

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

Central Blood Pressure Evaluation In Interventional Valve Replacement

CEBPELIN-IVORY

Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Wilhelm Oliver Zander
aus Wipperfürth

promoviert am 02. Juli 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Reuter
2. Gutachterin: Professor Dr. med. C. E. Kurschat

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der Studieneinschluss, die Datenerhebung und Auswertung der CEBPELIN-IVORY Studie wurde von mir eigenhändig durchgeführt.

Das Pflegen der Datensätze, das Erstellen der Tabellen und die anschließende Anwendung statistischer Mittel erfolgte ohne Unterstützung.

Die erhobenen echokardiographischen Parameter entstammen den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen nach TAVI Implantation an der Universitätsklinik zu Köln.

Zur Sammlung der Daten und der statistischen Auswertung nutzte ich folgende Programme: Microsoft Excel, IBM SPSS, I.E.M. HMS-Manager.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 23.02.2026

Unterschrift:

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. H. Reuter für seine zuverlässige, kompetente und professionelle Betreuung der Promotion bedanken. Dr. F. Hoffmann, der mit seiner wissenschaftlichen Erfahrung stets eine große Unterstützung war, möchte ich ebenfalls an dieser Stelle danken.

Ich bedanke mich auch und vor allem bei meiner Familie. Insbesondere möchte ich meiner wundervollen Ehefrau, meiner Mutter, meinem Schwiegervater und meiner Tochter danken. Für ihre freiwillige Motivation sowie Inspiration.

Als letztes möchte ich mich noch bei allen direkt und indirekt Beteiligten an der CEBPELIN- IVORY Studie bedanken. Insbesondere sind hier die teilweise hochbetagten Studienteilnehmer/-innen und die gesamte Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Universitätsklinik Köln unter Leitung von Prof. S. Baldus zu erwähnen. Ebenso danke ich der kardiochirurgischen und anästhesiologischen Abteilung der Universitätsklinik Köln.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	13
2.1. Aortenklappenstenose (AKS)	13
2.1.1. Epidemiologie, Ätiologie, Pathophysiologie	13
2.1.2. Klinisches Bild	17
2.1.3. Echokardiographische Diagnostik	19
2.1.4. Quantifizierung unter besonderen Bedingungen	23
2.1.5. Stellenwert der Computertomographie in der Diagnostik	25
2.1.6. Invasive Messverfahren	26
2.1.7. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI)	27
2.1.7.1. Indikationen TAVI/ SAVR	27
2.1.7.2. TAVI-Prozedur/ Ablauf	31
2.1.7.3. Aktuelle Studienlage TAVI im Vergleich zur SAVR	34
2.2. Hämodynamik	37
2.2.1. Entstehung der arteriellen Druckkurve	37
2.2.2. Übersicht der zentralen hämodynamischen Parameter	38
2.3. Ziele und Hypothesen der CEBPELIN-IVORY Studie	46
3. MATERIAL UND METHODEN	46
3.1. Studiendesign der CEBPELIN-IVORY Studie	48
3.2. Ethik und Genehmigung	49
3.3. Interventionsstudie	49
3.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien	49
3.3.2. Studienablauf der Interventionsstudie	50
3.4. Validierungsstudie	54
3.4.1. Ein- und Ausschlusskriterien	54
3.4.2. Studienablauf der Validierungsstudie	54

3.5. Mobil-O-Graph I.E.M.	56
3.6. Invasive hämodynamische Messverfahren	58
3.6.1. Technische Durchführung der invasiven Messung	58
3.6.2. Messprinzip der invasiven Messung	58
3.7. Transthorakale Echokardiographie	59
3.8. Statistische Mittel	59
4. ERGEBNISSE	62
4.1. Deskriptive Statistik	62
4.1.1. Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs	62
4.1.2. Deskriptive Statistik der Validierungsstudie	63
4.1.3. Deskriptive Statistik der Interventionsstudie	63
4.2. Ergebnisse der Validierungsstudie	64
4.3. Ergebnisse der Interventionsstudie	67
4.3.1. Verwendete Prothesentypen	67
4.3.2. Echokardiographische Parameter	68
4.3.3. Überblick der medikamentösen Dauertherapie	72
4.3.4. Periinterventionelle Kumulativdosen	72
4.3.5. Komorbiditäten	73
4.3.6. Periinterventionelle Messungen mittels Mobil-O-Graph	74
4.3.7. Korrelationen	84
5. DISKUSSION	86
5.1. Validierungsstudie	86
5.2. Interventionsstudie	88
5.3. Pathophysiologische Interpretation	90
5.4. Klinische Implikationen	91
5.5. Methodische Stärken und Limitationen	92
5.6. Ausblick und zukünftige Forschungsansätze	94

6. LITERATURVERZEICHNIS	96
7. ANHANG	103
7.1. Abbildungsverzeichnis	103
7.2. Tabellenverzeichnis	106

Abkürzungsverzeichnis

A = Fläche

ABD= Ambulatory Blood Pressure

ACT = Activated clotting time

ACVB = Aorto-Coronarer-Venen-Bypass

AHA = American Heart Association

Aix = Augmentationsindex

AKI = Aortenklappeninsuffizienz

AKI = Akute Nierenschädigung

ANV = Akutes Nierenversagen

AÖF = Aortenklappenöffnungsfläche

AP = Augmentationsdruck

AKS = Aortenklappenstenose

AVA= Aortenklappenöffnungsfläche

AVAi= Aortenklappenöffnungsflächenindex

BMI = Body-Mass-Index

BNP = B-Typ natriuretisches Peptid

BPM = Schläge pro Minute

CCS = Canadian Cardiovascular Society

CI = Cardiac Index

CRP = C-reaktives Protein

CT = Computertomographie

CW = Continuous Wave

DDD = Defined daily dose

Dpmean = Mittlerer Druckgradient

dP/dt = Geschwindigkeit des Druckanstiegs

EKG = Elektrokardiogramm

ET= Ejektionszeit

Euro SCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen, Einsekundenkapazität

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

Hb = Hämoglobin

Hkt = Hämatokrit

HR = Heart rate

HTG = Herz-Thorax-Gefäß
HZV = Herzzeitvolumen
HFpEF = Heart failure with preserved ejection fraction
Hz = Hertz
I = Stromstärke
ICR = Interkostalraum
INR = International Normalized Ratio
K = Kinetische Kraft
KBP = Katheter Blutdruck
KHK = Koronare Herzkrankheit
KÖF = Klappenöffnungsfläche
LDL = Low-Density-Lipoprotein
LF-LG = Low-flow-low-gradient
LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDP = Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MAP = Mean arterial pressure
MBP = Manschetten Blutdruck
MDCT = Multidetektor-Computertomographie
MRT = Magnetresonanztomographie
NYHA = New York Heart Association
pAVK = Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
P = Druck
PCI = Perkutane Koronarintervention
PCT = Procalcitonin
PD = Pulsdruck
PE = Perikarderguss
P-LF-LG = Paradoxe low-flow-low-gradient
PTT = Partielle Thromboplastinzeit
PVL = Paravalvuläre Leckage
PWA = Pulswellenanalyse
PWV = Pulswellengeschwindigkeit
R = Widerstand
RP = Rapid Pacing
RVOT = Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

SAVR = Surgical aortic valve replacement
SCD = Sudden cardiac death
SD = Standardabweichung
SEP = Systolic ejection period
SpO2 = Sauerstoffsättigung
STS = Society of Thoracic Surgeons
STS PROM = Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Operative Mortality
SVI = Schlagvolumenindex
TA = Transapikal
Tao = Transaortal
TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion
TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation
TCv = Transcaval
TEE = Transösophageale Echokardiographie
TF = Transfemoral
TIA = Transitorische ischämische Attacke
TK = Transkarotidal
TS = Transsubklavikulär
TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTE = Transthorakale Echokardiographie
TVR = Totaler peripherer Widerstand
V = Flussgeschwindigkeit
VTI = Velocity time integral
Vmax = Maximale transvalvuläre Geschwindigkeit
WHO= Weltgesundheitsorganisation
ZVK = Zentraler Venenkatheter

1. Zusammenfassung

Die hochgradige Aortenklappenstenose stellt mit einer Prävalenz von ca. 3,4 % im Kollektiv der über 75-Jährigen das häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenvitium weltweit dar [1]. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung in einem Belastungsdefizit, Dyspnoe, Angina pectoris sowie Schwindel und Synkopen. Pathophysiologisch kommt es zunächst zu einer konzentrischen Myokardhypertrophie mit diastolischer Dysfunktion und später zu einer valvulären systolischen Herzinsuffizienz, mit deutlich erhöhter Mortalität [2]. Je nach perioperativer Risikokonstellation stehen zwei verschiedene kurative Therapieansätze zur mechanischen Beseitigung der Aortenklappenstenose zur Verfügung. Die operative Behandlung stellt bislang den Goldstandard dar. Alternativ kann ein interventioneller Ansatz mittels Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) gewählt werden.

Die aktuellen kardiologischen und thoraxchirurgischen Leitlinien [3] empfehlen bislang eine Evaluation von Aortenklappenstenosen durch echokardiographische Verfahren sowie zusätzliche kardiale Computertomographien (CT). Zunehmend gewinnen jedoch invasive und nicht-invasive Messverfahren der zentralen Hämodynamik in der Beurteilung der Relevanz von Aortenklappenstenosen an Bedeutung. Patienten mit relevanten Aortenklappenstenosen weisen typische Veränderungen der aortalen Fluss- und Druckkurve auf. Neben einem verzögerten Auftreten des Druckmaximums (dpmax) der aortalen Pulscurve kann auch eine Abnahme des Pulsdrucks (PD) nachgewiesen werden. Die veränderte Pulscurve wird als anakrotisch charakterisiert [4]. Die Verzögerung des Druckmaximums des linken Ventrikels und der Aorta ascendens ist direkt mit dem Schweregrad der Aortenklappenstenose assoziiert [5]. Eine zunehmende Verlängerung der Ejektionszeit (ET) sowie Reduktion der Geschwindigkeit des Druckanstiegs (dP/dt) ist ebenfalls ein starker Parameter für eine Progression bzw. Relevanz der Aortenklappenstenose [6].

Ziel der prospektiven CEBPELIN-IVORY Studie war es, durch die nicht-invasive Pulswellenkonturanalyse des Mobil-O-Graph der Firma I.E.M. akute Veränderungen der zentralen hämodynamischen Parameter durch die TAVI nachzuweisen [7]. Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte eine klinikinterne Validierung des Messverfahrens.

Zwischen März 2018 und Februar 2020 wurden Patienten gescreent, welche zur elektiven Koronarangiographie (etwa 2500 Koronarangiographien/Jahr) oder TAVI (etwa 500 Patienten/Jahr) im Herzzentrum der Universitätsklinik Köln stationär aufgenommen wurden. Nach Ausschluss einer unilateralen Subclavia Stenose mittels beidseitiger Blutdruckmessung konnten zunächst 96 Patienten in die CEBPELIN-IVORY Studie eingeschlossen werden. Aufgrund von unvollständigen Datensätzen, unzureichender Messqualitäten und wegen periinterventioneller Messfehler wurden im Verlauf insgesamt 44 Patienten von der späteren statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Achtundzwanzig der Teilnehmer/-innen nahmen ausschließlich an der Validierung des Messverfahrens teil. Es erfolgte ein direkter Vergleich der Messergebnisse der nicht-invasiven Pulswellenkonturanalyse mit der invasiven Messung des aortalen, zentralen Drucks während einer Herzkatheteruntersuchung als Goldstandard. Ähnlich der Ergebnisse der bislang größten Validierungsstudie der nicht-invasiven Messverfahren der zentralen Hämodynamik von Gotzmann et al. zeigten sich vergleichbare Abweichungen insbesondere des zentralen systolischen Blutdrucks [8]. So konnte ein Unterschätzen des systolischen zentralen Blutdrucks um 6,5 mmHg (SD 13 mmHg) festgestellt werden.

Für die periinterventionellen Messungen wurden insgesamt 56 Patienten untersucht. Hierzu erfolgte die zentrale Blutdruckmessung am rechten oder linken Arm der Patienten durch ein kontinuierliches periinterventionelles Monitoring (alle 2- 3 Minuten). Der Messzeitraum erstreckte sich von der Narkoseeinleitung bis zum Ende der TAVI-Prozedur, im Median 150 +/- 23 min. Zudem wurden im Rahmen des stationären Aufenthaltes jeweils vor und nach TAVI-Implantation anatomische und hämodynamische Veränderungen mittels transthorakaler Echokardiographie erfasst. Siebenundzwanzig periinterventionelle Datensätze wurden schließlich analysiert. Durch die statistische Auswertung der periinterventionellen Messergebnisse konnte ein statistisch signifikanter Anstieg des peripheren ($p=0,043$) und zentralen Pulsdrucks ($p= 0,037$), des Cardiac Index ($p= 0,041$) als auch des Herzminutenvolumens ($p=0,023$) nachgewiesen werden. Entsprechend fand sich korrespondierend ein signifikanter Abfall des totalen peripheren Widerstands ($p= 0,028$), des Reflexionskoeffizienten ($p= 0,043$) sowie des Augmentationsindex ($p= 0,006$). Relevante Veränderungen des zentralen Blutdrucks und der Pulswellengeschwindigkeit ließen sich hingegen nicht feststellen.

2. Einleitung

2.1. Aortenklappenstenose

2.1.1. Epidemiologie, Ätiologie, Pathophysiologie

Epidemiologie

Die asymptotische Aortenklappensklerose, mit einer Prävalenz von ca. 30 % der > 65-Jährigen [9], repräsentiert das Frühstadium der Aortenklappenstenose und kann durch zunehmende Degeneration innerhalb von kurzer Zeit zu einer hämodynamisch relevanten Stenose führen. Die Aortenklappenstenose stellt die häufigste Klappenfunktionsstörung in Europa und Nordamerika dar. Die Prävalenz wird mit 0,2 % der 50–59-Jährigen, 1,3% in der Altersgruppe von 60–69, 3,9% bei 70–79-Jährigen und schließlich mit 9,8 % der 80–89-Jährigen beschrieben.

Ätiologie

Es werden drei verschiedene Ätiologien der Aortenklappenstenose unterschieden. Die erste und häufigste ätiopathologische Ursache stellt eine belastungsbedingte Kalzifizierung dar, die sogenannte senile Aortenklappenstenose, welche im Wesentlichen vergleichbar ist mit einer atherosklerotischen Veränderung des Endokards und die vor allem ältere Patienten betrifft [10]. Als zweithäufigste Ursache einer Aortenklappenstenose finden sich kongenital [11] veränderte Aortenklappen, von denen vor allem jüngere Patienten betroffen sind.

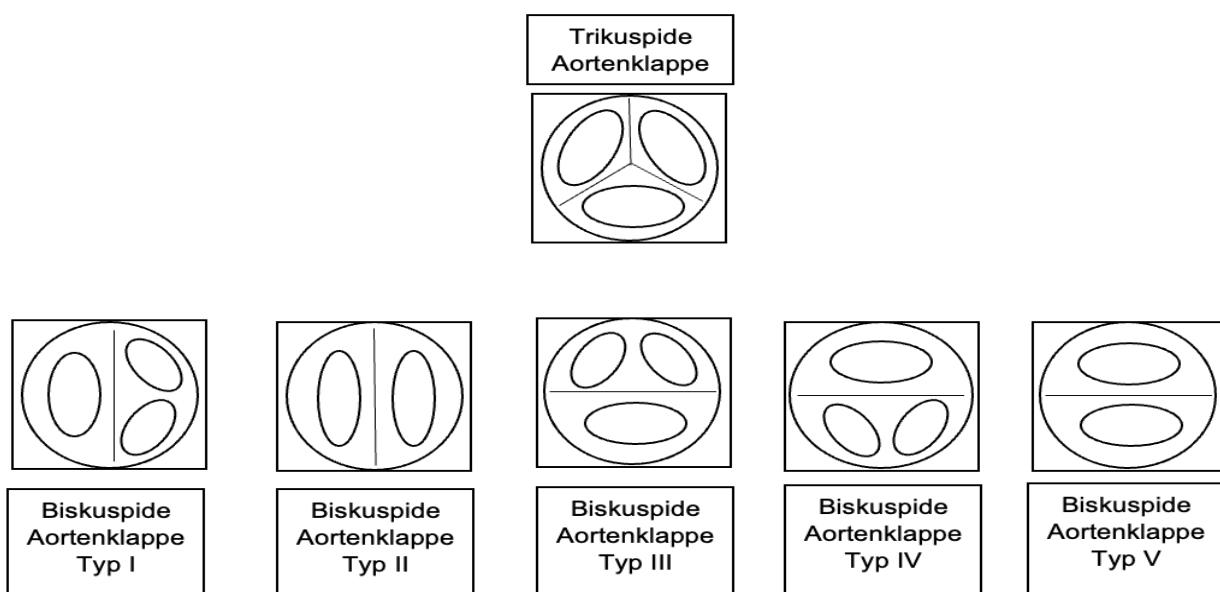


Abbildung 1: Übersicht verschiedener Formen der bikuspiden Aortenklappe

Bikuspid angelegte Aortenklappen stellen mit einer Inzidenz von 0,5-2% die häufigsten kongenitalen Herzfehler dar [12-14] und neigen zu einer früheren Degeneration als trikuspid angelegte Aortenklappen.

Durch eine erhöhte mechanische Belastung im Rahmen der eingeschränkten Öffnungsbewegung präsentieren sich diese häufig bereits zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr als behandlungsbedürftig.

Die dritte Ursache einer Aortenklappenstenose ist rheumatischer Natur. Heutzutage ist diese Manifestationsform durch die frühzeitige Behandlung der zugrunde liegenden Streptokokken-Infektionen mit Antibiotika in der westlichen Welt selten geworden [15, 16]. Sie spielt jedoch weiterhin in Schwellenländern eine wichtige Rolle. Kommt es zum rheumatischen Befall der Klappe, so verdickt diese, es kommt zu einer Verklebung der Kommissuren und letztendlich ebenfalls zur Kalzifizierung der betroffenen Strukturen [17].

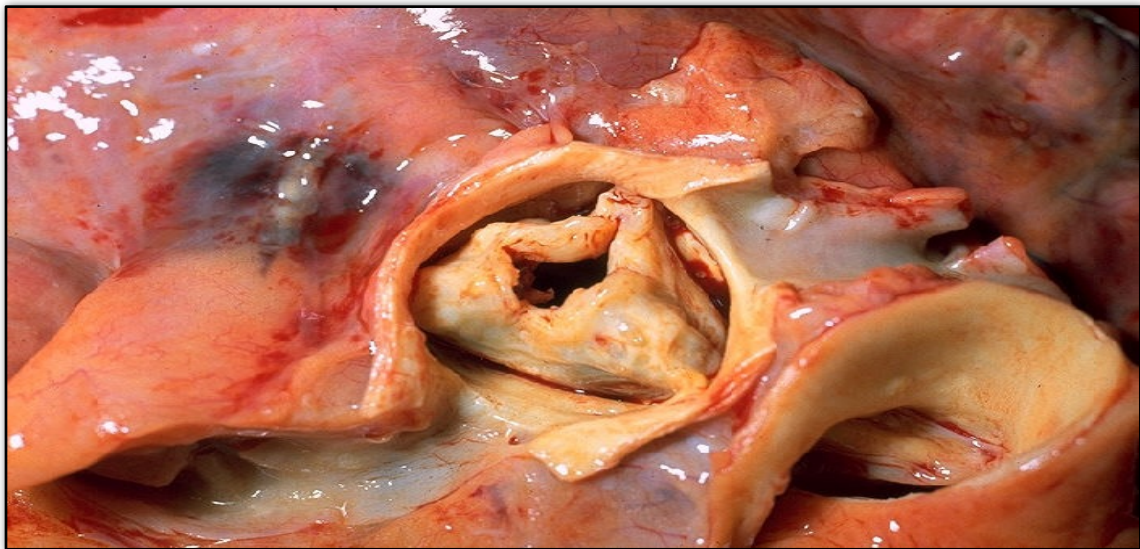


Abbildung 2: Postrheumatische Aortenklappenstenose

Pathophysiologie

Als Pathomechanismus der Klappendegeneration wird neben der rein mechanischen Belastung in Studien zunehmend auch eine genetische Disposition bspw. durch erhöhtes

Lipoprotein a und/oder LDL-Cholesterin betrachtet [18]. So korrelieren erhöhte Spiegel des Lipoproteins mit behandlungsbedürftigen Kalzifikationen von Aortenklappen. Dieser Mechanismus wird u.a. im Rahmen der Pelacarsen Phase III Studie als möglicher therapeutischer Ansatz untersucht [19]. Auch Statine könnten durch eine Senkung des LDL-Cholesterins einen positiven Einfluss auf die Entwicklung und Prognose der Aortenklappenstenose haben [20]. Eine generalisierte Inflammation konnte außerdem als ein Treiber der Degeneration identifiziert werden. Hier spielen proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF Alpha als auch die Expression von Matrix-Metalloproteinasen eine entscheidende Rolle, da Sie den Umbau der extrazellulären Matrix begünstigen. Durch diese immunogene Gewebsinflammation werden valvuläre interstitielle Zellen zu osteoblastischer Aktivität stimuliert und führen somit zu einer Kalzifikation der Herzklappe [21].

Unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie stellt die Aortenklappenstenose für den linken Ventrikel eine permanente und progrediente Erhöhung der Nachlast dar. Um das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten, wird ein höherer linksventrikulärer Druck notwendig. Dieser kann initial durch körpereigene, positiv inotrop wirksame Katecholamine kompensiert werden. Langfristig reagiert der linke Ventrikel auf den kontinuierlichen Anstieg des linksventrikulären Drucks (P) und die hieraus resultierende Wandspannung (σ) gemäß des Gesetz von Laplace mit einer der Zunahme der Myokarddicke im Sinne einer konzentrischen Myokardhypertrophie.

Laplace Gesetz:

$$\sigma = \frac{P \cdot r}{2 \cdot h}$$

Variable	Beschreibung	Einheit
σ	Wandspannung	mmHg/ m2
P	Innendruck	mmHg
r	Radius	m
h	Wanddicke	m

Tabelle 1: Übersicht der Parameter des Laplaceschen Gesetzes

Dieses kardiale Remodelling [22] bedingt jedoch durch die zunehmende Rigidität der Kammer eine diastolische Dysfunktion, welche sich in einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) widerspiegelt. Diese erhöhte Steifigkeit des Ventrikels vermindert die Volumencompliance des Kammersystems und bewirkt einen Rückstau der linksventrikulären Vorlast in den Lungenkreislauf. Es kommt zu einer postkapillären pulmonalen Hypertonie. Sofern die Ejektionsfraktion erhalten ist, spricht man bei zeitgleicher Dyspnoe und Erhöhung des B-Typ natriuretischen Peptid (BNP) von einer Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF). Im Verlauf kommt es u.a. durch die persistierende Belastung des linken Ventrikels zu einer Dilatation mit systolischer Herzinsuffizienz [23].

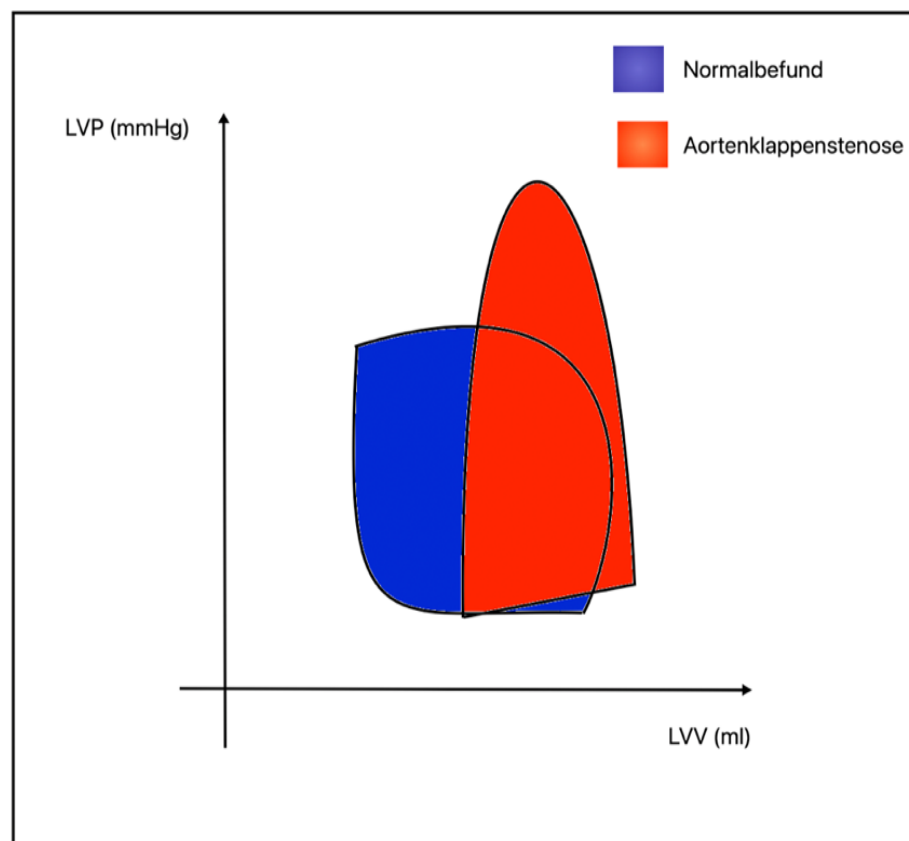


Abbildung 3: Frank-Starling Kurve einer hochgradigen Aortenklappenstenose im Vergleich zum Normalbefund

Darstellung der Nachlasterhöhung bei Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose (rote Kurve) anhand der Frank-Starling Kurve im Vergleich zu einem Normalbefund (blaue Kurve)

Weiterhin lässt sich eine relative Ischämie des Myokards durch die zunehmende Muskelmasse bei gleichbleibenden Perfusionsverhältnissen feststellen [24]. Ein weiterer wichtiger Pathomechanismus, der zu einer verminderten Koronarperfusion führt, ist eine verkürzte Diastole durch eine Erhöhung der Herzfrequenz als Folge des gesteigerten Sympathikotonus. Auch ohne relevante makroangiopathische Veränderungen der Koronarien kann eine laborchemisch nachweisbare myokardiale Ischämie auftreten. Subepikardiale Abschnitte der Koronarien werden durch intramurale Druckerhöhungen komprimiert. Die Maximalvariante dieser Pathologie stellt der Typ II Infarkt dar. Hierbei kommt es zu einem Untergang myokardialer Zellen als Ausdruck der Perfusionsminderung.

Durch ein negatives Feedback der linksventrikulären Barorezeptoren kommt es ebenfalls zu relevanten Kreislaufdysregulationen. Diese können u.a. durch eine Minderung des Herzzeitvolumens (HZV) oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen bedingt sein [25]. Durch die Barorezeptoren wird eine periphere Vasodilatation vermittelt. Der hieraus resultierende poststenotische Blutdruckabfall führt zu einer weiteren Reduktion der zerebralen Blutversorgung. Besonders unter körperlicher Belastung wird die Aortenklappenstenose dann symptomatisch.

2.1.2. Klinisches Bild

Betrachtet man das Spektrum der Aortenklappenpathologien stellt man fest, dass eine typische Klinik erst bei fortgeschrittenen Verkalkungs- bzw. Stenosegraden vorzufinden ist. Während eine mittelgradige Stenose asymptomatisch sein kann, ist bei einer hochgradigen Verengung eine typische Symptomatik die Regel. Patienten mit einer relevanten Aortenklappenstenose berichten im Alltag von progredienter Leistungsminderung als auch einer belastungsinduzierten Dyspnoe [26]. Dies sind erste Symptome der linksventrikulären Herzinsuffizienz. Durch die o.a. teilweise relative Myokardischämie kommt es ebenfalls zu pectanginösen Beschwerden [27, 28]. Die schwerwiegendsten Symptome der Aortenklappenstenose stellen die Synkope sowie der plötzliche Herztod (sudden cardiac death, SCD) dar. Der SCD korreliert mit der linksventrikulären Hypertrophie, jedoch nicht mit dem Schweregrad der Aortenklappenstenose [29].

Körperliche Untersuchung

Da der linke Ventrikel zunächst den Widerstand der stenosierten Taschenklappe überwinden muss, kann bei der Palpation der Arteria radialis eine verspätete (tardus) Pulswelle mit verminderter Amplitude (parvus) festgestellt werden [30]. Der Herzspitzenstoß ist als hebend, verstärkt und nicht verlagert charakterisiert. Es lässt sich ein zusätzliches Schwirren durch die Fortleitung turbulenter Strömungen über Aorta und Karotiden ertasten [31-33].

Zielführend ist schließlich der Aukultationsbefund der Herzklappen. An der typischen Projektionsstelle der Aortenklappe auf der Thoraxwand im Bereich des 2. ICR rechts parasternal lässt sich bei dieser Pathologie ein spindelförmiges raues Systolikum hören [34]. Es ist vom 1. Herzton abgesetzt und wird in die Karotiden fortgeleitet. Proportional zum Ausmaß der Stenose verlagert sich das Geräuschmaximum von der Früh- in Richtung Spätsystole. Besteht ein kombiniertes Vitium der Aortenklappe mit zusätzlicher Insuffizienz, so kommt es durch den Insuffizienzjet zu einem zusätzlichen Decrescendo Diastolikum. Ein frühsystolischer Ejektions-Klick kann bei beweglichen Klappen ohne relevante Kalzifikation auftreten. Bei hochgradigen Stenosen kann eine paradoxe Spaltung des 2. Herztons resultieren. Auch eine Abschwächung des zweiten Herztons ist bei fortgeschrittenen Stadien beschrieben.

Elektrokardiographische Besonderheiten bei Aortenklappenstenosen

Bei höhergradigen Stenosen mit linksventrikulärer Hypertrophie lässt sich im EKG häufig ein Linkslagetyp sowie ein positiver Sokolow-Lyon-Index ($S_{V1} + R_{V5 \text{ oder } V6} > 3,5 \text{ mV}$) [35] nachweisen. Auch T-Negativierungen in den lateralen Brustwandableitungen werden in der Literatur beschrieben [36].

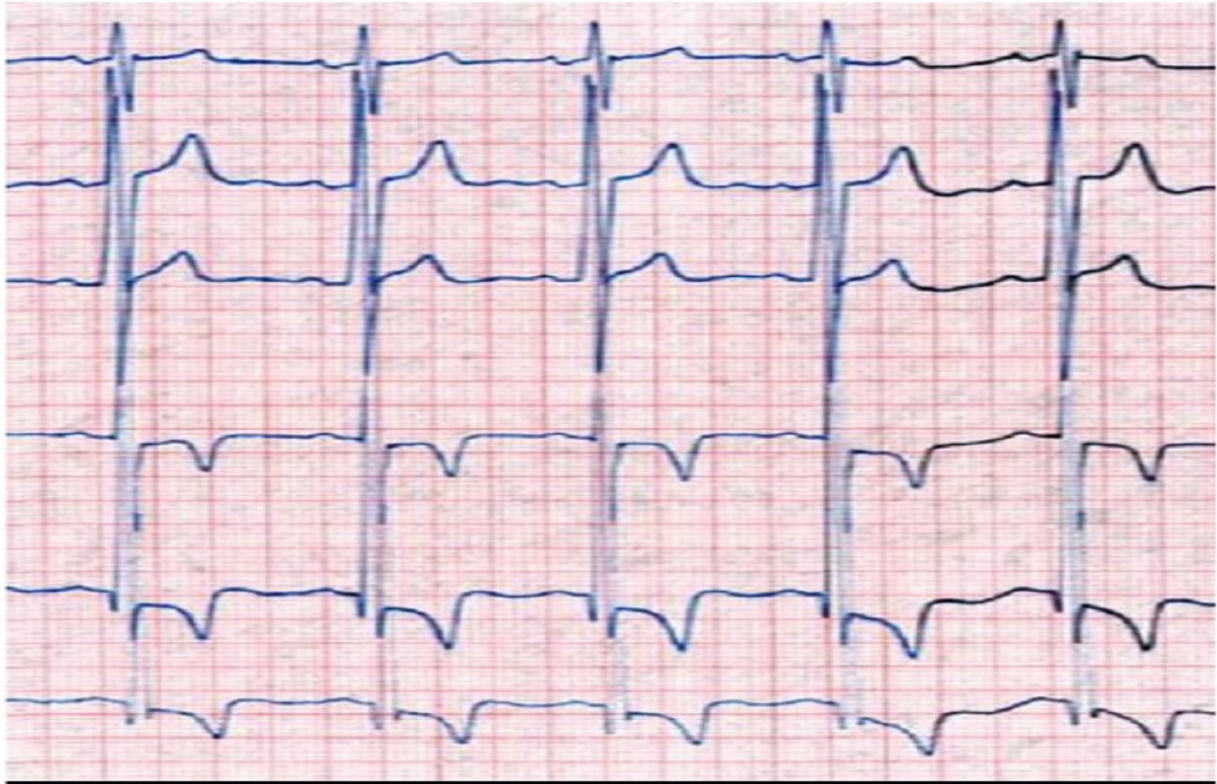


Abbildung 4: EKG-Veränderungen bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bspw. durch eine hochgradige Aortenklappenstenose

In dem Beispiel-EKG sind die Vorderwandableitungen (V1- V6 von oben nach unten) zu erkennen. Diese weisen neben einem pathologischen Sokolow-Lyon-Index für eine linksventrikuläre Myokardhypertrophie auch deszendierende ST-Streckensenkungen mit präterminalen T-Negativierungen auf

2.1.3. Echokardiographische Diagnostik

Besteht der Verdacht auf eine relevante Aortenklappenstenose, stellt die fachärztliche, transthorakale Echokardiographie den diagnostischen Goldstandard dar. Die Aortenklappenöffnungsfläche, der transvalvuläre Druckgradient und die maximale Flussgeschwindigkeit sind die wesentlichen Parameter zur Gradierung von Aortenklappenstenosen. Zusätzlich erfolgt eine weitere Differenzierung anhand von enddiastolischen und endsystolischen Dimensionsmessungen des linken Ventrikels sowie der Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion.

Die maximale transvalvuläre Blutfluss-Geschwindigkeit ($V_{\max}$) kann in der transthorakalen Echokardiographie mittels continuous wave (CW)-Dopplermessung über der Aortenklappe im apikalen 3- oder 5- Kammer Blick abgeleitet werden [37]. Die Berechnung des transvalvulären Druckgradienten erfolgt hingegen unter Annahme der Bernoulli Gleichung. Es wird vorausgesetzt, dass die Gesamtenergie in einem geschlossenen System im zeitlichen Verlauf konstant bleibt. Energie kann aus diesem System nicht entweichen oder in diesem neu entstehen, sondern lediglich in eine andere Form umgewandelt werden. Im Beispiel des Herzkreislaufsystems werden zwei wesentliche Energieformen unterschieden, die kinetische Kraft (K) sowie der Druck (P). Unter Annahme der zuvor beschriebenen Hypothese der Energieerhaltung ergibt sich nun ein konstantes Verhältnis zwischen dem Druck und der kinetischen Energie an zwei verschiedenen Punkten, bspw. vor und hinter der Aortenklappe.

Folglich gilt:

$$P_1 + K_1 = P_2 + K_2$$

Es kann nun eine weitere Vereinfachung der Gleichung erfolgen, unter der Annahme, dass ein großer Druckunterschied am Ort der Messung (bspw. im Bereich von Herzklappen) besteht und die kinetische Energie eine Funktion der Dichte sowie der Fließgeschwindigkeit ist. Der transvalvuläre Druckgradient kann dann nach der vereinfachten Bernoulli-Gleichung berechnet werden.

Vereinfachte Bernoulli-Gleichung[38]:

$$\Delta p = 4 \times V_{\max}^2$$

Die Öffnungsfläche einer gesunden Aortenklappe beträgt 2,6 bis 3,5 cm². Hämodynamisch relevante Flussveränderungen sind erst ab einer Klappenöffnungsfläche (KÖF) < 1,5 cm² zu erwarten [39]. Die Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) kann sowohl planimetrisch gemessen [40] als auch durch Anwendung der Kontinuitätsgleichung berechnet werden

[41]. Die Kontinuitätsgleichung nimmt an, dass das Blut bzw. Schlagvolumen an zwei verschiedenen Stellen des Herzens konstant bleiben muss. So ist bspw. das Volumen, das über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel fließt, gleich dem Volumen, das über den rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) bzw. die Pulmonalklappe in die Pulmonalarterie ausgeworfen wird. Bleibt das bewegte Volumen gleich, so muss sich die Flussgeschwindigkeit (V) der jeweiligen Öffnungsfläche (A) anpassen. Verkleinert sich die Öffnungsfläche, so steigt die Flussgeschwindigkeit, vergrößert sich die Öffnungsfläche, so sinkt diese.



Abbildung 5: Physikalische Grundlage der Kontinuitätsgleichung

Schematische Darstellung eines Gefäßes, dass sich in seinem Verlauf verjüngt, die Flussgeschwindigkeit (V) nimmt bei kleinerem Gefäßdiameter (A) zu, der Fluss bleibt konstant

Unter Anlotung der kurzen Achse (60° Angulation) kann die bereits erwähnte planimetrische Evaluation der Aortenklappenöffnungsfläche in der transösophagealen Echokardiographie erfolgen. Diese ist bei sehr guten Schallverhältnissen auch in der transthorakalen Echokardiographie in der parasternal kurzen Achse möglich. Zu beachten ist hierbei, dass aus einem reduzierten linksventrikulären Output eine reduzierte Öffnungsbewegung der Aortenklappe resultieren kann und die Öffnungsfläche unterschätzt wird (Pseudo Aortenklappenstenose).

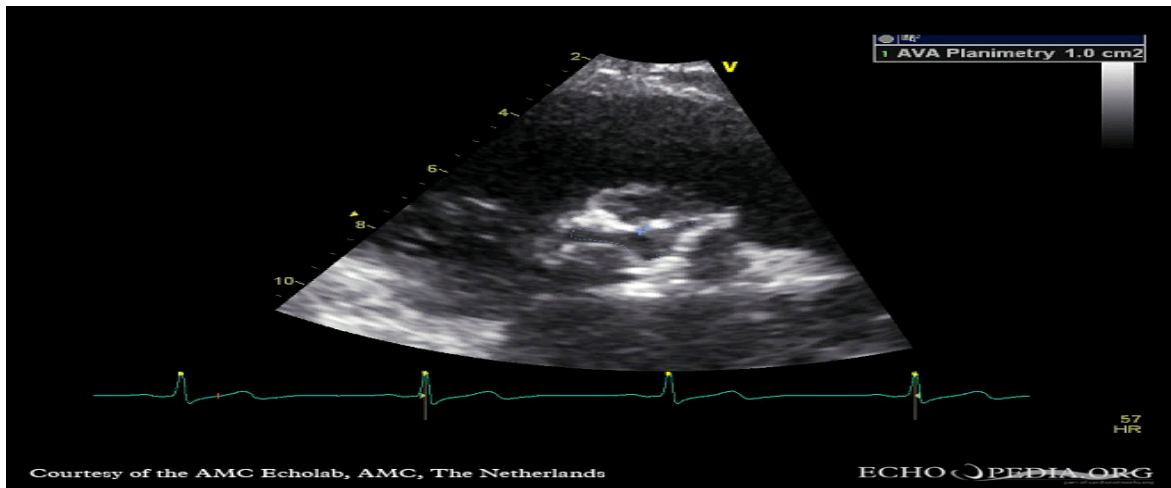


Abbildung 6: Planimetrie einer Aortenklappenstenose

Exemplarische Darstellung einer Planimetrie einer deutlich sklerosierten Aortenklappe mit noch mittelgradiger Stenose (AVA 1,0 cm²) mittels transösophagealer Echokardiographie

Eine hochgradige und somit therapeutisch bedeutsame Aortenklappenstenose liegt bei einer KÖF von $< 1,0 \text{ cm}^2$ vor. Bei einer erhaltenen systolischen sowie normalen diastolischen Funktion des linken Ventrikels kann von einer hochgradigen Stenose ab einem mittleren Druckgradienten (dpmean) $> 40 \text{ mmHg}$ sowie einer maximalen Flussbeschleunigung (V_{max}) im Bereich der Aortenklappe von $> 4 \text{ m/s}$ ausgegangen werden [42]. Eine kritische oder sehr hochgradige Aortenklappenstenose liegt bei einer $V_{\text{max}} > 5,0 \text{ m/s}$ und einem dpmean von $> 60 \text{ mmHg}$ vor.

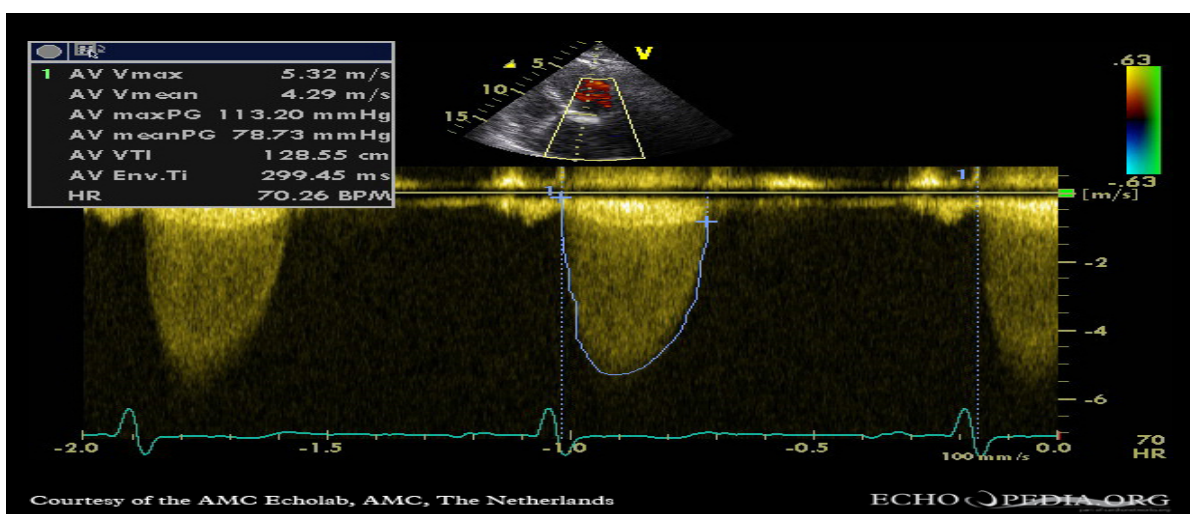


Abbildung 7: CW-Doppler Signal einer Aortenklappenstenose

Exemplarische Darstellung und Messung eines CW-Doppler Signals der Kurve einer kritischen Aortenklappenstenose

2.1.4. Quantifizierung unter besonderen Bedingungen

Die exakte Quantifizierung der Aortenklappenstenose ist unter bestimmten Voraussetzungen erschwert. Dies trifft sowohl auf Patienten mit einem low-flow, als auch auf Patienten mit einem high-flow-Status zu. Ein reduziertes bzw. erhöhtes Schlagvolumen führt zu einem entsprechenden Über- oder Unterschätzen der Aortenklappenöffnungsfläche.

