieren. Daher glauben wir, dass die Prinzipien, die wir in unserer Studie gefunden haben, verallgemeinerbar sein sollten und zu



einer weiteren Förderung dieser wichtigen und vielversprechenden Technologie führen könnten.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden inwiefern in der Magnetresonanztomographie des Herzens (cMRT) gemessene hämodynamische Charakteristika, wie insbesondere der linksventrikuläre Strain durch Transcatheter-Aortic-Valve-Replacement (TAVR) verändert werden können in Korrelation mit zugrundeliegenden Klappenpathologien. Bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose (AS) lassen sich in Abhängigkeit des Schlagvolumens und der Ejektionsfraktion in unterschiedliche hämodynamische Subtypen einteilen. Man definiert dabei die high-flow/high-gradient-Aortenklappenstenose (HF/HG), welche durch einen mittleren Druckgradienten (MPG) über 40 mmHg, sowie eine Flussgeschwindigkeit über 4 m/s definiert ist und die low-flow/low-gradient-Aortenklappenstenose (LF/LG), bei welcher MPG unter 40 mmHg, sowie Flussgeschwindigkeit  $< 4$  m/s vorherrschen bei einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von unter 50%. Hiervon ist die paradoxical-low-flow/low-gradient Aortenklappenstenose (PLF/LG) zu unterscheiden. Hier ist trotz erhaltener LVEF der MPG und die Flussgeschwindigkeit erniedrigt wie bei einer LF/LG. Die Einteilung gemäß der Hämodynamik hat große Bedeutung, da sich die Patienten hinsichtlich Prognose und Ansprechen auf den indizierten Aortenklappenersatz deutlich unterscheiden. Darüber hinaus ist die exakte Diagnose einer hochgradigen Aortenklappenstenose, insbesondere bei Patienten mit niedrigem transvalvulärem Fluss und damit niedrigen Gradienten, noch immer schwierig. Mittels feature-tracking Kardio-MRT hat sich eine neue Methode zur Quantifizierung der kardialen Mechanik etabliert. Es lassen sich hiermit funktionelle Gewebecharakteristika wie Strain, Strain rate, Displacement und Velocity systolisch und diastolisch bestimmen. In dieser Arbeit wurden diese Techniken eingesetzt und die Ergebnisse mit einer umfangreichen invasiven Diagnostik zur genauen Evaluation der Hämodynamik in einem TAVR-Kollektiv vor und nach Klappenintervention korreliert. Es zeigte sich dabei, dass einzelne Mechanikparameter hervorragend geeignet waren, die Hämodynamik insbesondere von Patienten mit PLF/LG zu beschreiben. Für die Identifikation einer LF/LG konnte anhand einer receiver-operating-characteristics

Kurvenanalyse zuverlässig die Zuordnung anhand der globalen longitudinalen Gewebeschnwindigkeit mit einem Ausschlußkriterium von  $< 32,945$  mm/s erfolgen (Sensitivität von 75% und Spezifität von 80%).

Weiterhin wurden im Rahmen dieser Arbeit die Veränderungen der kardialen Mechanik im Sinne des LV-Remodeling vor und nach TAVR untersucht. Es zeigte sich, dass das positive Ansprechen auf den Klappenersatz vom ursprünglichen hämodynamischen Subtyp abhängig war.

In den post-TAVR erhobenen Strain-Analysen zeigte sich in Abhängigkeit von dem initial vorliegenden Aortenklappenstenose-Subtyp eine signifikante Verbesserung der klinischen Herzinsuffizienz nach NYHA. Die Patienten mit high-flow/high-gradient zeigten zusätzlich einen signifikanten Anstieg des globalen longitudinalen Strain ( $-12,67 \pm 4,60\%$  vs.  $-15,46 \pm 5,61\%$ ,  $p=0,048$ ). Auch bei der low-flow/low-gradient Gruppe konnte dies beobachtet werden ( $-5,06 \pm 4,25\%$  vs.  $-8,02 \pm 3,28\%$ ,  $p=0,045$ ), sowie eine signifikante Verbesserung der longitudinalen Gewebeschnwindigkeit ( $25,33 \pm 9,63$  mm/s vs.  $37,13 \pm 11,64$ ,  $p=0,042$ ) und LVEF ( $26,3 \pm 7,23\%$  vs.  $35,5 \pm 13,69\%$ ,  $p=0,027$ ). Es zeigte sich keine Verbesserung der Strain-Parameter bei der paradoxical-low-flow/low-gradient Subgruppe.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Analyse der kardialen Mechanik bei Patienten mit hochgradiger AS mittels Feature Tracking-cMRT die diagnostische Einteilung der Patienten, insbesondere in Grenzfällen verbessern kann. Surrogatparameter des positiven Ansprechens im Sinne des LV-Remodeling stehen durch die Methode des feature-tracking-cMRT ebenfalls zur Verfügung.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK: Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England journal of medicine* 19: 1790–1798 (2014).
2. Anderson RP: First publications from The Society of Thoracic Surgeons National Database. *The annals of thoracic surgery.*: 57: 6-7 (1994)
3. Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Galuschky C, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus HA, Buss SJ: Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*: 25: 1-14 (2015).
4. Awtry E, Davidoff R: Low-flow/low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 23: e739-741 (2011).
5. Badiani S, van Zalen J, Treibel TA, Bhattacharyya S, Moon JC, Lloyd G: Aortic Stenosis, a Left Ventricular Disease: Insights from Advanced Imaging. *Current Cardiology Reports*. 18. 1-9 (2016).
6. Buckert D, Kelle S, Buss S, Korosoglou G, Gebker R, Birkemeyer R, Rottbauer W, Katus H, Pieske B, Bernhardt P: Left ventricular ejection fraction and presence of myocardial necrosis assessed by cardiac magnetic resonance imaging correctly risk stratify patients with stable coronary artery disease. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 3: 219–229 (2017).

7. Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK, Collins JJ Jr: Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation*. 62: 42-48 (1980).
8. Carasso S, Cohen O, Mutlak D, Adler Z, Lessick J, Aronson D, Shimon AR, Harry R, Gil B, Yoram A: Relation of myocardial mechanics in severe aortic stenosis to left ventricular ejection fraction and response to aortic valve replacement. *The American Journal of Cardiology*. 107: 1052-1057 (2011).
9. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E: Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics. *JACC. Cardiovascular imaging* 12: 1444–1460 (2015).
10. Clavel M-A, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P: Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 14: 1259–1267 (2012).
11. Coffey S, Cairns BJ, Iung B: The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart (British Cardiac Society)* 1: 75–85 (2016).
12. Czarny MJ, Resar JR: Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clinical Medicine Insights: Cardiology Suppl* 1: 15–24 (2014).
13. Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ, Versteegh MIM, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ: Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *European heart journal* 24: 3037–3047 (2009).

14. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR: Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *European journal of echocardiography the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 1: 154–170. (2000).
15. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B: Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction. *European heart journal* 3: 281–289 (2010).
16. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, Maceira A, Roussin I, Northridge DB, Kilner PJ, Cook SA, Boon NA, Pepper J, Mohiaddin RH, Newby DE, Pennell DJ, Prasad SK: Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 14: 1-9 (2012).
17. Fairbairn TA, Steadman CD, Mather AN, Motwani M, Blackman DJ, Plein S, McCann GP, Greenwood JP: Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement. *Heart (British Cardiac Society)* 16: 1185–1191 (2013).
18. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM: ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 Appropriateness Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging\*\*Developed in accordance with the principles and methodology outlined by ACCF. *Journal of the American College of Cardiology* 7: 1475–1497 (2006).

19. Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD, Harrington RA, Bhatt DL, Ferrari VA, Fisher JD, Garcia MJ, Gentile F, Gilson MF, Hernandez AF, Jacobs AK, Moliterno DJ, Weitz HH: 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 7: 1023–1082 (2012).
20. Hombach V; Merkle N; Bernhard P; Rasche V; Rottbauer W: Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging: Update 2010. *Cardiology Journal*. 17: 549-557 (2010).
21. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E: Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*: 91: 1-10 (2013).
22. La Manna A, Sanfilippo A, Capodanno D, Salemi A, Cadoni A, Cascone I, Gesualdo Polizzi G, Figuera M, Pittalà R, Privitera C, Tamburino C: Left ventricular reverse remodeling after transcatheter aortic valve implantation: a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 15: 1-8 (2013).
23. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, Szymanski C, Cosyns B, Piérard LA: Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 3: 235–243 (2012).
24. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL,

Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG: Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine* 17: 1609–1620 (2016).

25. Macron L, Lairez O, Nahum J, Berry M, Deal L, Deux J-F, Bensaid A, Dubois Randé J-L, Gueret P, Lim P: Impact of acoustic window on accuracy of longitudinal global strain. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 5: 394–399 (2011).

26. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, Tan TC, Elmariah S, Picard MH, Hung J: Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *European heart journal* 25: 1906–1914 (2013).

27. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 129. 1-96 (2014).

28. Nishimura RA, Carabello BA: Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation* 17: 2138–2150 (2012).

29. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E: Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 1: 51: 1-12 (2016).



30. Pibarot P, Dumesnil JG: Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 19: 1845–1853 (2012).
31. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pinna P, Salamon R, Thulin L: Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 15: 816-823 (1999).
32. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP: Accurate assessment of aortic stenosis. *Circulation* 2: 244–253 (2014).
33. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E: Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 15: 1-19 (2013) .
34. Spann JF, Bove AA, Natarajan G, Kreulen T: Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 62: 576-582 (1980)
35. Tandon A, Grayburn PA: Imaging of low-gradient severe aortic stenosis. *JACC. Cardiovascular imaging* 2: 184–195 (2013).
36. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH: Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 61: 85-87 (2013)

37. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, O'Connell UO von, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M: Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal* 19: 2451–2496 (2012).
38. Vinereanu D, Lim PO, Frenneaux MP, Fraser AG: Reduced myocardial velocities of left ventricular long-axis contraction identify both systolic and diastolic heart failure—a comparison with brain natriuretic peptide. *European Journal of Heart Failure*. 7: 512-519 (2005).
39. Weideman F, Jamal F, Kowalski M, Kukulski T, D'Hooge J, Bijnens B, Hatle L, Scheerder I de, Sutherland GR: Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing—implications for quantitative stress echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 5: 416–424 (2002).
40. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, Scheerder I de, Bijnens B, Rademakers FE: Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2: H792-799 (2002).
41. Wöhrle J, Merkle N, Kunze M, Cristea E, Mehran R, Rottbauer W, Stone GW: Effect of bivalirudin compared with unfractionated heparin plus abciximab on infarct size and myocardial recovery after primary percutaneous coronary intervention. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 7: 1083–1089 (2012).

## 7. Danksagung

*Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*

## 8. Lebenslauf

*Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*