Ein low-flow-Status findet sich bei Patienten mit einer systolischen und/oder diastolischen Herzinsuffizienz, aber auch bei Patienten mit einem relevanten Begleitvitium (insbesondere höhergradige Mitralklappeninsuffizienzen). Ein high-flow-Status hingegen kann bei septischen Patienten oder im Rahmen von einer manifesten Hyperthyreose bestehen. Im Kollektiv der low-flow-Patienten werden low-flow-low-gradient (LF-LG) Aortenklappenstenosen und paradoxe low-flow-low-gradient (P-LF-LG) Aortenklappenstenosen unterschieden.

Bei der low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose wird durch eine Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ein niedriger Gradient bzw. eine reduzierte Flussbeschleunigung trotz relevanter Aortenklappenstenose abgeleitet, da der linke Ventrikel nicht kräftig genug ist um ein ausreichendes Schlagvolumen zu generieren [43]. Liegt eine ausreichende kontraktile Reserve des linksventrikulären Myokards vor, so kann durch eine ergänzende Belastungsuntersuchung (medikamentöse oder physikalische Stressechokardiographie) eine Erhöhung des transvalvulären Gradienten erreicht werden [44]. Besteht keine kontraktile Reserve steigen durch die niedrig dosierte gewichtsadaptierte Applikation von Dobutamin weder das Schlagvolumen bzw. der Cardiac Output noch der transvalvuläre Gradient an.

Bei der paradoxen low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose hingegen zeigt sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erhalten. In diesem Patientenkollektiv führen allerdings verschiedene Komorbiditäten, wie beispielsweise eine ausgeprägte diastolische Dysfunktion im Rahmen eines kardialen Remodelling (Amyloidose, Myokardfibrose), eine relevante Mitralklappeninsuffizienz oder fortgeschrittene Rechtsherzinsuffizienz zu einem reduzierten Schlagvolumen und somit ebenfalls zu erniedrigten Flussgeschwindigkeiten im linksventrikulären Ausflusstrakt.

Echokardiographisch kann mittels Kontinuitätsgleichung (s.o.) ggf. auch planimetrisch die Aortenklappenöffnung korrekt bestimmt werden. Da die echokardiografische Untersuchung jedoch das Risiko von benutzerabhängigen Messvarianzen beinhaltet, kann ein zu klein gemessener linksventrikulärer Ausflusstrakt (LVOT) Diameter zu einem Unterschätzen der Aortenklappenöffnungsfläche führen. Auch das Ableiten des LVOT-Velocity time integral (VTI) kann bei eingeschränkten Schallbedingungen zu entsprechenden Messfehlern führen. In diesem Fall ist eine Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche im Rahmen der Linksherzkatheteruntersuchung mittels invasiver Messung des transvalvulären Gradienten sinnvoll [34, 35]. Auch eine ergänzende transösophageale Echokardiographie mit entsprechender Planimetrie der Öffnungsfläche kann hier indiziert sein. Diese ermöglicht außerdem eine bessere Beurteilung von begleitenden Aortenklappeninsuffizienzen [42, 45].

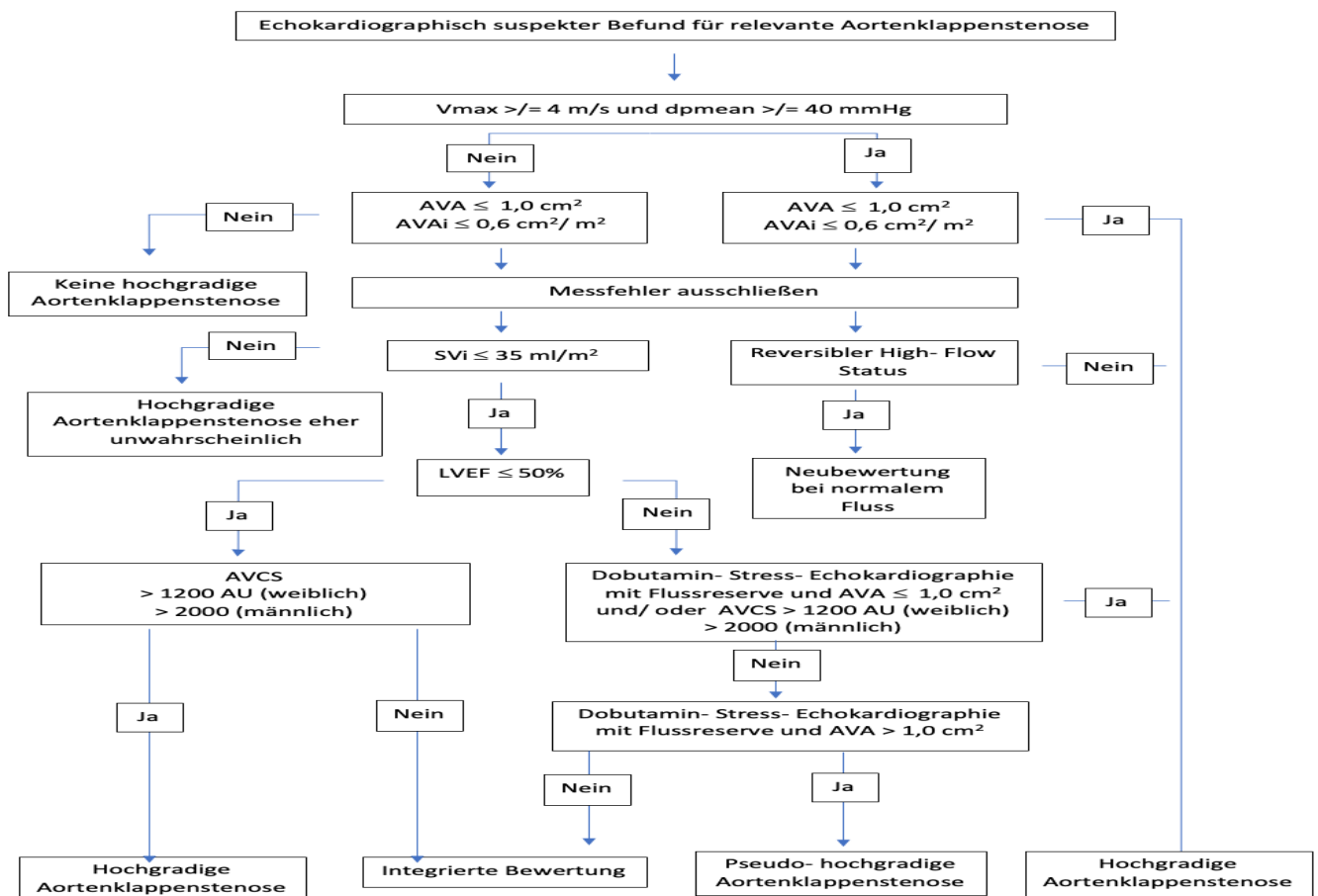


Abbildung 8: Einteilung und Gradierung der Aortenklappenstenose

Schematische Darstellung des Algorithmus zum Vorgehen bei einem echokardiographisch suspekten Befund für eine relevante Aortenklappenstenose entsprechend der ESC/EACTS Guideline 2025 [3]

2.1.5. Stellenwert der Computertomographie in der Diagnostik

In den letzten Jahren hat die Computertomographie (CT) immer mehr an Bedeutung gewonnen und bietet ergänzende Informationen, insbesondere im Kontext der präoperativen Planung des Aortenklappenersatzes sowie der Risikobewertung.

Die CT ermöglicht eine präzise Darstellung der Aortenklappen Anatomie, der umgebenden Strukturen sowie der potenziellen Zugangswege bei geplanter interventioneller Therapie. Insbesondere die Multidetektor-CT (MDCT) erlaubt eine exakte Vermessung des Aortenklappenannulus. Dies ist für die Auswahl der passenden Prothesengröße bei transkatheter Aortenklappenimplantationen von großer Bedeutung. Studien haben gezeigt, dass die CT-basierte Größenbestimmung des Annulus mit einer verringerten Inzidenz von paravalvulären Leckagen im Vergleich zur transthorakalen Echokardiographie einhergeht.

Darüber hinaus bietet die CT die Möglichkeit, das Ausmaß und die Verteilung von Verkalkungen der Aortenklappe quantitativ zu erfassen. Dies ist besonders wichtig, da der Verkalkungsgrad als unabhängiger Prädiktor für das Fortschreiten der Stenose und das Auftreten von Symptomen gilt. Die Quantifizierung der Klappenkalzifizierung mittels CT kann somit zur Risikostratifizierung und Entscheidungsfindung hinsichtlich des optimalen Zeitpunktes für einen Klappenersatz herangezogen werden (Berechnung des Agatston-Scores) [46, 47]. Die Beurteilung der degenerativen Veränderungen der Aortenklappe anhand dieses Scores bietet insbesondere im Kollektiv der low-flow-low-gradient Aortenklappenstenosen oder paradoxen low-flow-low-gradient Aortenklappenstenosen ein wichtiges, ergänzendes diagnostisches Mittel [48].

Ein weiterer Vorteil der CT liegt in der Beurteilung der koronararteriellen Anatomie. Bei Patienten mit AKS besteht eine hohe Koinzidenz bzgl. einer koronaren Herzkrankheit und die CT-Koronarangiographie ermöglicht eine nicht-invasive Beurteilung von Koronarstenosen.

Neben der anatomischen Beurteilung gewinnt die funktionelle Bewertung des Myokards mittels CT zunehmend an Bedeutung. Neue Akquisitionsmethoden ermöglichen die Bestimmung der myokardialen Fibrose und anderer Gewebecharakteristika, was bisher primär der Magnetresonanztomographie (MRT) vorbehalten war.

Trotz der vielfältigen Vorteile der CT in der Diagnostik der AKS ist der Einsatz mit einer Strahlenexposition verbunden, die insbesondere bei wiederholten Untersuchungen berücksichtigt werden muss. Daher sollte die Indikation zur CT sorgfältig gestellt und die Untersuchung protokolloptimiert durchgeführt werden, um die Strahlenbelastung so gering wie möglich zu halten.

Zusammenfassend spielt die CT eine zunehmend wichtige Rolle in der Diagnostik und Therapieplanung der Aortenklappenstenose. Sie ergänzt die Echokardiographie durch präzise anatomische und funktionelle Informationen, die für die individuelle Patientenbeurteilung und -behandlung von großer Bedeutung sind.

2.1.6. Invasive Messverfahren

Ziel dieser Messmethode ist die Bestimmung des Druckgradienten (systolische Druckdifferenz) zwischen dem linken Ventrikel und dem proximalen Anteil der Aorta ascendens. Weiterhin wird eine Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche nach der Gorlin-Formel durchgeführt.

Gorlin-Formel:

$$AVA = \frac{CO}{HR \times SEP \times 44,3 \times \sqrt{\Delta P}}$$

Variable	Beschreibung	Einheit
AVA	Aortenklappenöffnungsfläche	cm ²
CO (Cardiac Output)	Herzeitvolumen	ml/min oder l/min
HR (Heart rate)	Herzfrequenz	Schläge/ min
SEP (Systolic Ejection Period)	Dauer der Systole pro Herzschlag	Sekunden/ Schlag
ΔP (Pressure Gradient)	Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe	mmHg
44,3	Umrechnungsfaktor für die Umwandlung zwischen Druck und Fluss (abhängig von Einheiten)	Dimensionslos

Tabelle 2: Übersicht der Parameter der Gorlin-Formel

Zunächst erfolgt eine arterielle Punktion im Bereich der Arteria radialis oder Arteria femoralis. Über die Punktionskanüle wird ein Draht in das arterielle Gefäßsystem eingebracht und über diesen wiederum eine Schleuse etabliert. Über diese kann schließlich ein Draht durch das arterielle Gefäßsystem via Aortenklappe in den linken Ventrikel vorgeschoben werden. Über den einliegenden Draht wird nun bevorzugt ein Pigtail Katheter in den Boden des linken Ventrikels gelegt. Vorteile des Pigtail Katheters sind eine sichere Positionierung, ein reduziertes Perforationsrisiko, eine gute Stabilität, ein kontinuierlicher Fluss durch die seitlichen Öffnungen und dadurch eine präzise Druckmessung sowie eine einfache Passage der Aortenklappe durch die gebogene Form [49, 50].

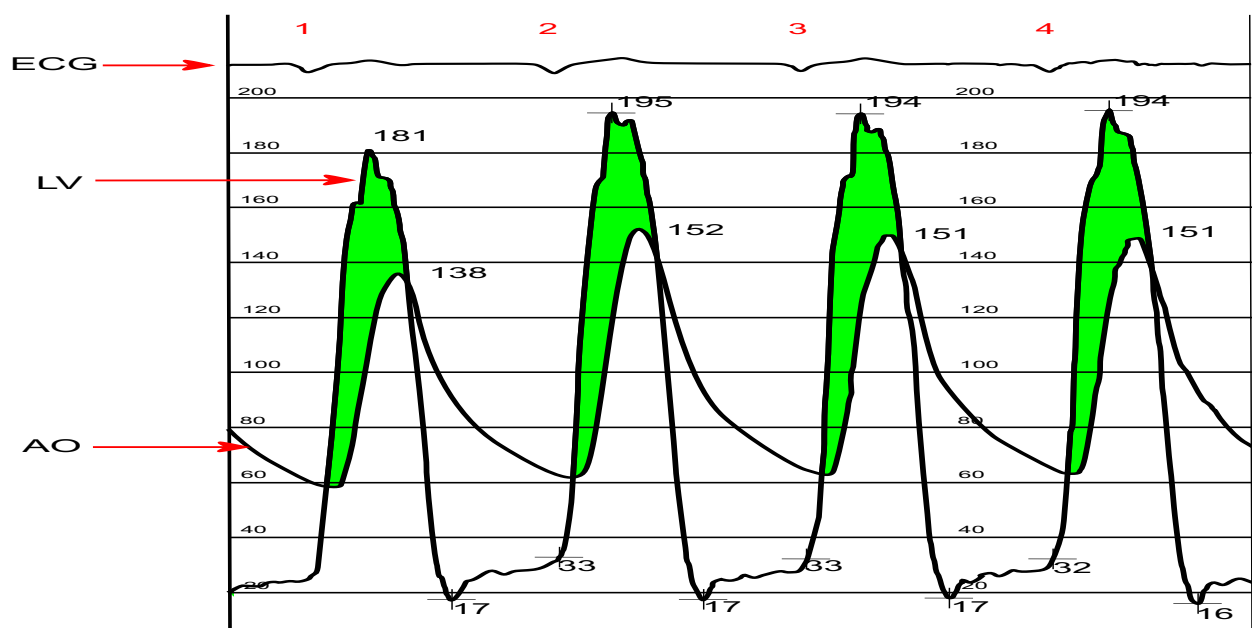


Abbildung 9: Invasive Messung des transvalvulären Druckgradienten der Aortenklappe
Exemplarische Darstellung von invasiv gemessenen Druckkurven und Messung eines CW-Doppler Signals der Kurve einer kritischen Aortenklappenstenose

2.1.7. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI)

2.1.7.1. Indikationen TAVI/ SAVR

Erst nach sorgfältiger Begutachtung sämtlicher Befunde werden die Patienten in einer interdisziplinären Fallkonferenz (Heart-Team) vorgestellt [3]. Durch die gemeinsame Sichtung und Bewertung in einem interdisziplinären Team aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten wird schließlich unter Berücksichtigung sämtlicher Komorbiditäten sowie der Konstitution und des Willens der Patienten die Indikation für eine operative oder interventionelle Therapie des behandlungsbedürftigen Aortenklappenvitiums gestellt. Zur

Einschätzung des perioperativen Risikos wird in der Regel der Euro Score II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) oder der STS PROM Score (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Operative Mortality) berechnet. Der Euro Score II berücksichtigt 18 Risikofaktoren, die einen direkten Effekt auf die postoperative Mortalität besitzen. Ist der Euro Score II niedrig, so bietet das operative Vorgehen entsprechend der aktuellen Leitlinien der ESC ein gleichwertiges Verfahren.

Variable	Koeffizient β
Jahre	Alter : 0,0285181 $X_i = 1$, wenn Patient/-in < 60 Jahre Danach x_i steigt 1 Punkt pro Jahr
Biologisches Geschlecht	Weiblich: 0,22 Männlich: 0
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	Ja: 0,35 Nein: 0
Chronische Lungenfunktionsstörung	Ja: 0,19 Nein: 0
Neurologische oder muskuloskelettale Dysfunktion, die Mobilität stark einschränkt	Ja: 0,24 Nein: 0
Nierenfunktionsstörung (Kreatinin- Clearance)	GFR ≥ 85 ml/ min: 0 Punkte GFR 51- 85 ml/min: 0,3 GFR < 50 ml/ min: 0,86 Dialysepflichtigkeit: 0,64
Kritischer Zustand vor der Operation	Ja: 1,09 Nein: 0
NYHA- Klassifikation	NYHA I: 0 NYHA II: 0,11 NYHA III: 0,3 NYHA IV: 0,56
CCS- Klassifikation 4	Ja: 0,22 Nein: 0
Extrakardiale Arteriopathie	Ja: 0,54 Nein: 0
Frühere herzchirurgische Eingriffe (≥ 1 früherer größere Herzoperation mit Eröffnung des Herzbeutels)	Ja: 1,12 Nein: 0
Aktive Endokarditis (d.h. Antibiotika gegen Endokarditis zum Zeitpunkt der Operation)	Ja: 0,62 Nein: 0
LV- Funktion (linksventrikuläre Funktion) oder LVEF- Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)	LVEF $\geq 51\%$: 0 LVEF 31- 50%: 0,32 LVEF 21- 30%: 0,81 LVEF < 20%: 0,93
Kürzlicher Myokardinfarkt	Ja: 0,15 Nein: 0
Systolischer Pulmonalarterien Druck (sPAP)	< 31 mmHg: 0 31- 54 mmHg: 0,18 > 55 mmHg: 0,35
Dringlichkeit der OP	Elektiv: 0 Dringend: 0,32 Notfall: 0,7 Bergung 1,36
Schwere des Eingriffs	Isolierte CABG: 0 Isolierter größerer Eingriff, der kein CABG ist: 0,01 2 größere Eingriffe oder CABG und Mitralklappen Ersatz (MVR) oder AVR und Ersatz der aufsteigenden Aorta oder CABG und Labyrinthverfahren oder AVR und MVR: 0,55 > 3 größere Eingriffe oder MVR, CABG und Trikuspidal- Anuloplastie oder Aortenwurzelersatz, koronare Reimplantation und Wurzel- und Aszendenzersatz: 0,97

Tabelle 3: Übersicht der Variablen des EuroSCORE II [51]

Variable	Kategorien und Werte	Einfluss auf den Score
Alter	18- 29 Jahre, 30- 39 Jahre, ..., 90 Jahre +	Höheres Alter = Höheres Risiko
Geschlecht	Männlich, weiblich	Weibliches Geschlecht erhöht das Risiko
Körpergewicht (BMI)	Untergewicht (< 18,5), Normalgewicht (18,5- 24,9) Übergewicht (25- 29,9) Adipositas (30+)	Übergewicht und Adipositas erhöhen das Risiko
Kreatinin	Normal (< 2 mg/dl), Erhöht (>= 2 mg/dl)	Erhöhtes Kreatinin erhöht das Risiko
Lungenfunktion (FEV1)	Normal, < 50% des Solls	Schlechte Lungenfunktion erhöht das Risiko
Diabetes mellitus	Ja, Nein	Diabetes erhöht das Risiko
Vorheriger Schlaganfall	Ja, Nein	Vorbekannter Schlaganfall erhöht das Risiko
Periphere arterielle Erkrankungen	Ja, Nein	Vorbekannte pAVK erhöht das Risiko
Kardiale Vorerkrankungen	Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Mitralklappenstenose, etc.	Vorhandensein erhöht das Risiko
Niereninsuffizienz	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Pulmonale Hypertonie	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Neurologische Grunderkrankungen	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Rauchen	Ja, Nein	Rauchen erhöht das Risiko
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Frühere Bypass Operationen, Z.n. PCI, Z.n. Aortenklappenersatz	Vorhandensein erhöht das Risiko
Vorbeschriebenes Nierenversagen	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Herzchirurgische Vorgeschichte	Offen, minimal- invasiv	Vorherige Thorakotomien erhöhen das Risiko
Erektile Dysfunktion bei Männern	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Schwangerschaft	Ja, Nein	Schwangerschaft erhöht das Risiko
Anämie	Hämoglobin < 10 g/dl	Vorhandensein erhöht das Risiko
Angina pectoris	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Funktionelle Dyspnoe (NYHA)	NYHA I- NYHA IV	Je höher NYHA Klasse, desto höher Risiko
Vorhofflimmern	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Vorbekannte Lungenarterienembolie	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Akute Aortendissektion	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Vaskuläre Komplikationen	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Thrombozytenzahl	< 100.000/ µl , > 100.000/ µl	Niedrige Thrombozytenzahl erhöht das Risiko
Chronische Lebererkrankungen	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Vorherige Aortenoperationen	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Hypertensive Herzerkrankung	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Lymphadenopathie	Ja, Nein	Vorhandensein erhöht das Risiko
Systolischer Blutdruck	Niedrig RRsys < 90 mmHg Normal RRsys 90- 140 mmHg Hoch RRsys > 140 mmHg	Zu niedriger oder zu hoher Blutdruck erhöht das Risiko
Diuretika Therapie		Vorhandensein erhöht das Risiko

Tabelle 4: Übersicht der Variablen des STS PROM Score [52]

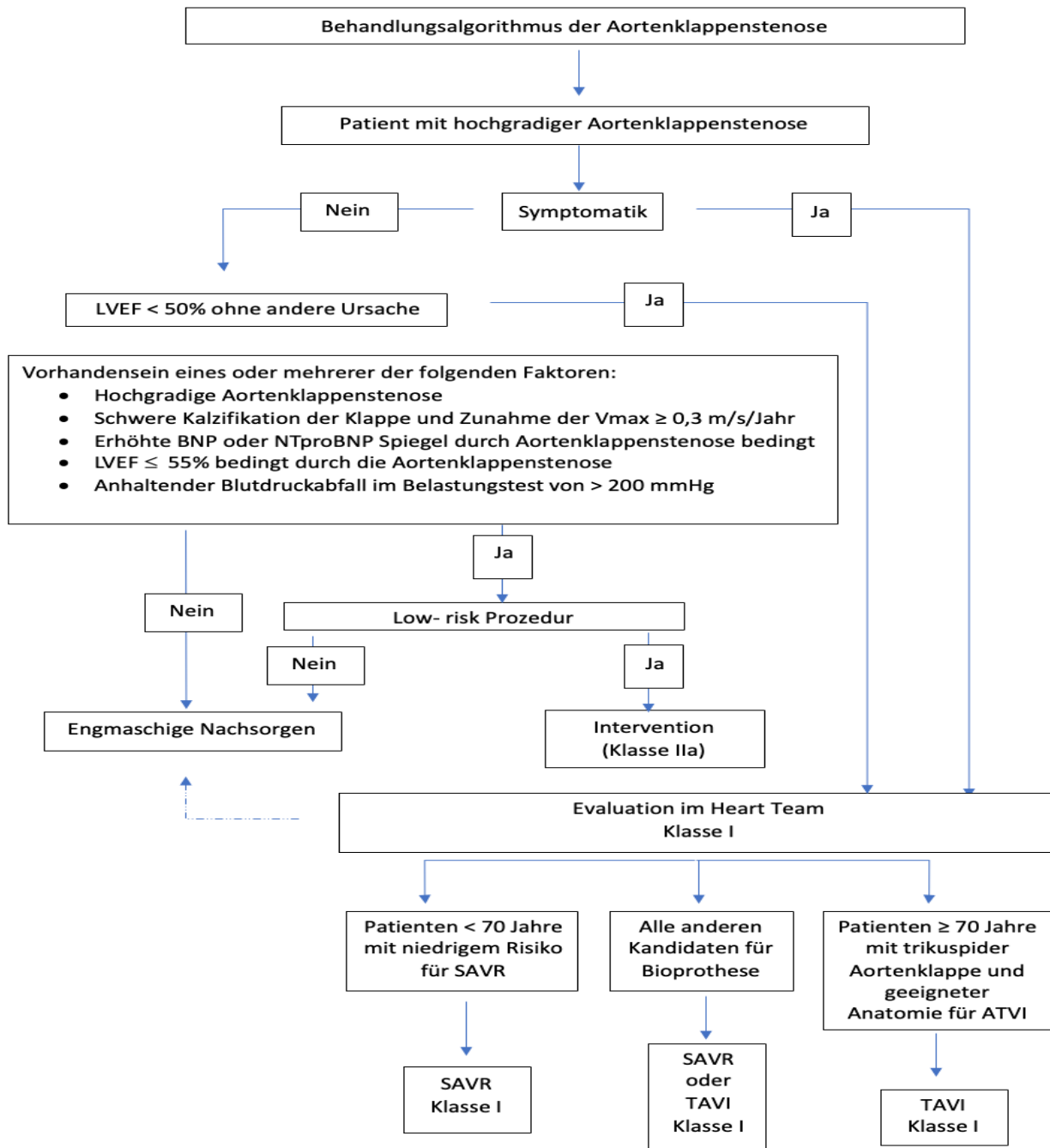


Abbildung 10: TAVI vs. SAVR bei Aortenklappenstenose

Schematische Darstellung des Algorithmus zur Festlegung der Therapie (operativ/SAVR vs. interventionell/TAVI) der hochgradigen Aortenklappenstenose entsprechend der ESC/EACTS Guideline 2025 [3]

Für symptomatische Patienten mit einem hohen transvalvulären Gradienten ($dp_{mean} > 40$ mmHg), nach Ausschluss eines high-flow-Status sowie für symptomatische Patienten mit einer low-flow-($V_{max} < 4$ m/s)low-gradient ($dp_{mean} < 40$ mmHg) Aortenklappenstenose bei

reduzierter systolischer Funktion besteht eine Klasse I Empfehlung für eine Sanierung der Pathologie entsprechend der aktuellen kardiologisch/ kardiochirurgischen Leitlinie der ESC/ EACTS 2025. Bei symptomatischen Patienten mit einer low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose und erhaltener systolischer Funktion ergibt sich eine Klasse IIa Empfehlung erst nach sorgfältiger Umfelddiagnostik zur Bestätigung der Relevanz der Aortenklappenstenose. Ist weder von einer Verbesserung der Lebensqualität noch von einer Verlängerung des Lebens um 12 Monate auszugehen sollte ein konservatives Prozedere der Aortenklappenstenose vereinbart werden.

Empfehlungen SAVR/ TAVI nach ESC/ EACTS Guideline 2025	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Symptomatische AKS		
Symptomatische high- gradient (dpmean > 40 mmHg und Vmax > 4 m/s) AKS mit KÖF < 1cm ² (oder AVAi ≤ 0,6 cm ² / m ²)	I	B
Symptomatische low- flow- (SVi < 35 ml/min), low- gradient (dpmean < 40 mmHg) AKS mit reduzierter LVEF (< 50%) nach sorgfältiger Bestätigung, dass die Aortenklappenstenose hochgradig ist	I	B
Low- flow- (SVi < 35 ml/min), low- gradient (dpmean < 40 mmHg) AKS mit erhaltener LVEF (> 50%), nach sorgfältiger Bestätigung, dass die Aortenklappenstenose hochgradig ist	IIa	B
Asymptomatische hochgradige AKS		
Hochgradige AKS und eingeschränkter LVEF (< 50%) ohne andere Genese	I	B
Asymptomatische hochgradige AKS (insbesondere keine Beschwerden i.R. Belastungsuntersuchung) als Alternative zu engmaschigen Nachkontrollen bei niedrigem periinterventionellem Risiko	IIa	A
Asymptomatische hochgradige AKS + LVEF > 50% + niedriges periprozedurales Risiko, falls 1. Sehr hochgradige AKS (dpmean > 60 mmHg od. Vmax > 5m/s 2. Hochgradige Klappenkalzifizierung (CT) + Vmax Progression + > 0,3 m/s/a 3. Deutliche Erhöhung des BNP (> 3x Alters- und Geschlechternorm) 4. LVEF < 55% ohne anderen Grund	IIa	B
Asymptomatische hochgradige AKS mit anhaltendem RR- Abfall (> 20 mmHg) i.R. Belastungsuntersuchung	IIa	C

Tabelle 5: Empfehlungsgrade für Indikationen TAVI/ SAVR nach ESC/ EACTS Guideline 2025 [3]

2.1.7.2. TAVI-Prozedur/ Ablauf

Wurde die Indikation für eine transarterielle Aortenklappenimplantation gestellt, so wird anhand der uns vorliegenden und somit vorbekannten Gefäßanatomie zunächst festgelegt, welcher Zugangsweg gewählt wird. Den häufigsten Zugangsweg stellt hierbei der transfemorale dar [53]. Kontraindikation für diesen sind eine schwere peripher arterielle Verschlusskrankheit, eine Aortendissektion oder ein zu kleiner Gefäßdiameter. In diesem

Fall ist ein transaxillärer, ein transapikaler, ein transaortaler, ein transsubklavikulärer, ein transcaval oder ein transkarotidaler Zugangsweg zu erwägen.

Zugangsweg	Verwendung	30 Tage Mortalität
Transfemoral (TF)	80- 85%	1,6 -6,5%
Transapikal (TA)	4,2- 17,6%	5,0- 14,2%
Transaortal (TAo)	k.A.	9 %
Transsubklavikulär/ Transaxillär (TS)	3,0 bis 5,8%	6%
Transkarotidal (TK)	3,4%	6,3 %
Transcaval (TCv)	k.A.	8%

Tabelle 6: Übersicht der Zugangswege der TAVI [54-62]

Bestehen Kontraindikationen für alle der erwähnten peripheren Zugangswege, so verbleibt als letzte Option nur der transapikale Approach, der aufgrund des offenen kardiochirurgischen Vorgehens komplikationsbehafteter ist. Bei diesem Verfahren erfolgt zunächst in Vollnarkose oder tiefer Analgosedierung in Rückenlage ein Hautschnitt im Bereich der linken anterolateralen Thoraxwand, meistens im Bereich des 5. oder 6. Interkostalraum entlang der vorderen Axillarlinie. Der Schnitt sollte eine Länge von 4- 6 cm haben und ist abhängig von der Anatomie des Patienten. Anschließend erfolgt eine Eröffnung des Thorax. Hierzu wird der Interkostalraum sondiert und das Perikard freigelegt. Dieses wird schließlich eröffnet und die linke Ventrikelspitze aufgesucht. Es werden zwei Matratzennähte an der Herzspitze angebracht. Sie dienen der Fixierung und garantieren eine Dichtigkeit der Einführungshülse (Sheath). Schließlich wird die Herzspitze punktiert.

Unter fluoroskopischer Durchleuchtung wird der Führungsdraht durch die Aortenklappe in die Aorta ascendens vorgeschoben. Bei ballonexpandierenden Klappensystemen (Edwards Sapien 3) ist im Vorfeld der anschließenden Klappenimplantation eine Ballonvalvuloplastie zwingend notwendig. Bei selbstexpandierenden Klappensystemen (CoreValve Evolute R, Evolute Pro, ACURATE neo, Portico) ist diese nur notwendig, wenn die Klappen schwerste Verkalkungen aufweisen oder es sich um kritische Aortenklappenstenosen handelt.

Prothese	Hersteller	Expansionsmechanismus	Verfügbare Größen (mm)	Zulassungsstudie	Größe des Patientenkollektivs	Durchschnittsalter in Zulassungsstudien	EuroSCORE in Zulassungsstudien
Sapien 3	Edwards Lifesciences	Ballon-expandierend	20, 23, 26, 29	Partner II S3i	1078	81,6 Jahre	4,4
Evolut R	Medtronic	Selbst-expandierend	23, 26, 39, 34	CoreValve Evolut R US Pivotal Trial	241	83,2 Jahre	6,5
Evolut Pro	Medtronic	Selbst-expandierend	23, 26, 29, 34	Evolut PRO Clinical Study	60	83,0 Jahre	6,4
Acurate neo	Boston Scientific	Selbst-expandierend	S (21-23), M (23-25), L (25-27)	SCOPE I	739	82,5 Jahre	5,8
Portico	Abbott	Selbst-expandierend	23, 25, 27, 29	Portico IDE Study	750	83,5 Jahre	6,0

Tabelle 7: Übersicht der aktuellen TAVI Prothesen mit Zulassungsstudien [63-67]

Unabhängig ob über einen peripheren oder zentralen Zugangsweg wird nun die Prothese in gefaltetem Zustand im Aortenbulbus unter röntgenologischer und echokardiographischer Kontrolle positioniert. Zur Reduktion der linksventrikulären Kontraktion zum Zeitpunkt der Klappenimplantation wird über einen im Rahmen der OP-Vorbereitung angelegten passageren Schrittmacher ein Rapid Pacing (RP) durchgeführt. Hierzu erfolgt eine ventrikuläre Stimulation mit einer Stimulationsfrequenz von 160- 220 Schlägen/Minute (bpm). Während bei der ballonexpandierenden Klappe die Klappenprothese sofort auf den späteren Diameter entfaltet wird, kommt es bei der selbstexpandierenden Klappe zu einer selbstständigen Entfaltung der Prothese innerhalb von einigen Minuten. Hierdurch erklärt sich, dass komplette AV-Blockierungen bei selbstexpandierenden Klappen verzögert beobachtet werden können.

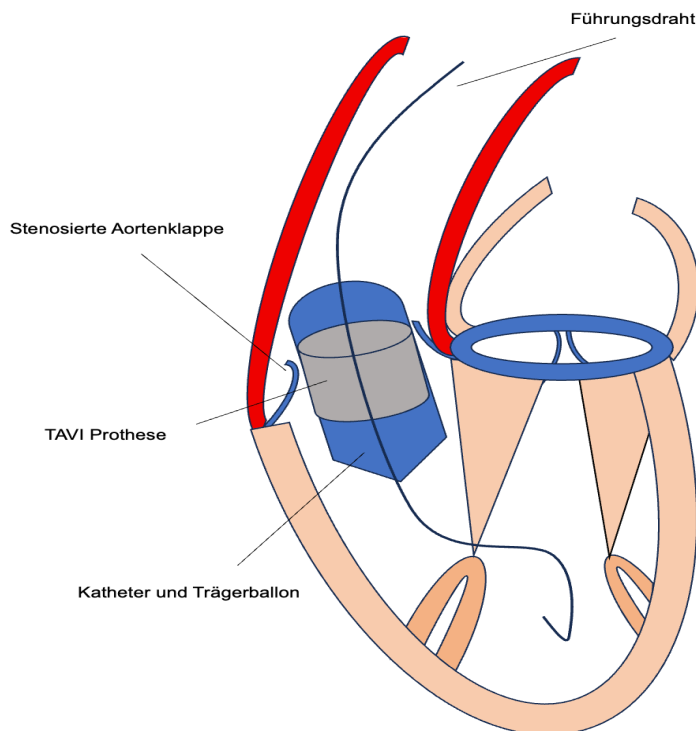


Abbildung 11: TAVI-Implantation

Schematische Darstellung einer TAVI Implantation (ballonexpandierendes System)

2.1.7.3. Aktuelle Studienlage TAVI im Vergleich zur SAVR

Die transfemorale Aortenklappenimplantation ist im Gegensatz zu dem operativen Aortenklappenersatz ein Verfahren, das initial vor allem Möglichkeiten in der Behandlung von multimorbiden Patienten mit hohem perioperativem Risiko bot. Durch aktuelle Studienergebnisse der Partner III [68] und Evolut Studie [69] kam es jedoch in den vergangenen Jahren zu einer Ausweitung der Indikation. So konnte insbesondere eine Noninferiorität des interventionellen gegenüber dem operativen Vorgehen im Kollektiv der > 75-Jährigen nachgewiesen werden. Dieser Umstand ergab sich zum einen aus einer immer weiter fortschreitenden Verbesserung der Implantate sowie zum anderen aus einer zunehmenden Expertise der Interventionalisten. Auch periinterventionelle Komplikationen wie Schlaganfälle oder komplette AV-Blockierungen konnten reduziert werden.

Studie Veröffentlichung	Größe des Studien-kollektivs	Studienziel	Vergleichs- gruppe	Dauer Follow- Up	Schlüsselergebnisse
PARTNER I (2010)	699 Patienten	Vergleich TAVI vs. SAVR bei hochgradiger AKS im Hoch-Risiko Kollektiv	TAVI vs. SAVR	5 Jahre	Gleiche 5 Jahres Überlebensrate TAVI und SAVR
PARTNER II (2016)	2032 Patienten	Vergleich TAVI vs. SAVR bei hochgradiger AKS im Mittel-Hochrisiko Kollektiv	TAVI vs. SAVR	5 Jahre	TAVI und SAVR mit vergleichbarer Mortalität nach 5 Jahren. TAVI im Mittel- Hochrisiko Kollektiv sicher und wirksam. Überlegenheit der TAVI im Hinblick auf Rehospitalisierung und kardiovaskuläre Komplikationen.
PARTNER III (2019)	1000 Patienten	Vergleich TAVI vs. SAVR bei hochgradiger AKS im Kollektiv des jüngeren, operablen Niedrig-Risiko Kollektivs	TAVI vs. SAVR	5 Jahre	TAVI gegenüber SAVR mit vergleichbarer Mortalität nach 5 Jahren
SURTA VI (2017)	1660 Patienten	Vergleich TAVI vs. SAVR bei hochgradiger AKS im Mittel-Hochrisiko Kollektiv	TAVI vs. SAVR	5 Jahre	TAVI und SAVR mit vergleichbarer Mortalität nach 5 Jahren.
EVOLUT low- risk (2019)	1414 Patienten	Vergleich TAVI vs. SAVR bei hochgradiger AKS im Niedrig-Risiko Kollektiv	TAVI vs. SAVR	4 Jahre	TAVI gegenüber SAVR mit vergleichbarer bzw. geringerer Gesamtmortalität nach 4 Jahren. Signifikant bessere Hämodynamik der Prothese nach TAVI.
NOTION (2015)	280 Patienten	Vergleich TAVI vs. SAVR bei hochgradiger Aortenklappenstenose im Niedrig- bis Mittel- Risiko Kollektiv	TAVI vs. SAVR	10 Jahre	TAVI und SAVR mit vergleichbarer Mortalität nach 10 Jahren.
REPRISE III (2019)	912 Patienten	Vergleich Ballon- und selbstexpandierende Klappenprothesen	Ballon- vs. Selbst-expandierend	5 Jahr	Keine signifikanten Unterschiede der beiden Prothesenarten im Hinblick auf Komplikationen, Mortalität oder Hämodynamik.

Tabelle 8: Übersicht der aktuellen Studienlage der TAVI vs. SAVR [68-74]

Im Rahmen der randomisierten PARTNER III Studie zeigte die ballonexpandierende TAVI-Prothese im Vergleich zum operativen Aortenklappenersatz (SAVR) ein signifikant selteneres Erreichen des primären Endpunkts aus Gesamtmortalität, Rehospitalisierung und Schlaganfall (8,5% vs. 15,1%, $p < 0,001$) [68]. Nach einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen fanden sich in der TAVI-Gruppe signifikant weniger Schlaganfälle (0,6% vs. 2,4%, $p=0,02$), Fälle von neu aufgetretenem Vorhofflimmern (5% vs. 39,5%, $p < 0,001$) sowie Kombinationen aus Tod und Schlaganfällen (1,0% vs. 3,3%, $p=0,01$) gegenüber der operativ behandelten Vergleichsgruppe. Geringe paravalvuläre Leckagen waren hingegen in der TAVI-Gruppe signifikant häufiger zu finden (29,4 % vs. 2,1%). Bezüglich schwerer paravalvulärer Leckagen und der Rate an Schrittmacherimplantationen konnte kein Unterschied zwischen TAVI und SAVR festgestellt werden (6,6% vs. 4,1%).

Der EVOLUT-low-risk-trial sollte ergänzend die Unterschiede der selbstexpandierenden Klappenprothesen zum operativen Aortenklappenersatz untersuchen. In dieser Studie war der primäre Endpunkt definiert als Kombination aus Tod und behinderndem Schlaganfall in einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren [69]. Die Studie konnte eine Nichtunterlegenheit der TAVI gegenüber dem operativen Vorgehen nachweisen (5,3% vs. 6,7 %, p für Nichtunterlegenheit $> 0,999$). Im 30 Tages Follow-Up fanden sich in der TAVI-Gruppe höhere Raten an Schrittmacherimplantationen (17,4% vs. 6,1 %). Auch leichtgradige (36,0 % vs. 3,0 %) und moderate bis schwere paravalvuläre Leckagen (3,5% vs. 0,5%) der Klappenprothesen fanden sich im TAVI-Kollektiv häufiger. Neu aufgetretenes Vorhofflimmern (7,7% vs. 35,4 %), relevante Blutungen (2,4% vs. 7,5%), Schlaganfälle (0,5 vs. 1,7%) und ein postprozedurales akutes Nierenversagen (0,9% vs. 2,8%) konnte jedoch in der TAVI-Gruppe seltener beobachtet werden als in der operativen Vergleichsgruppe. Die 30 Tage-Gesamtmortalität nach transfemoraler TAVI betrug 2,2% [75]. Durch eine Weiterentwicklung von Prothesensystemen sowie einer stetig wachsenden Erfahrung der Operateure bzw. Interventionalisten werden periprozedural immer weniger Komplikationen beobachtet [76]. Beispielsweise konnte die periprozedurale Mortalität bis 2018 im Vergleich der zehn vorangegangenen Jahre um mehr als 75% gesenkt werden [77, 78]. Zum Schutz vor zerebralen Embolisierungen können in den Carotiden Filtersysteme eingebracht werden, die nach erfolgtem Abwurf der Klappe entfernt werden. Der Nutzen dieser Systeme ist wissenschaftlich umstritten, weswegen sie unter anderem aus ökonomischen Gründen keinen festen Einzug in den klinischen Alltag gefunden haben.

Prothese	Hersteller	Schrittmacher-implantationsrate (%)	Vorteile	Nachteile
Sapien 3	Edwards Lifesciences	4- 24	Hohe Präzision bei der Platzierung, niedrige paravalvuläre Leckage (PVL)	Erhöhtes Risiko für vaskuläre Komplikationen aufgrund der Größe des Einführungssystems
Evolut R	Medtronic	10,8/ 14,7- 26,7	Repositionierbare Prothese, niedrige transvalvuläre Gradienten, geeignet für kleinen Klappenannulus	Höhere Rate an Schrittmacherimplantationen, höheres Risiko für PVL
Evolut Pro	Medtronic	10,8	Verbesserte Abdichtung durch externen Perikardialmantel, reduzierte PVL Raten (gegenüber vorherigen Generationen)	Höhere Rate an Schrittmacherimplantationen, verhältnismäßig großes Einführungssystem
Acurate neo	Boston Scientific	2,3 – 10,2	Einfache und schnelle Implantation durch 2-Stufen-Top- Down- Deployment	Höheres Risiko für PVL, begrenzte Datenlage für bestimmte Patientenkollektive
Portico	Abbott	13,5	Niedriges Profil des Einführungssystems, Repositionierbare Prothese	Mäßiges Risiko für PVL, begrenzte Datenlage bzgl. Langzeitergebnissen

Tabelle 9: Schrittmacherimplantationsraten der verschiedenen TAVI Prothesen sowie Übersicht der Vor- und Nachteile [79, 80]

TAVI-Prothesen finden mittlerweile auch Verwendung im Rahmen der Behandlung von In-Valve-Stenosen biologischer Aortenklappenprothesen [81, 82]. So sind wir im klinischen Alltag zunehmend mit Valve-in-Valve Prozeduren konfrontiert.

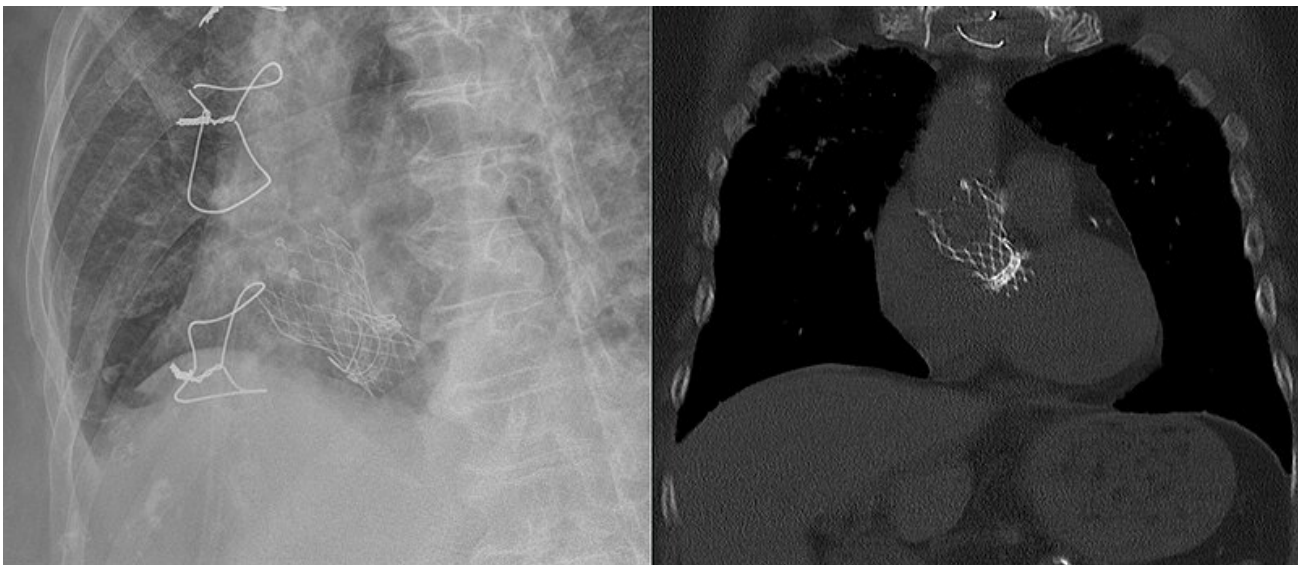


Abbildung 12: Valve-in-Valve als TAVI in einer biologischen Aortenklappenprothese
Röntgen-Thorax Bild (ap) sowie einzelnes Bild einer CT-Thorax Untersuchung (nativ) u.a.
ist eine TAVI Prothese als Valve- in-Valve in einer biologischen Aortenprothese dargestellt

2.2. Hämodynamik

2.2.1. Entstehung der arteriellen Druckkurve

Die arterielle Druckkurve kann mittels invasiven und nicht-invasiven Messverfahren in der Aorta ascendens oder einer peripheren Arterie abgeleitet werden. Der systolische Blutdruck stellt hierbei den arteriellen Spitzendruck dar, der im Zuge der linksventrikulären Kontraktion gemessen werden kann. Der diastolische Blutdruck hingegen ist der minimale arterielle Blutdruck. Er wird während der Füllungsphase des linken Ventrikels bestimmt. Einen maßgeblichen Einfluss auf die Blutdruckkurve und Garantie einer kontinuierlichen Organperfusion durch eine Senkung der systolischen Spitzendrücke sowie eine Erhöhung der diastolischen Blutdruckwerte hat der Windkesseneffekt. Dieser beschreibt ein hämodynamisches Phänomen, das sich aus der Elastizität der Aorta ergibt. Während der Systole kommt es zu einer Dehnung der Gefäßwand wodurch ein Teil der kinetischen Energie gespeichert wird. Während der Diastole kommt es wiederum zu einer Entspannung der Gefäßwand, wodurch ein abruptes Abfallen des Blutdrucks verhindert wird. Die Diastolendauer und der diastolische Druck werden außerdem durch die Herzfrequenz direkt beeinflusst. Klassischerweise wird der periphere Blutdruck mit einer Oberarmmanschette nach Riva-Rocci bestimmt.

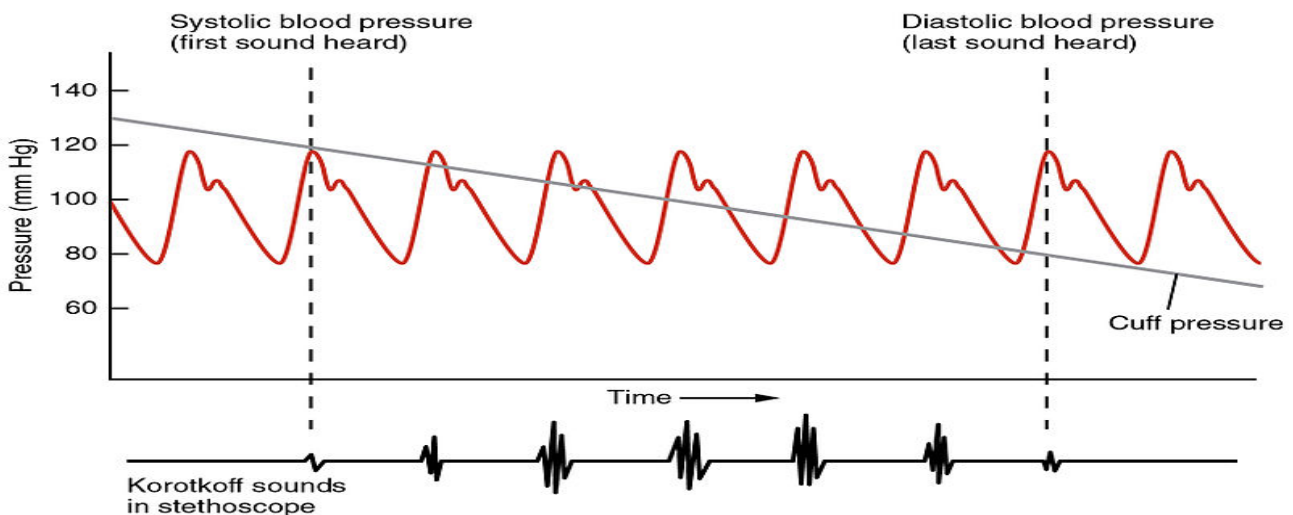


Abbildung 13: Schematische Darstellung des Messprinzips des systolischen und diastolischen peripheren Blutdrucks nach Riva-Rocci (Einheit mmHg)

Die Blutdruckkurve ist als rote Linie, der kontinuierlich abfallende Manschettenblutdruck als durchgehende schwarze Linie und die Zeitpunkte der Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks als gestrichelte schwarze Linie darstellt.

2.2.2. Übersicht der zentralen hämodynamischen Parameter

Mittlerer arterieller Blutdruck

Zur Beurteilung der peripheren Perfusionsverhältnisse ist der mittlere arterielle Blutdruck elementar. Er ist der zentrale Parameter zur Beurteilung der Organperfusion. Die Bestimmung erfolgt entweder aus einer invasiv gemessenen Blutdruckkurve oder anhand einer mathematischen Näherung. Als grundlegende physikalische Voraussetzung kann das Ohm'sche Gesetz auf den Blutfluss angewendet werden.

Ohm'sches Gesetz

$$I = U / R$$

Hierbei entspricht I der Stromstärke in l/min, also dem Herzzeitvolumen, U der Druckdifferenz (Blutdruckdifferenz) ΔP in mmHg und R beschreibt den Strömungswiderstand (Gefäßwiderstand) in mmHg x min/l. Veranschaulicht werden kann dieses physikalische Gesetz anhand des Bayliss Effekts. Dieser sorgt für eine kontinuierliche Organperfusion bei schwankenden Blutdruckwerten. So ist bspw. bei einem Anstieg des Blutdrucks eine Vasokonstriktion notwendig um den Blutfluss im Organ konstant zu halten, andersherum eine Vasodilatation bei einem entsprechenden Blutdruckabfall.

Die Formel für die Bestimmung des mittleren arteriellen Blutdrucks lautet:

$$\text{Mean arterial pressure (MAP)} = 1/3 (2 \times P_{\text{dia}} + P_{\text{sys}})$$

Folglich berechnet man die Summe aus dem doppelten diastolischen Blutdruck und einfachen systolischen Blutdruck und teilt diese durch drei.

Zentraler Blutdruck

Der zentrale systolische sowie diastolische Blutdruck beschreiben den Blutdruck am proximalen Teil der Aorta ascendens. Er ist ebenso wie der periphere Blutdruck ein Prädiktor

für kardiovaskuläre Ereignisse. Im Wesentlichen gibt es drei verschiedene Möglichkeiten diesen zu bestimmen. Eine exakte Bestimmung des zentralen Blutdrucks gelingt nur direkt invasiv über eine Messsonde im Rahmen eines Herzkatheters. Hierzu wird zunächst meist die A. radialis oder A. femoralis punktiert. Es wird eine arterielle Schleuse etabliert und über diese ein Katheter in die Aorta ascendens vorgeschoben. Das extrakorporale Katheterende wird mit einem Druckmesssystem verbunden. Nun kann der zentrale Blutdruck in Echtzeit gemessen werden und als Druckkurve dargestellt werden.

Die anderen beiden Messverfahren sind nicht-invasiv und können daher den zentralen Blutdruck nur näherungsweise abbilden [83, 84]. Bei den nichtinvasiven Verfahren unterscheidet man die Messung durch spezielle Blutdruckmanschetten und die Bestimmung mittels Echokardiographie. Bei der Messmanschette des Mobil-O-Graph (I.E.M.) handelt es sich um eine oszillometrische Blutdruckmanschette, welche an einer peripheren Arterie (A. brachialis) angelegt wird.



Abbildung 14: Schematische Skizze Mobil-O-Graph der Firma I.E.M.

Es erfolgt eine Messung des peripheren Blutdrucks. Schließlich wird eine mathematische Pulswellenanalyse (PWA) auf die Messwerte angewendet. Durch einen validierten Algorithmus und die Verwendung von Modellkurven kann der zentrale Blutdruck berechnet werden. Beim SphygmoCor (ATCOR Medical) hingegen wird eine Applanationstonometrie an der A. radialis oder A. carotis angewendet [85]. Zunächst erfolgt hierzu eine Zweipunkt-

Kalibrierung durch eine Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP). Nun kann aus der radialen Pulswelle mittels mathematischer Algorithmen der zentrale Blutdruck berechnet werden.

Wird der zentrale Blutdruck mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie berechnet, so kommt vor allem die Doppler-Echokardiographie zum Einsatz. Zunächst erfolgt eine Bestimmung der Flussgeschwindigkeit mittels PW-Doppler im Bereich der Aortenklappe oder LVOT sowie der Aorta descendens oder dem Aortenbogen. Es wird der Zeitunterschied zwischen dem Beginn der Pulswelle an beiden Messpunkten bestimmt. Außerdem wird die Distanz zwischen den Messpunkten mittels B-Bild oder M-Mode gemessen. Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) kann anschließend berechnet werden. Diese ist ein indirekter Parameter für die arterielle Steifigkeit. Eine höhere PWV bedeutet eine steifere Aorta und einen höheren zentralen Blutdruck. Studien wie die ASCOT-Studie konnten zeigen, dass es Unterschiede in der Reaktion des peripheren und des zentralen Blutdrucks durch die Therapie verschiedener Antihypertensiva gibt [86]. Weiterhin scheint der zentrale Blutdruck besser geeignet als Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und die Beurteilung der linksventrikulären Nachlast [87, 88].

Peripherer und zentraler Pulsdruck

Der Pulsdruck ist definiert als Differenz zwischen systolischem Spitzendruck und diastolischem Niveaudruck.

$$PD = P_{\text{sys.}} - P_{\text{dia}}$$

Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Die Pulswellengeschwindigkeit ist definiert als Quotient aus der Distanz zweier Punkte im zentralen arteriellen System und der Zeit, die die Pulswelle braucht, diese zurückzulegen, der sog. Transitzeit [89]. Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit ist durch die Anwendung verschiedener Messverfahren möglich: die invasive Messung mittels Katheter, die tonometrische Messung durch zwei Drucksensoren, die oszillometrische Bestimmung anhand einer Blutdruckmanschette sowie die Messung mittels transthorakaler Echokardiographie. Zur genauen invasiven Bestimmung dieses Parameters wird mit Hilfe

eines Katheters ein Drucksensor in der Aorta ascendens unmittelbar hinter der Aortenklappe und ein weiterer Sensor oberhalb der Aorten Bifurkation platziert. Durch die Bestimmung der zeitlichen Komponente bei definierter zurückgelegter Strecke ergibt sich die Pulswellengeschwindigkeit.

$$PWV = \frac{\text{Distanz}}{\text{Laufzeit der Pulswelle}}$$

Die tonometrische Methode nutzt ebenfalls zwei Messpunkte, meistens die A. carotis und die A. femoralis. Es werden extern an diesen Stellen hochsensible Drucksensoren aufgebracht. Diese Sensoren erfassen die Druckwellenform der Pulskurve. Mittels Computeranalyse wird die Transitzeit berechnet. Die Strecke zwischen den Messpunkten wird mit Hilfe eines Maßbandes oder sonographisch ermittelt. Nun erfolgt eine Berechnung der PWV nach der o.a. Formel. Bei der oszillometrischen Bestimmung wird eine spezielle Blutdruckmanschette am Oberarm oder Unterschenkel verwendet. Während der Entleerung der Blutdruckmanschette wird nun die Druckveränderung in der Arterie erfasst. Ein Algorithmus berechnet nun die Transitzeit. Die Distanz wird anhand standardisierter Körpermaße oder individuell bestimmter Werte errechnet [90]. Wie die Bestimmung der PWV in der transthorakalen Echokardiographie erfolgt, wurde bereits ausführlich erörtert. Die Pulswellengeschwindigkeit kann bspw. als Parameter der postprozeduralen Risikostratifizierung nach TAVI eingesetzt werden [91] und korreliert mit der Entstehung von paravalvulären Leckagen [92]. Außerdem ist eine hohe Pulswellengeschwindigkeit mit einer schlechteren Lebensqualität nach SAVR assoziiert [93]. Sie korreliert weiterhin mit den NYHA-Stadien nach SAVR [94].

Pulsdruckamplifikation (PA)

Durch eine Zunahme von muskulären und die Reduktion von elastischen Anteilen in den Gefäßwänden kommt es nicht nur zu einer Erhöhung der PWV in Richtung Peripherie. Die zunehmende Muskulatur und das Schrumpfen des Gefäßdurchmessers sorgen für eine Änderung des Pulsdrucks in Richtung Peripherie. Dieses Phänomen wird als Pulsamplifikation beschrieben. In den peripheren arteriellen Gefäßen fällt die retrograde Reflexionswelle frühsystolisch mit der antegraden Primärwelle zusammen, wodurch es zu einer höheren Pulsdruckamplifikation kommt. In den zentralen arteriellen Gefäßen kommt

es hingegen zu einer spätsystolischen Überlagerung der Pulswellen, wodurch dieser Effekt nur in geringerem Ausmaß zu einer Erhöhung des Pulsdrucks führt.

Augmentationsdruck und -index

An Aufzweigungen des Gefäßbaums des arteriellen Systems kommt es wie bereits erwähnt zu Reflexionen der Pulswelle. Diese retrograde Druckwelle wiederum überlagert die zentrale anterograde Welle. Dieser physiologische Prozess wird als Augmentation bezeichnet. Der Augmentationsdruck ist nun der Anteil des Pulsdrucks, der durch die reflektierte Druckwelle verursacht wird. Je nach Verengung oder Steifigkeit der peripheren Gefäße wird die ursprüngliche Pulswelle früher oder später reflektiert. Bei Maximalformen kann die Augmentation in die frühe Systole fallen und zu einer Erhöhung dieser Spitzendrücke führen. Bei jungen und gesunden Patienten mit unveränderter Gefäßcompliance ist dies nicht zu beobachten. Die Augmentationswelle wird spät reflektiert und fällt in die Diastole. Als Augmentationsindex wird der Anteil des Augmentationsdrucks am Pulsdruckereignis verstanden.

$$\text{Augmentationsindex (Aix)} = (P_{\text{Aug.}} / \text{PD}) \times 100$$

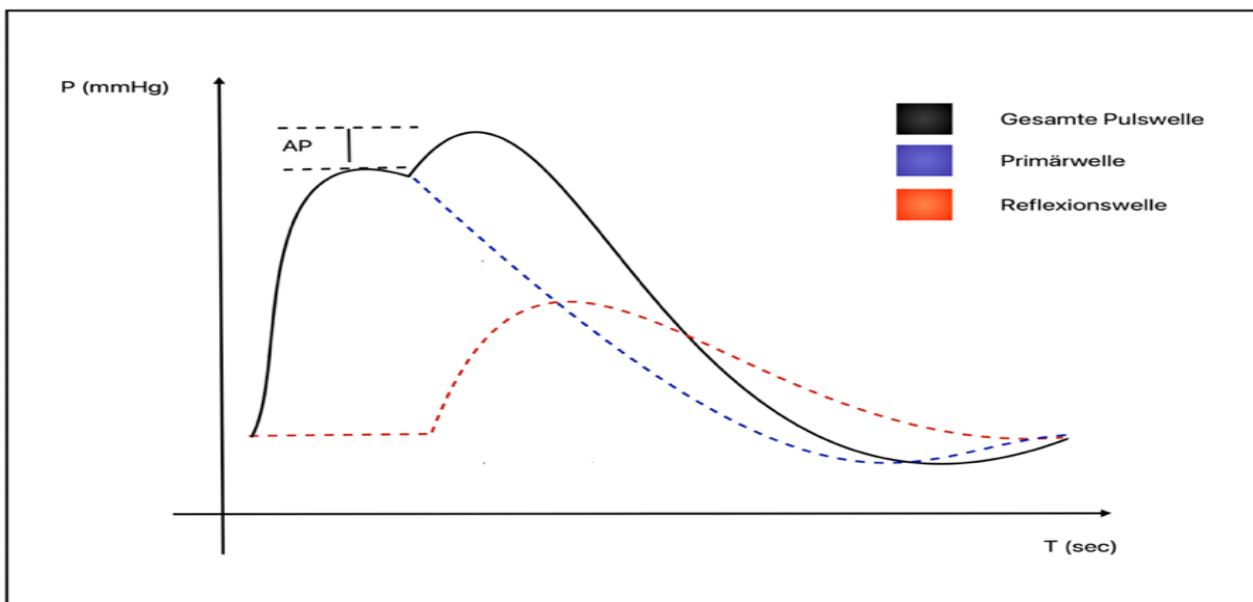


Abbildung 15: Pulswelle der peripheren Gefäße

Schematische Darstellung der peripheren Pulswelle (schwarz) sowie ihrer Entstehung aus der Primärwelle (blau) und der Reflexionswelle (rot) sowie Darstellung des Augmentationsdrucks

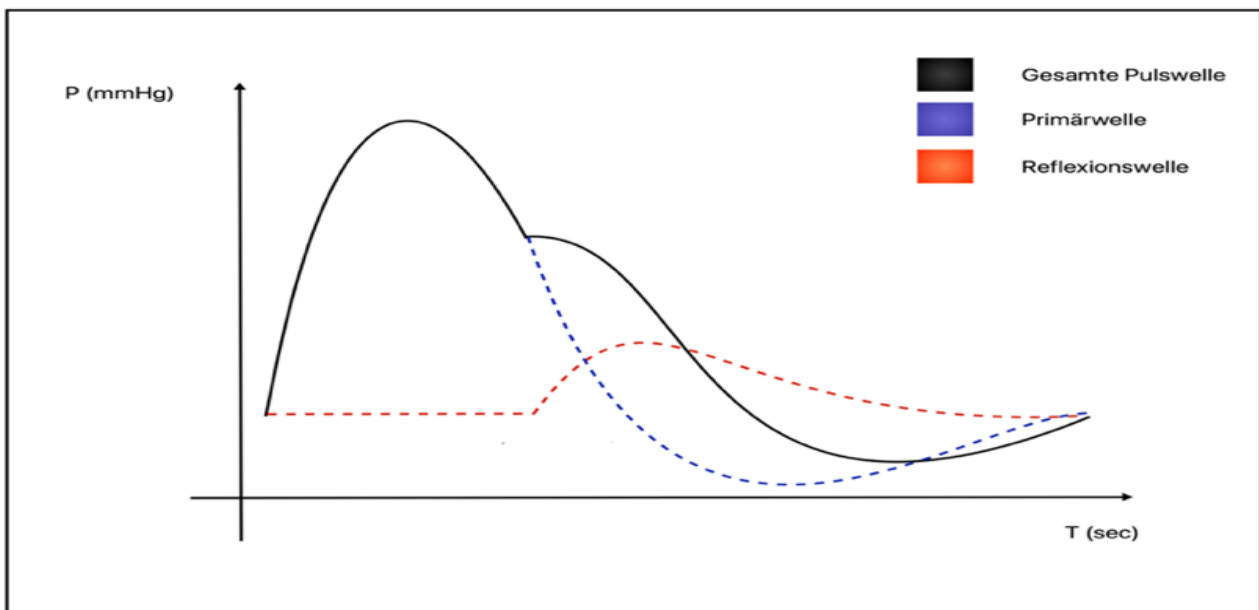


Abbildung 16: Zentrale Pulswelle in elastischen Gefäßen

Schematische Darstellung der zentralen Pulswelle (schwarz) sowie ihrer Entstehung aus der Primärwelle (blau) und der Reflexionswelle (rot)

Studien konnten nachweisen, dass es bis zum 65. Lebensjahr zu einem kontinuierlichen Anstieg des Augmentationsindex kommt. Das Maximum beträgt dann etwa 28%. Danach kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall des Augmentationsindex bis zu einem Wert von < 11% etwa zum Zeitpunkt des 75. Lebensjahres [95]. Ein erhöhter Augmentationsindex ist in der Literatur mit einem schlechteren kardiovaskulären Outcome, insbesondere im Kollektiv der Patienten mit Aortenklappenstenosen assoziiert [96]. Weitere Studien legen nahe, dass ein erhöhter Augmentationsindex ein unabhängiger Parameter für eine erhöhte Mortalität sei [97]. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem erhöhten präinterventionellen Augmentationsindex ein signifikant schlechteres klinisches Outcome nach der TAVI aufwiesen [98].

Reflexionskoeffizient

Der Reflexionskoeffizient ist ein Parameter, der den Einfluss der reflektierten Pulswelle an der zentralen Pulswelle abschätzen kann.

Er kann anhand der folgenden Formel berechnet werden:

$$\text{Reflexionskoeffizient} = (P2 - P1) / PP \times 100$$

P1= Druckmaximum der antegraden Pulswelle, P2 = Druckmaximum der reflektierten Pulswelle, PP= Pulsdruck

Totaler peripherer Widerstand (TVR)

Der total periphere Widerstand ist ein Parameter der linksventrikulären Nachlast und beschreibt im Wesentlichen den Gefäßwiderstand, der beim Auswurf des Schlagvolumens überwunden werden muss. Er ist ein Maß der Vasomotorik und zeigt sich verstärkt bei Patienten mit erhöhter Sympathikusaktivität, einer arteriellen Hypertonie oder peripher arteriellen Gefäßerkrankungen. Erniedrigt ist er hingegen bei einer Vasodilation bspw. als Folge einer Sepsis oder durch den Einfluss von vasodilatatorisch wirksamen Substanzen.

Der TVR kann wie folgt berechnet werden:

$$\text{TVR} = (\text{MAP} / \text{HZV}) \times 80$$

MAP= mittlerer arterieller Blutdruck, HZV= Herzzeitvolumen, 80= Umrechnungsfaktor für $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$

Schlagvolumen

Dieses beschreibt die Menge bzw. das Volumen der linksventrikulären Austreibung während einer einzelnen Herzaktion. Es wird meistens in ml angegeben und beträgt bei einem gesunden Menschen ca. 7 ml/kgKg. Das Schlagvolumen ist von der systolischen und diastolischen Herzfunktion abhängig. Es variiert je nach Ventrikelfüllung und kann mit verschiedenen Verfahren wie bspw. der Echokardiographie, der Linksherzkatheteruntersuchung oder mittels Kardio-CT/ MRT abgeschätzt werden.

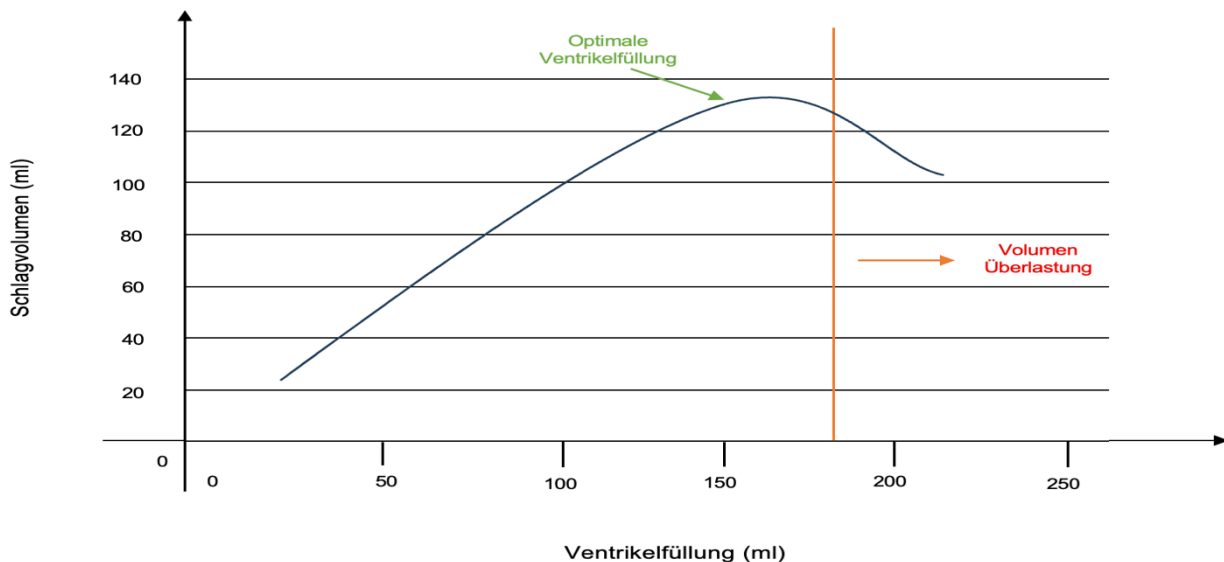


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Schlagvolumen und Ventrikelfüllung

Schematische Graphik zeigt auf der X-Achse die Füllung des linken Ventrikels (ml) und auf der Y-Achse das Schlagvolumen (ml). Ein Graph beschreibt die Abhängigkeit des Schlagvolumens von der Ventrikelfüllung. Die Stellen der optimalen Ventrikelfüllung und der Bereich, der wiederum mit einer zunehmenden Reduktion einhergeht sind entsprechend separat markiert

Multipliziert man das Schlagvolumen mit der Herzfrequenz, so erhält man das Herzminutenvolumen (HZV). Indexiert man dieses nun auf die Körperoberfläche, so erhält man den Cardiac Index (CI).

Zentraler Venendruck

Der zentrale Venendruck (ZVD) entspricht dem rechtsatrialen Druck. Er wird als Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Vor- und Nachlast sowie des Volumenstatus im Rahmen der transthorakalen Echokardiographie eingesetzt.

Durch die Verwendung des B- und M-Modus wird die Vena cava inferior im subxiphoidalen Schallfenster unter In- und Expiration dargestellt. Neben einer Beurteilung des absoluten Diameters wird eine relative Veränderung unter entsprechendem Atemmanöver gemessen. Bei physiologischen Verhältnissen bewegt sich der ZVD in einem Bereich von 0 bis 9 mmHg. Wie in der u.a. Abbildung dargestellt kann er abgeschätzt werden. In allen anderen Fällen

von Patienten, die nicht den beiden u.a. Konstellationen entsprechen, kann ein ZVD von 8 mmHg angenommen werden.

Rechtsatrialer Druck (RAP)	Vena cava inferior Diameter	Atemvariabilität
5 mmHg	< 21 mm	> 50%
15 mmHg	>21 mm	< 50%

Tabelle 10: Abschätzung des rechtsatrialen Drucks (RAP) anhand der Vena cava inferior (VCI) und der Atemvariabilität

2.3. Ziele und Hypothesen der CEBPELIN-IVORY Studie

Die TAVI Implantation als minimal-invasive Alternative des operativen Aortenklappenersatzes ist, wie die aktuelle Studienlage demonstriert, nicht mehr nur die Behandlungsoption für inoperable Patienten oder jene mit einem hohen perioperativen Risiko. Vielmehr stellt sie aufgrund der vergleichbar guten langfristigen Ergebnisse auch eine relevante Behandlungsstrategie des Niedrigrisiko-Kollektivs dar. Aufgrund des demographischen Wandels kann von einer zunehmenden Konfrontation der Patienten mit behandlungsbedürftigen Aortenklappenstenosen im klinischen Alltag ausgegangen werden. Wichtig ist neben einer umfangreichen präinterventionellen Diagnostik sowie einer konsekutiv sinnvollen Indikationsstellung der TAVI Prozedur auch eine optimale prä-, peri- und postinterventionelle Betreuung der Patienten. Gerade im Rahmen des perioperativen Managements spielt die Überwachung der zentralen Hämodynamik eine entscheidende Rolle. So kann ein persistierend erhöhter zentraler systolischer Blutdruck Anhalt für eine unzureichende Nachlastsenkung sein. Ein Anstieg des zentralen Augmentationsindex kann hingegen auf eine persistierend erhöhte arterielle Steifigkeit als Ausdruck einer unzureichenden ventrikulären Entlastung hindeuten. Die Erfassung der zentralen Hämodynamik erfolgt bislang ausschließlich invasiv. Neuartige, nicht- invasive Messverfahren wie der Mobil-O-Graph der Firma I.E.M. versprechen eine valide Abbildung der zentralen hämodynamischen Parameter durch eine oszillometrische Erfassung der peripheren Pulscurve. Anhand einer Transferfunktion durch die Anwendung des ARCSolver Algorithmus erfolgt schließlich eine Umrechnung der peripheren Pulscurve in die zentrale Pulscurve. Ein Ziel der CEBPELIN-IVORY Studie war es zu überprüfen, ob das Messverfahren eine ausreichende Genauigkeit bietet (Validierungsstudie) und zu untersuchen inwiefern die Ergebnisse von denen der ursprünglichen Validierungsstudie des Mobil-O-Graph abweichen. Weiterhin sollten die kurzfristigen Veränderung der zentralen

und peripheren Hämodynamik durch Implantation einer TAVI über einen Zeitraum von 2 Stunden erfasst werden.

Folgende konkrete Fragestellungen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

- **Validierungsstudie**

Wie exakt ist die invasive Messung des systolischen sowie diastolischen zentralen Blutdrucks mit Hilfe des Mobil-O-Graph?

Die Messergebnisse der zentralen Hämodynamik mit Hilfe des Mobil-O-Graph werden hierbei mit der direkten invasiven Druckmessung in der Aorta ascendens korreliert. Diese Ergebnisse sollen zudem mit den Validierungsstudien von Weiss et. al und Gotzmann et. al. [8] verglichen werden.

- **Akute prozedurale Veränderungen der Hämodynamik**

Kommt es periinterventionell durch die verschiedenen Behandlungsschritte (Narkoseeinleitung/ Rapid Pacing/ Ende der Narkose) zu nachvollziehbaren Veränderungen der Hämodynamik? Kann bspw. im Rahmen des Rapid Pacing ein akuter Abfall des Blutdrucks nachgewiesen werden? Wie schnell kommt es zu einer Normalisierung des zentralen Blutdrucks nach dem Rapid Pacing?

- **Kurzfristiger Einfluß eines Aortenklappenersatzes mittels TAVI auf die Hämodynamik**

Welchen Einfluß hat der Aortenklappenersatz akut (innerhalb von 150 ± 23 min) auf die zentrale und periphere Hämodynamik?

Gibt es Hinweise auf eine Kreislaufdysregulation durch die akuten Veränderungen der Hämodynamik?

Hierbei soll die Hypothese überprüft werden, ob die akute Reduktion des transaortalen Druckgradienten eine unmittelbar günstige Auswirkung auf die zentrale und periphere Hämodynamik hat. Es ist ebenfalls denkbar, dass durch die chronische Adaptation an veränderte Druckverhältnisse eine akute Entlastung zunächst zu einer Kreislaufdysregulation führt.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

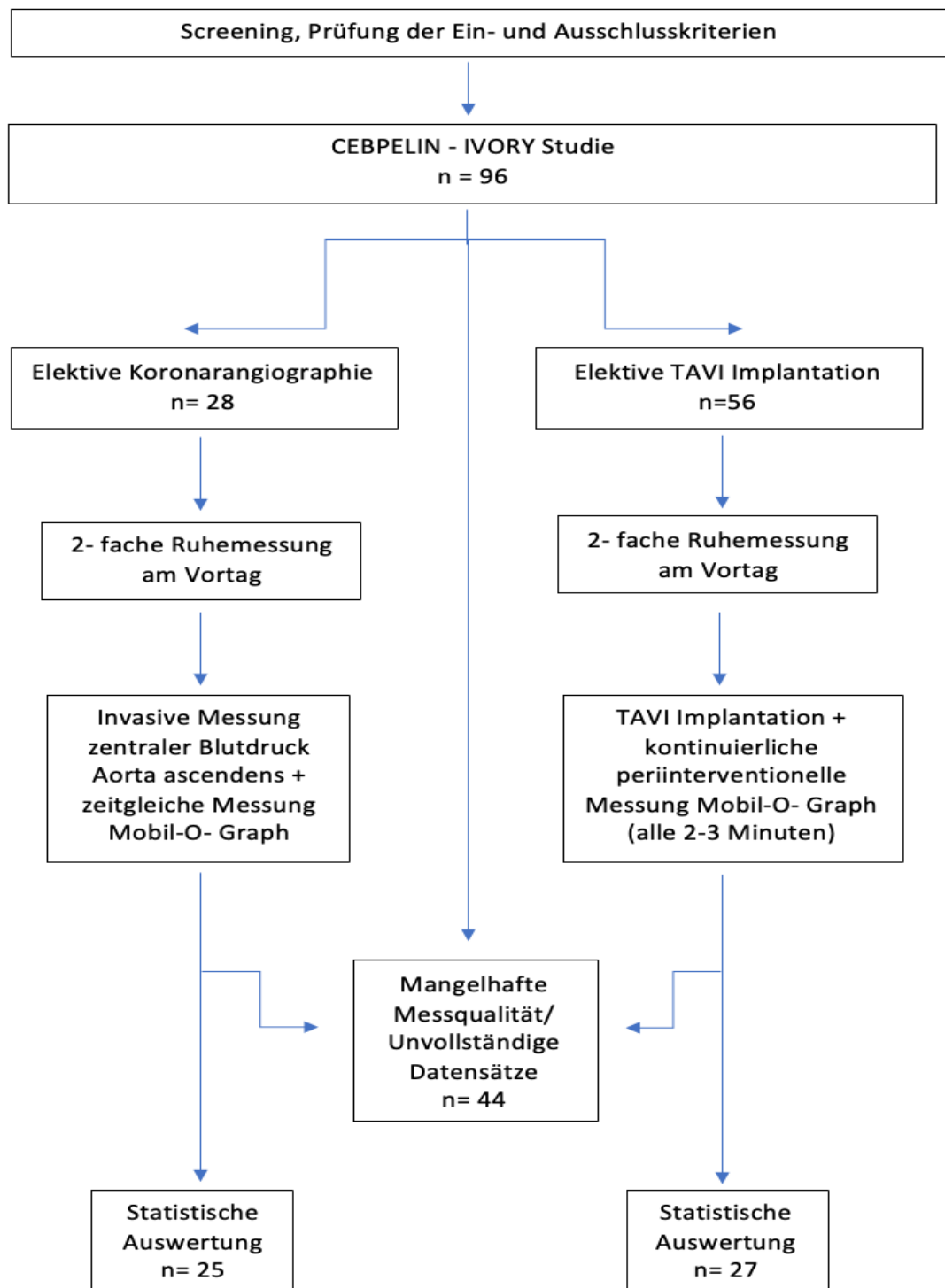


Abbildung 18: Patientenverteilung CEBPELIN-IVORY Studie

Schematische Übersicht des gesamten Studienkollektivs sowie der späteren Unterteilung in das Kollektiv der periinterventionellen Messungen und der Patienten der Validierungsstudie

Für die prospektive CEBPELIN-IVORY Studie wurden zwischen März 2018 und Februar 2020 sämtliche Patienten gescreent, welche zur elektiven TAVI im Herzzentrum der Universitätsklinik Köln stationär aufgenommen wurden (etwa 500 Patienten/Jahr).

3.2. Ethik und Genehmigung

Die Studie (DRKS00011289) wurde von der Ethikkommission (Antragszeichen 16-403) der Universität zu Köln am 03.11.2026 genehmigt und entspricht den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1964 sowie ihrer aktuell gültigen Revision bzw. Fassung aus dem Jahr 2013 (Fortaleza, Brasilien). Alle Teilnehmer wurden vor der Teilnahme an der Studie über die Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

3.3. Interventionsstudie

3.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien der periinterventionellen Messungen

Einschlusskriterien

Für den periinterventionellen Teil der Studie wurden Patienten ausgewählt, welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses älter als 18 Jahre waren. Außerdem musste eine unterschriebene Studienaufklärung im Sinne einer Teilnahmebestätigung vorliegen. Weiterhin musste eine hochgradige Aortenklappenstenose im Rahmen einer stationären Aortenklappenevaluation nachgewiesen sein. Zudem musste ein Beschluss des Heart-Teams vorliegen, in dem eine interventionelle Therapie des vorliegenden Aortenklappenvitium empfohlen wurde. Der Eingriff musste elektiv erfolgen und die Patienten mussten sich zum Zeitpunkt der durchgeführten Messungen in einem kardiopulmonal stabilen Zustand befinden. Der Zugangsweg für die geplante Intervention war hierfür nicht relevant.

Ausschlusskriterien

Vor Studieneinschluss wurde eine beidseitige Blutdruckmessung am Oberarm durchgeführt, um Stenosen im Bereich der großen armversorgenden Gefäße zu detektieren. Ein ΔP von ≥ 10 mmHg im Bereich der Oberarmarterien gilt als Indikator für das Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankung insbesondere einer Subclavia Stenose. Bei einem ΔP von ≥ 15 mmHg kann außerdem ein signifikantes Risiko für eine manifeste koronare Herzerkrankung angenommen werden [65]. Daher wurde ein systolisches oder

diastolisches $\Delta P \geq 10$ mmHg als Ausschlusskriterium der CEBPELIN-IVORY Studie festgelegt.

3.3.2. Studienablauf der Interventionsstudie

Sofern durch die Patienten die festgelegten Einschlusskriterien erfüllt wurden und eine entsprechende Blutdruckdifferenz der Oberarme ausgeschlossen werden konnte, erfolgte zunächst eine umfangreiche Studienaufklärung. Sobald die Zustimmung über den Studieneinschluss vorlag, wurden die notwendigen Patientencharakteristika zur Durchführung einer Pulswellenkonturanalyse mittels Mobil-O-Graph ermittelt. Um eine entsprechende Messreihe vorzubereiten, mussten zunächst Körpergröße, Körpergewicht, Raucherstatus, Geburtsdatum sowie der Vor- und Nachname des Patienten erfasst werden.

Vor jeder geplanten Messung wurden die vom Hersteller gelieferten Akkus vollständig aufgeladen. Nach Einschalten des Mobil-O-Graph wurde auf die Anzeige des Monitordisplays geachtet. Hier sollten möglicherweise vorliegende Fehlermeldungen detektiert werden. Ertönte ein akustisches Signal mit einer Fehlermeldung E004 auf dem Display, so war das Gerät aus Sicherheitsgründen blockiert und sollte laut Herstellerinformationen umgehend an den Fachhändler oder direkt an I.E.M. zur Reparatur gesendet werden.

Präsentierte sich der Mobil-O-Graph technisch fehlerfrei, so musste vor der Durchführung einer neuen Messung zunächst der Speicher des Geräts vollständig gelöscht werden. Das Leeren des Speichers war entweder durch eine Verwendung der Auswertesoftware der Firma I.E.M. (HSE-Monitor) möglich oder konnte manuell durchgeführt werden.

Als nächstes wurde die Uhrzeit und das Datum auf dem Mobil-O-Graph aktualisiert. Dies erfolgte ebenfalls über die Hersteller Software oder manuell. Um eine korrekte Zuordnung der Messwerte zu gewährleisten, wurde eine Patienten-ID mit den o.a. Patientendaten erstellt und auf das Gerät übertragen.

Nachdem der Mobil-O-Graph nun für die geplanten Messungen vorbereitet war, folgte als nächstes die Anlage des Monitors, bevor die Messungen schließlich begonnen werden konnten. Dem Patienten wurde hierzu zunächst eine Gerätetasche mittels Hüft- oder Schultergurt ausgehändigt. Anschließend wurde dem Patienten die Messmanschette angelegt. Der korrekte Sitz dieser war für eine einwandfreie Messung essentiell. Hierzu sollte die Messmanschette vorzugsweise auf dem nackten Oberarm angelegt werden.

Folgende Dinge waren für eine korrekte Durchführung der Messungen zu beachten:

1. Der Monitor durfte zum Messzeitpunkt an kein anderes externes Gerät angeschlossen sein.
2. Der Messschlauch durfte nicht geknickt werden. Der Schlauchanschluss musste hierzu nach oben gerichtet sein. Der Druckschlauch sollte eine freie Bewegung des Oberarms gewährleisten.
3. Das Arteriensymbol sollte unbedingt oberhalb der Arteria brachialis liegen. Der Metallbügel fand sich bei korrekter Anlage der Messmanschette auf der Außenseite des Oberarms.
4. Die Stoffflasche der Manschette musste die Haut unterhalb des Metallbügels bedecken.
5. Der untere Rand der Messmanschette sollte 2 cm oberhalb der Ellenbeuge liegen.
6. Die Messmanschette sollte eng am Patientenarm angelegt werden.
7. Die Messmanschette sollte an die Oberarmgröße bzw. den Oberarmumfang der Patienten angepasst werden um reproduzierbare Messwerte zu gewährleisten (14-20 cm XS, 20-24 cm S, 24-32 cm M, 32-38 cm L, 38-55 cm XL).
8. Der Druckschlauch musste hörbar in dem Ambulatory Blood Pressure (ABD)-Monitor einrasten. Beim Lösen musste der äußere Metallring des Steckers zurückgezogen werden.
9. Der Monitor musste ordnungsgemäß angelegt worden sein.

Nachdem all diese Vorbereitungen getroffen wurden, konnte der Monitor in Betrieb genommen werden. Nach der ersten Messung erfolgte durch ein Beobachten des Monitors eine Kontrolle, ob das System regelrecht arbeitete. Beim Auftreten von Fehlern wurde der gesamte Ablauf wiederholt, um einen regelrechten Ablauf der geplanten Messungen zu gewährleisten.

Am Vortag der geplanten TAVI Prozedur wurden die Patienten auf ihrem Behandlungszimmer aufgesucht. Nach 5-minütiger Ruhephase erfolgte nun eine zweimalige Messung der Pulswelle durch den vorbereiteten Mobil-O-Graph. Schließlich wurden die Messungen mit Hilfe der Auslesesoftware auf den Studienrechner übertragen, die Daten gelöscht und das Gerät für die periinterventionellen Messungen am Folgetag vorbereitet.

Am Tag der TAVI Implantation wurden die Patienten vor einem Einschleusen in den OP-Bereich oder in der Einleitung des OP-Bereichs aufgesucht und die passende Messmanschette inklusive ABD-Monitor angelegt. Nachdem eine erste Messung erfolgreich stattfand, wurde das System, um eine Störung der periinterventionellen Abläufe zu vermeiden, nicht mehr in seiner Position verändert. Während der TAVI Prozedur erfolgten nun über das zuvor etablierte Messprotokoll des Mobil-O-Graph kontinuierliche zwei- bis dreiminütige Pulswellenkonturanalysen. Nach der TAVI Prozedur wurde auf der Überwachungsstation oder Intensivstation das Messgerät entsprechend der Herstellerinformationen entfernt.

Die jeweiligen echokardiographischen prä- und postinterventionellen Messungen wurden den Routineuntersuchungen während der stationären Behandlung am Herzzentrum der Universitätsklinik in Köln entnommen. Aus den jeweiligen Entlassungsbriefen wurden die Dauermedikation sowie die Vorerkrankungen der Patienten übernommen. Die perioperativen Kumulativdosen der Analgetika, Sedativa und Katecholamindosen als auch der Zeitpunkt des Rapid Pacing bzw. der Klappenfreisetzung wurden den Narkoseprotokollen der anästhesiologischen Kollegen entnommen.

Sämtliche Daten wurden in einer Excel Tabelle erfasst und entsprechend der verschiedenen Parameter zu den folgenden Messzeitpunkte aufgelistet:

BL: Ruhemessungen am Vortag

t0: Vor Beginn Sedierung

t1: Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing

t2: Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing

t3: Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing

t4: Messung 45 Minuten nach Rapid Pacing bis Extubation/ Ende Sedierung

t5: Messung nach Extubation/ Ende Sedierung

Übersicht der erfassten Parameter

- Patientencharakteristika: Patienten ID, Vorname und Nachname, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Körperoberfläche, Body-Mass-Index, Rauchstatus, Messdatum, Qualität
- Prothesenart und Größe

- Echokardiographische Parameter prä- und postinterventionell:
 Klappenöffnungsfläche, maximaler transvalvulärer Druckgradient, mittlerer transvalvulärer Druckgradient, maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit, Paravalvuläre Leckage, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Relevante Begleitvitien, Konzentrische Hypertrophie, Diastolische Dysfunktion, Pulmonale Hypertonie
- Antihypertensiva mit jeweiliger Dosierung nach DDD
- Vorerkrankungen (Chronische Niereninsuffizienz, koronare Herzerkrankung)
- Messparameter des Mobil-O-Graph: Systolischer peripherer Blutdruck, diastolischer peripherer Blutdruck, mittlerer arterieller Blutdruck, Pulsdruck, Herzfrequenz, systolischer zentraler Blutdruck, diastolischer zentraler Blutdruck, zentraler Pulsdruck, Pulsdruckamplifikation, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen, peripherer Widerstand, Cardiac Index, Augmentationsdruck, Augmentationsindex, Reflexionskoeffizient, Pulswellengeschwindigkeit
- Art des Narkoseverfahrens
- Relevante Untersuchungszeitpunkte: Beginn der Narkose, Anlage der Messmanschette, Zeitpunkt des Rapid Pacing, Ende der Narkose
- Kumulativdosis von Medikamenten: Propofol, Remifenatil und Noradrenalin

Postinterventionelle Überwachung

Die postinterventionelle Überwachung der Patienten nach Aortenklappenersatz fand auf einer Intensivstation (kardiologisch, kardiochirurgisch) oder kardiologischen Überwachungsstation der Universitätsklinik zu Köln für insgesamt 48 Stunden statt. Unsere Patienten wurden während dieses Überwachungszeitraums einem kontinuierlichen Monitoring zugeführt. Dieses Monitoring beinhaltete neben einer kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung über eine Messsonde in der Arteria radialis auch eine Überwachung der Respiration u.a. mittels SpO₂-Messung, regelmäßigen arteriellen Blutgasanalysen (BGA), Erfassung der Atemfrequenz und klinischer Auskultationen. Eine besondere Bedeutung kommt der kontinuierlichen Überwachung des Herzrhythmus nach Aortenklappenimplantation zu. Eine teilweise progrediente AV-Blockierung mit der Maximalvariante eines AV-Block III soll hierdurch rechtzeitig erkannt werden, um eine entsprechende Versorgung mit einem Schrittmachersystem sicherstellen zu können. Neben diesen Vitalwerten finden regelmäßige bettseitige echokardiographische Verlaufskontrollen statt. Diese Kontrollen dienen neben einer frühzeitigen Erkennung von Perikardergüssen bzw. Tamponaden einer Beurteilung der Prothesenfunktion. Bei klinischer Verschlechterung kann frühzeitig eine relevante paravalvuläre Leckage detektiert werden. Weiterhin erfolgen

regelmäßige laborchemische Verlaufskontrollen. Ergibt sich im Rahmen der 48-stündigen Überwachung keine Indikation für ihre Fortführung, so werden der arterielle Katheter, der zentrale Venenkatheter (ZVK) sowie die jugular einliegende Schleuse entfernt und der Patient auf die Normalstation verlegt.

3.4. Validierungsstudie

Im Rahmen der CEBPELIN-IVORY Studie wurde eine hausinterne Validierung für den Mobil-O-Graph durchgeführt. Für die Validierungsstudie wurde ergänzend das Kollektiv der elektiv koronarangiographierten Patienten untersucht (etwa 2500 Koronarangiographien pro/Jahr). Insgesamt wurden 29 Patienten in die Validierungsstudie eingeschlossen.

3.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Für die Validierungsstudie wurden Patienten ausgewählt, welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses älter als 18 Jahre waren. Außerdem musste eine unterschriebene Studienaufklärung im Sinne einer Teilnahmebestätigung vorliegen. Die Patienten mussten für eine elektive Koronarangiographie am Herzzentrum der Universitätsklinik in Köln vorgesehen sein, damit im Rahmen der Routinediagnostik eine aortale Druckmessung stattfinden konnte. Die Patienten mussten sich zum Zeitpunkt der durchgeführten Messungen in einem kardiopulmonal stabilen Zustand befinden.

Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien der Validierungsstudie unterscheiden sich nicht von denen der periinterventionellen Messungen

3.4.2 Studienablauf der Validierungsstudie

Eine Vorbereitung des Mobil-O-Graph erfolgt wie unter 4.1.2. ausführlich beschrieben. Anschließend wird die Messmanschette des Mobil-O-Graph am linken Arm platziert, da die rechte Arteria radialis als Standardzugangsweg für die Koronarangiographie genutzt wurde. Die Herzkatheteruntersuchung wurde für die Dauer der zwei unmittelbar hintereinander gestarteten Einzelmessungen pausiert. Der von der Katheterspitze abgeleitete Druck der Aorta ascendens wurde parallel über das Programm METEK HKWIN ausgewertet. Hierzu wurde ein während der nicht-invasiven Messungen durchgeführter Blutdruckmessstreifen analysiert. Die Aufzeichnungsdauer dieses Messstreifens beträgt 30-60 Sekunden. Nun

wurden die Messwerte gemittelt, um die physiologischen Schwankungen bei Inspiration und Expiration auszugleichen. Während der Datenakquise kam es zu keiner Manipulation am Patienten.

Diese gemittelten Katheter-Messwerte wurden nun mit den nicht-invasiven Blutdruckwerten verglichen. Die mittels Mobil-O-Graph bestimmten Werte wurden in sieben verschiedene Qualitätsstufen unterteilt, wobei nach einer ersten Zwischenauswertung beschlossen wurde, dass Werte der Qualitätsstufe ≥ 6 nicht in die Validierung einfließen.

Gemessene Parameter

Im Rahmen der Validierungsstudie wurden die Ergebnisse auf eine höhere Messgenauigkeit im Hinblick auf die Anwendung einer alternativen Kalibrierung des Mobil-O-Graph (MAD-C2 Kalibrierung) untersucht. Im Folgenden werden die Ergebnisse daher jeweils mit und ohne Anwendung dieser Kalibrierung angegeben. Die Firma I.E.M. beschreibt in der Bedienungsanleitung des Mobil-O-Graph, dass es wissenschaftliche Belege dafür geben würde, dass die Verwendung der MAD-C2-Kalibrierung bzgl. prädiktiver Parameter, insbesondere der Mortalität von Patienten mit vermuteter linksventrikulärer Hypertrophie dem bisherigen Algorithmus signifikant überlegen sei. Daher wurde ein möglicher Nutzen der Anwendung der MAD-C2-Kalibrierung auch im Validierungskollektiv der CEBPELIN-IVORY Studie untersucht.

Der kontinuierlich invasiv, über das Katheter System gemessene Blutdruck, wurde zunächst in Form einer Kurve abgebildet. Für die spätere statistische Auswertung wurden hieraus die Mediane und Mittelwerte der systolischen und diastolischen Katheter Blutdruckwerte (KBP) bestimmt. Anschließend wurde die Differenz der Mediane sowie der Mittelwerte des KBP zum systolischen und diastolischen Manschetten Blutdruck (MBP) errechnet. Daraufhin wurden weiterhin die Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen gebildet und tabellarisch dargestellt.

Beispiel:

Differenz (Systolischer Manschetten Blutdruck 1 (ohne MAD-C2-Kalibrierung) – Median des systolischen Katheter Blutdruck) = Differenz (MBP_{sys} 1 – Median KBP_{sys})

Messqualität und Selektion der Ergebnisse

Qualitätsstufe	Anzahl der berücksichtigten Messungen	Qualitäten der Einzelmessungen	Mittelwert ja/nein
1	2	sehr gut	ja
2	2	sehr gut und gut	ja
3	1	sehr gut	nein
4	2	gut	ja
5	1	gut	nein
6	1	mangelhaft	nein
7	2	mangelhaft	ja

Tabelle 11: Einteilung der verschiedenen Messqualitäten

3.5 Mobil-O-Graph der Firma I.E.M.

Der Mobil-O-Graph der Firma I.E.M. gehört zur Gruppe der automatischen oszillierenden Blutdruckmessgeräte. Mit Hilfe des ARCSolver Algorithmus kann die via Oberarm-Manschette gemessene periphere Pulswelle durch eine Transferfunktion in eine zentrale Aortenpulswelle umgerechnet werden. Durch mehrere Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung des ARCSolver Algorithmus eine zuverlässige und genaue Bestimmung der zentralen hämodynamischen Parameter möglich ist [48, 49, 59, 60, 61, 62, 63]. Mittlerweile gibt es auch verschiedene Studien, die eine ausreichende Messgenauigkeit des Mobil-O-Graphen für den peripheren systolischen und diastolischen Blutdruck [57, 58] nachweisen konnten.

Studienname	Anzahl der Teilnehmer	Veröffentlichung	Studieninhalt
Wassertheurer S. et al. "A new Oscillometric method for pulse wave analysis"	302	2010	"Die ARCSolver- Methode (oscillometrisch, Manschette) lieferte für aSBP und Aix Werte, die mit dem etablierten System (SphygmoCor) übereinstimmen; Reproduzierbarkeit vergleichbar." Validierung gegenüber Tonometrie
Weber T. et al. "Validation of a brachial cuff- based method for estimating central systolic blood pressure"	141	2011	"Mittelwertdifferenz zwischen ARC-Solver (oscillometrisch) und tonometrischer Transfer- Funktion für cSBP: - 0,5 mmHg (SD 4,7)- geeignet zur realistischen Schätzung von cSBP." Validierung der Messungen des zentralen Blutdrucks/ Invasiv vs. ARCSolver Algorithmus
Hametner B. et al. "Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra- aortic catheter measurements"	120	2013	"aPWV aus Manschetten Oscillometrie (ARCSolver) zeigte eine signifikante lineare Korrelation mit intra-aortischen Kathetermessungen ($r \approx 0,81$); mittlere Differenz $0,43 \pm 1,24$ m/s- akzeptable Genauigkeit gegenüber invasivem Maßstab." Validierung der Messungen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit/ Invasiv vs. ARCSolver Algorithmus

Luzardo L. et al. "24- h ambulatory recording of aortic PWV and central systolic augmentation: feasibility study"	83	2012	"Brachiale Oscillometrie (Mobil-O-Graph mit ARC-Solver) lieferte ähnliche Werte für cSP und systolische Augmentation verglichen mit SphygmoCor; oPWV wurde tendenziell unterschätzt, aber zentrale Hämodynamik erscheint machbar" Vergleich Tonometrie SphygmoCor vs. Mobil-O-Graph mit ARC-Solver in 24 Stunden Messung
Feistritzer H-J. et al. "Comparison of an Oscillometric Method with Cardiac Magnetic Resonance for the Analysis of Aortic PWV"	40	2015	"Starke Korrelation zwischen PWV-osc (Manschette/ARCSolver) und PWV_CMV (r= 0,859); mittlere Differenz 0,57 m/s-akzeptable Übereinstimmung mit CMV-Transit- Time- Methode" Vergleich der Bestimmung der PWV mit Mobil-O-Graph/ ARC-Solver vs. CMV
Schwartz J.E. et al. "Pulse wave velocities derived from cuff ambulatory pulse wave analysis- Effects of age and systolic blood pressure"	234	2019	oPWV (Mobil-O-Graph/ ARC Solver) wird nahezu vollständig durch Alter und brachiale systolische BP erklärt; Beziehung zu cfPWV rührt primär von gemeinsamen Assoziationen mit Alter/ SBP- weist auf Einschränkungen bei Interpretation der oPWV als unabhängige Messgröße hin.

Tabelle 12: Aktuelle Studien zur Validierung des ARCSolver Algorithmus des Mobil-O-Graph [99-104]

Eine systolische Messspannweite von 60 bis 290 mmHg sowie eine diastolische Aufzeichnungsfunktion im Bereich von 30 bis 195 mmHg ist möglich. Die Genauigkeit der peripheren Blutdruckmessung wird mit +/- 3 mmHg vom Hersteller angegeben. Die Druckspannweite beträgt 0 bis 300 mmHg. Außerdem können Herzfrequenzen in einem Spektrum von 30 bis 240 Schlägen/Minute erfasst werden. Weitere Parameter, die mithilfe des Mobil-O-Graph erfasst werden können, sind der Cardiac Index, der Reflexionskoeffizient, die Pulswellengeschwindigkeit, der Augmentationsdruck sowie -index, der Pulsdruck, der periphere Gefäßwiderstand, der zentrale Blutdruck und schließlich auch die Pulsamplifikation. Das Messintervall kann von 1-mal/Stunde bis zu 30-mal/Stunde variiert werden. Eine Auswertungsübersicht der Daten ist im Programm HMS-Manager einsehbar. Vorerkrankungen wie bspw. eine Adipositas oder ein Diabetes mellitus können einen direkten Einfluss auf die Messung der zentralen Hämodynamik mittels Mobil-O-Graph haben [105].

3.6. Invasive hämodynamische Messverfahren im Rahmen der Validierung

Die invasive Messung des zentralen Blutdrucks stellt den Goldstandard in der Erfassung des Blutdrucks in der Aorta ascendens dar. Sie bietet eine direkte und präzise Methode zur Darstellung der Pulsdruckkurve und ermöglicht die exakte Erfassung des zentralen systolischen sowie diastolischen Blutdrucks, der Pulswellengeschwindigkeit sowie des Augmentationsdrucks. Dieses Verfahren kommt hauptsächlich zum Einsatz im Rahmen von interventionell kardiologischer Diagnostik oder kardiovaskulärer Forschung.

3.6.1. Technische Durchführung der invasiven Messung

Zunächst erfolgt die Punktion einer peripheren Arterie mit konsekutiver Anlage einer arteriellen Schleuse. In der Regel wird die A. radialis oder A. femoralis punktiert. Alternativ ist auch ein Zugangsweg über die A. brachialis möglich. Nun wird ein dünner, flexibler Druckkatheter (z.B. Flüssigkeitsgefüllter Katheter oder ein Mikromanometer Katheter) über die Schleuse in die Aorta ascendens bis vor die Aortenklappe vorgeschoben.

3.6.2. Messprinzip der invasiven Messung

Der Mikrokatheter misst kontinuierlich den systolischen und diastolischen Blutdruck mit einer Abtastrate von bis zu 1000 Hertz (Hz). Dämpfungseffekte und Artefakte, die bei einer nicht-invasiven Messung auftreten können, werden durch die invasive Messmethode eliminiert. Die somit erfasste aortale Druckkurve besteht charakteristischerweise aus fünf verschiedenen Phasen.

- Upstroke: Anstieg der systolischen Welle – Entsteht durch Kontraktion des linken Ventrikels
- Primäre systolische Spitze (P1) – Primärwelle
- Reflexionsbedingte Augmentation (P2) – Reflexionswelle
- Dikrotische Kerbe (Incisura) - Schluss der Aortenklappe
- Diastolische Phase - Abfall des Drucks bis zur nächsten systolischen Kontraktion

3.7 Transthorakale Echokardiographie

Der für die transthorakale Echokardiographie verwendete Schallkopf muss besondere Anforderungen erfüllen. Unter anderem muss er dem eingeschränkten Schallfenster im Bereich der Interkostalräume gerecht werden. Daher wird ein Sektorschallkopf verwendet. Er besitzt eine kleine Ankopplungsfläche und ermöglicht durch die „Phased Array“-Schaltung der piezoelektrischen Elemente Bildinformationen über Gewebestrukturen zu erhalten, die beispielsweise im 45° Winkel zur Schallkopfoberfläche liegen. Durch die getaktete Ansteuerung der verschiedenen Schallproduzenten und das somit gezielt verzögerte Entstehen der einzelnen Schallwellen ist eine Darstellung und Optionalität der verschiedenen Winkel möglich.

CW(Continuous-wave)-Doppler

Zur Bestimmung der maximalen Flussbeschleunigung im Bereich der Aortenklappe kommt der CW-Doppler zum Einsatz. Dieser wird in einem entsprechenden Winkel von $< 60^\circ$, zur Vermeidung eines Winkelfehlers im apikalen 4-Kammer-Blick am Punkt der maximalen Turbulenz angelegt.

PW(Pulsed-wave)-Doppler

Der PW-Doppler wird in der Echokardiographie verwendet um die Flussbeschleunigung an einer bestimmten Stelle abzuleiten, beispielsweise im Bereich des Ausflusstrakts. Der Cursor wird entsprechend im Bild an der gewünschten Stelle der Messung platziert. Beim PW Doppler kommt nur ein einzelner Piezo-Kristall zum Einsatz, der zeitgleich Sender- und Empfängerfunktion übernimmt.

3.8 Statistische Methoden

Test auf Normalverteilung

Shapiro-Wilk-Test

Der Shapiro-Wilk-Test ist ein statistisches Mittel, welches die Hypothese der Normalverteilung in einer Grundgesamtheit von Stichproben untersucht. Hierzu wird angenommen, dass die Nullhypothese H_0 vorliegt. Als Alternativhypothese gilt die H_1 , welche annimmt, dass keine Normalverteilung vorliegt. Üblicherweise wird eine

Nullhypothese H_0 aufgestellt, welche annimmt, dass eine Normalverteilung vorliegt bei einem Signifikanzniveau, das üblicherweise ein $\alpha = 5\%$ voraussetzt. Wenn der Wert, der getesteten Parameter W größer ist als der kritische Wert, so kann angenommen werden, dass die Nullhypothese nicht abgelehnt wird und somit eine Normalverteilung vorliegt. Der Shapiro-Wilk-Test zeigt sich bei kleinen Stichproben mit kleiner 50 Probanden statistisch überlegen im Vergleich zu anderen Tests zur Überprüfung der Normalverteilung wie dem Chi-Quadrat oder Kolmogorow-Smirnow-Test.

Kolmogorow-Smirnow-Test

Der Kolmogorow-Smirnow-Test wird verwendet um die Gleichheit zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen zu überprüfen. Hierbei spielt vor allem die größte Einzelwertabweichung zur Beurteilung einer Normalverteilung eine Rolle. Sollten Extremwerte hierbei statistische Grenzen überschreiten, so kommt es zu einem Absinken des P-Wertes unter 0,05 wodurch angenommen werden kann, dass keine Normalverteilung in der vorliegenden Stichprobe vorliegt. Der Kolmogorow-Smirnow-Test hat in der Regel eine geringere statistische Power als der Shapiro-Wilk-Test.

Gepaarter T-Test

Der gepaarte T-Test ist ein einfaches statistisches Mittel, das Anwendung findet, sofern exakt zwei Messungen vorliegen, die voneinander abhängig sind. Diese Abhängigkeit ist definiert, wenn ein und derselbe Patient bzw. Proband an verschiedenen Zeitpunkten untersucht wird. Er kann jedoch auch eingesetzt werden, wenn Patienten gematcht wurden und somit gleiche Eigenschaften in Hinblick auf z.B. Größe, Gewicht, Alter oder Geschlecht aufweisen. Zur Anwendung des T-Test wird zunächst eine abhängige Variable definiert, in unserer Studie bspw. der zentralsystolische Blutdruck. Weiterhin betrachten wir eine unabhängige Variable, die den Messzeitpunkt darstellen kann, beispielsweise Messzeitpunkte T_0 - T_5 . Mit dem T-Test kann nun überprüft werden, ob sich signifikante Unterschiede des zentralen Blutdrucks zu den jeweiligen Messzeitpunkten im periinterventionellen Verlauf zeigen.

ANOVA-Analyse

Die ANOVA-Analyse oder auch Varianz-Analyse ist ein statistisches Mittel zur Überprüfung statistisch signifikanter Unterschiede der Mittelwerte verschiedener Gruppen. Die Unterscheidung zum oben beschriebenen T-Test ist somit, dass mehr als zwei Gruppen gleichzeitig untersucht werden können. Häufig schließen sich an die ANOVA-Analyse

weiterführende Analyseverfahren an, welche als Post-Hoc-Tests bezeichnet werden. Somit kann gegenüber dem T-Test untersucht werden, inwieweit sich mehrere Faktoren zeitgleich auf die zu untersuchende abhängige Variable auswirken.

Bonferroni-Korrektur

Die Bonferroni-Korrektur ist ein statistisches Mittel um einer alpha-Fehler-Kumulierung entgegen zu treten. Kommt es zu einer Ablehnung der Nullhypothese im Rahmen eines Hypothesentests, so ist die Signifikanz unterhalb des vorher bestimmten alpha-Niveaus. Dieses alpha-Niveau stellt einen Kompromiss dar welcher bewirken soll, dass es nicht zu schnell zu einer statistischen Signifikanz kommt und Studienergebnisse valide angewendet werden können. Die Bonferroni-Korrektur nimmt an, dass mindestens ein Fehler der ersten Art begangen wird. Es ist somit ein Verfahren, welches angewendet wird, um im Rahmen von T-Test-Analysen oder Multivarianz-Analysen wie der ANOVA-Analyse die Nullhypothese nicht abzulehnen, wenn sie tatsächlich falsch ist.

Mauchly-Test

Zur Überprüfung der Varianzhomogenität der Differenzen zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten wurde der Mauchly-Test auf Sphärizität durchgeführt. Der Test prüft die Annahme der Sphärizität, also ob die Varianzen der Differenzen zwischen allen möglichen Messzeitpunkten gleich sind. Ein nicht signifikanter p-Wert ($p > 0,05$) weist daraufhin, dass die Annahme der Sphärizität nicht erfüllt ist und somit die Ergebnisse der ANOVA unverzerrt interpretiert werden können. Bei einem signifikanten Ergebnis ($p \leq 0,05$) ist die Annahme verletzt. In diesem Fall wurden Korrekturen der Freiheitsgrade nach Greenhouse Geisser angewendet, um die Verzerrung der F-Statistik zu korrigieren.

Greenhouse-Geisser Korrektur

Bei der Varianzanalyse mit Messwiederholung wurde die Annahme der Sphärizität mithilfe des Mauchly-Tests überprüft. Im Falle einer signifikanten Verletzung dieser Annahme ($p \leq 0,05$) erfolgte eine Anpassung der Freiheitsgrade nach Greenhouse Geisser. Diese Korrektur kompensiert die Verletzung der Sphärizität, indem die Freiheitsgrade der F-Tests auf Grundlage des sogenannten Epsilon-Koeffizienten (ϵ) angepasst werden. Der Epsilon-Wert liegt zwischen 0 und 1 und beschreibt das Ausmaß, in dem die Sphärizität verletzt ist:

$\epsilon = 1$: Sphärizität vollständig erfüllt

$\epsilon < 1$: Verletzung der Sphärizität (je kleiner ϵ desto stärker die Abweichung)

Die korrigierten Freiheitsgrade führen zu einer konservativeren Testung, wodurch das Risiko eines Typ-I-Fehlers reduziert wird. Alternativ kann bei starker Verletzung auch die Huynh-Feldt-Korrektur verwendet werden, die bei höheren ε -Werten weniger konservativ ist.

Periinterventionelle Messungen:

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik zur Beschreibung des Studienkollektivs angefertigt. Anschließend wurde die Normalverteilung unserer Datensätze mittels Shapiro-Wilk und Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Nach Überprüfung einer Normalverteilung erfolgte zunächst ein Vergleich der periinterventionellen Messungen durch einen gepaarten T-Test. Zunächst wurden Messungen mit einer sehr guten bis guten Messqualität zu den verschiedenen Messzeitpunkten (BL bis t5) identifiziert und ausgewertet.

Da sich aus diesen Daten kein ausreichender Anhalt für die erwarteten signifikanten Änderungen der hämodynamischen Parameter durch die Implantation ergab, wurde ein anderer Ansatz für die Analyse gewählt. Dieses Mal wurden alle Messungen bis zu einer Qualität von 5 berücksichtigt. Diese Messqualität wird vom Hersteller als ausreichend gut angesehen um eine Pulswellenanalyse zu simulieren. Die Messwerte der o.a. Intervalle wurden gemittelt und es erfolgte ein Vergleich der Mittelwerte durch einen gepaarten T-Test. Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% entsprechend einem $p < 0,05$ angenommen. Außerdem wurden ANOVA-Analysen der Zeiträume BL- t5 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1. Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

Nach entsprechendem Screening sowie Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten schließlich 96 Patienten in die CEBPELIN-IVORY Studie eingeschlossen werden. Insgesamt nahmen an der Studie 36 weibliche (37,5%) und 60 männliche (62,5 %) Probanden teil. Der durchschnittliche BMI (Body-Mass-Index) lag bei 27,5 (SD 5,4 kg/m²) kg/m². Der Mittelwert der Körpergröße betrug 170 cm (SD 8,1 cm), während er für das Gewicht 79,7 kg betrug (SD 16,9 kg). Weiterhin waren 5 der 87 Patienten (5,7 %) Raucher. Das durchschnittliche Alter betrug zum Zeitpunkt der Messungen 79,2 Jahre (SD 9,9 Jahre).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Alter	39,0	96	79,2	9,9
Gewicht (kg)	48,0	126	79,7	16,9
Größe (cm)	154,0	191	170,0	8,1
BMI (kg/m ²)	16,4	45,7	27,5	5,4

Tabelle 13: Deskriptive Statistik des gesamten Studienkollektivs der CEBPELI-IVORY Studie

4.1.2. Deskriptive Statistik der Validierungsstudie

In die hausinterne Validierungsstudie des Mobil-O-Graph wurden insgesamt 28 Patienten eingeschlossen. Die Validierungsgruppe teilte sich in 7 weibliche (25%) und 21 (75%) männliche Teilnehmer auf. Der durchschnittliche BMI lag bei 27,6 kg/m² (SD 5,7 kg/m²). Der Mittelwert der Körpergröße in der Validierungspopulation betrug 172 cm (SD 6,8 cm) und der Mittelwerte des Körpergewichts lag bei 84 kg (SD 20,1 kg). Die Teilnehmer waren im Durchschnitt 68,3 Jahre alt (SD 12,8 Jahre).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Alter	39	86	68,3	12,8
Gewicht (kg)	58	126	84,0	20,1
Größe (cm)	157	183	172,0	6,8
BMI (kg/m ²)	20,8	39,8	27,6	5,7

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Validierungsstudie

4.1.3. Deskriptive Statistik der Interventionsstudie

Periinterventionell wurden 56 Patienten untersucht. 23 der Probanden waren Frauen (41,1%) und 33 Männer (58,9%) . Der durchschnittliche BMI (Body-Mass-Index) lag bei 26,6 (SD 3,9 kg/m²) kg/m². Die mittlere Körpergröße der Patienten war 168,9 cm (SD 8,1 cm), während das durchschnittliche Gewicht 76,3 kg betrug (SD 13,2 kg). Nur einer der 56 Patienten war aktiver Raucher (1,8 %). Im Durchschnitt waren die Patienten 83,5 Jahre alt (SD 5,2 Jahre).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Alter	73	96	83,5	5,2
Gewicht (kg)	48	110	76,3	13,2
Größe (cm)	155	191	168,9	8,1
BMI (kg/m ²)	16,4	36,8	26,6	3,9

Tabelle 15: Deskriptive Statistik des periinterventionellen Patientenkollektivs

4.2 Ergebnisse der Validierungsstudie

Bei der Auswertung der Validierungsdaten konnte festgestellt werden, dass sowohl bei der Betrachtung der systolischen als auch diastolischen Blutdruckwerte der ursprüngliche Algorithmus ohne Anwendung der MAD-C2-Kalibrierung überlegen ist. So wird die Systole um 6,5 mmHg unterschätzt und die Diastole um 12,6 mmHg überschätzt. Für den MAD-C2 hingegen ergibt sich eine Überschätzung der Systole um 11,6 mmHg und der Diastole um 12,9 mmHg. Entsprechend wurde die MAD-C2-Kalibrierung für die folgenden periinterventionellen Messungen nicht angewendet.

	Differenz Median sys 1	Differenz Median dia 1	Differenz Median 2 sys	Differenz Median dia 2	Differenz Mittelwert sys 1	Differenz Mittelwert dia 1	Differenz Mittelwert sys 2	Differenz Mittelwert dia 2
Mittelwert	8,5	-13,7	-11,5	-14,3	7,9	-14,5	-12,1	-15,1
SD	13,5	9,2	13,6	9,4	13,5	9,4	13,3	9,7

Tabelle 16: Ergebnisse der Validierungsstudie unter Berücksichtigung aller Messqualitäten (n=28)

	Differenz Median sys 1	Differenz Median dia 1	Differenz Median 2 sys	Differenz Median dia 2	Differenz Mittelwert sys 1	Differenz Mittelwert dia 1	Differenz Mittelwert sys 2	Differenz Mittelwert dia 2
Mittelwert	6,5	-12,6	-11,6	-12,9	6,1	-13,3	-12,1	-13,7
SD	13,0	8,9	14,3	8,9	13,0	9,2	14,0	9,2

Tabelle 17: Ergebnisse der Validierungsstudie ohne Messqualität 6 und 7 (n=25)

Variable	Beschreibung
KBP	Katheter Blutdruck
MBP	Manschettenblutdruck
sys	systolisch
dia	diastolisch
1	Ohne Anwendung der MAD- C2 Kalibrierung
2	Anwendung der MAD- C2 Kalibrierung
SD	Standardabweichung

Tabelle 18: Übersicht der Parameter der Tabellen 16 und 17

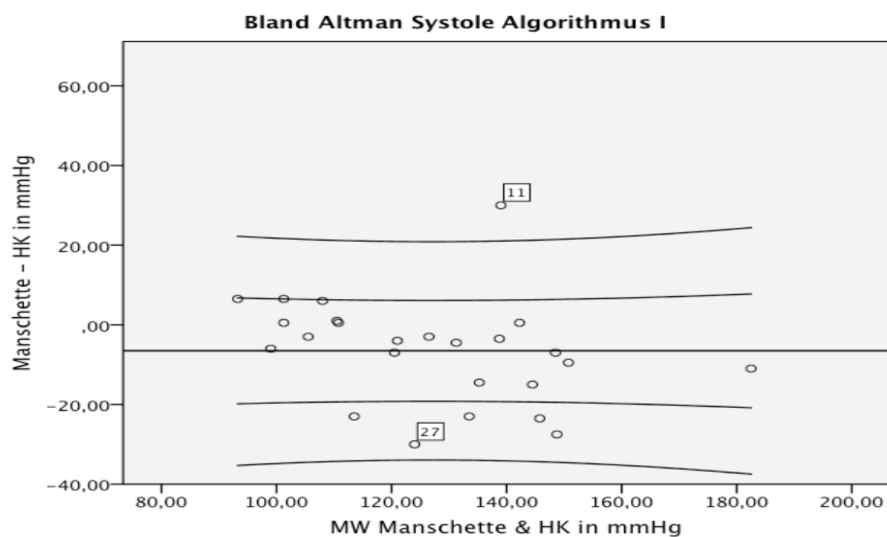


Abbildung 19: Bland-Altman-Plot des Vergleichs der Systole in Algorithmus 1 der Manschettenblutdruckmessung versus Kathetermessung

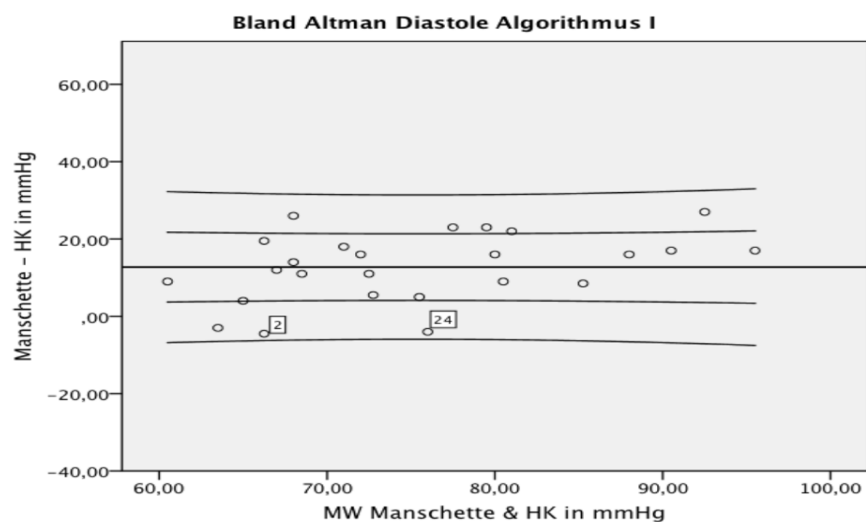


Abbildung 20: Bland-Altman-Plot des Vergleichs der Diastole in Algorithmus 1 der Manschettenblutdruckmessung versus Kathetermessung

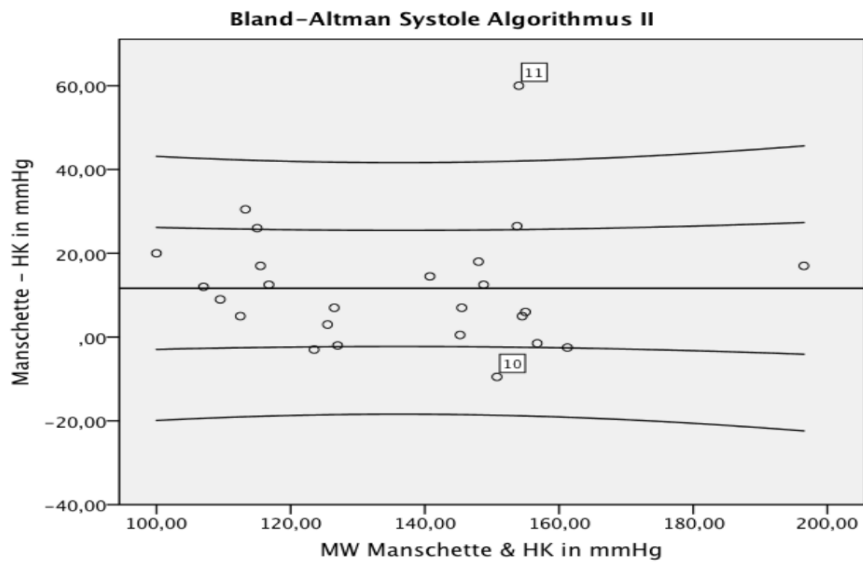


Abbildung 21: Bland-Altman-Plot des Vergleichs der Systole in Algorithmus 2 der Manschettenblutdruckmessung versus Kathetermessung

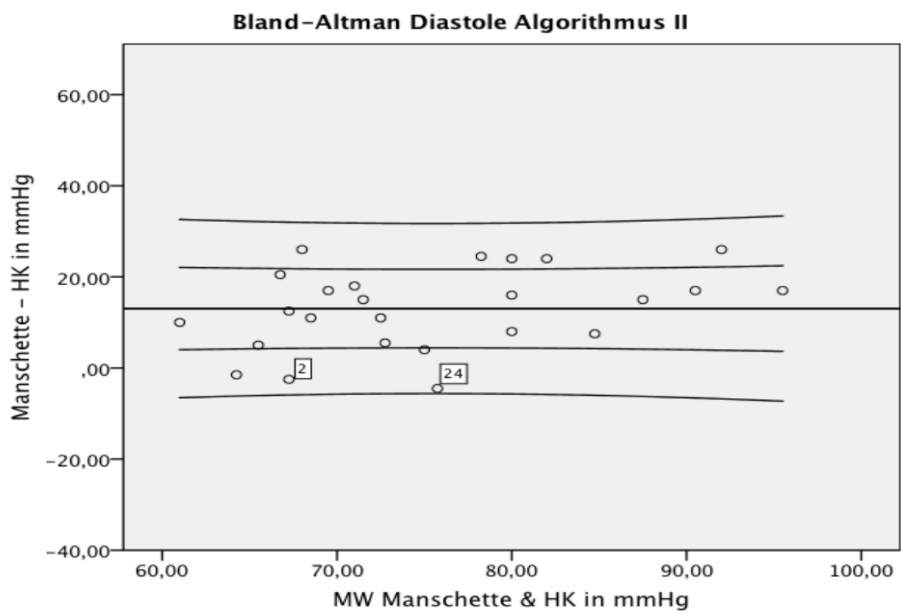


Abbildung 22: Bland-Altman-Plot des Vergleichs der Systole in Algorithmus 2 der Manschettenblutdruckmessung versus Kathetermessung.

4.3. Ergebnisse der Interventionsstudie

4.3.1. Verwendete Prothesentypen

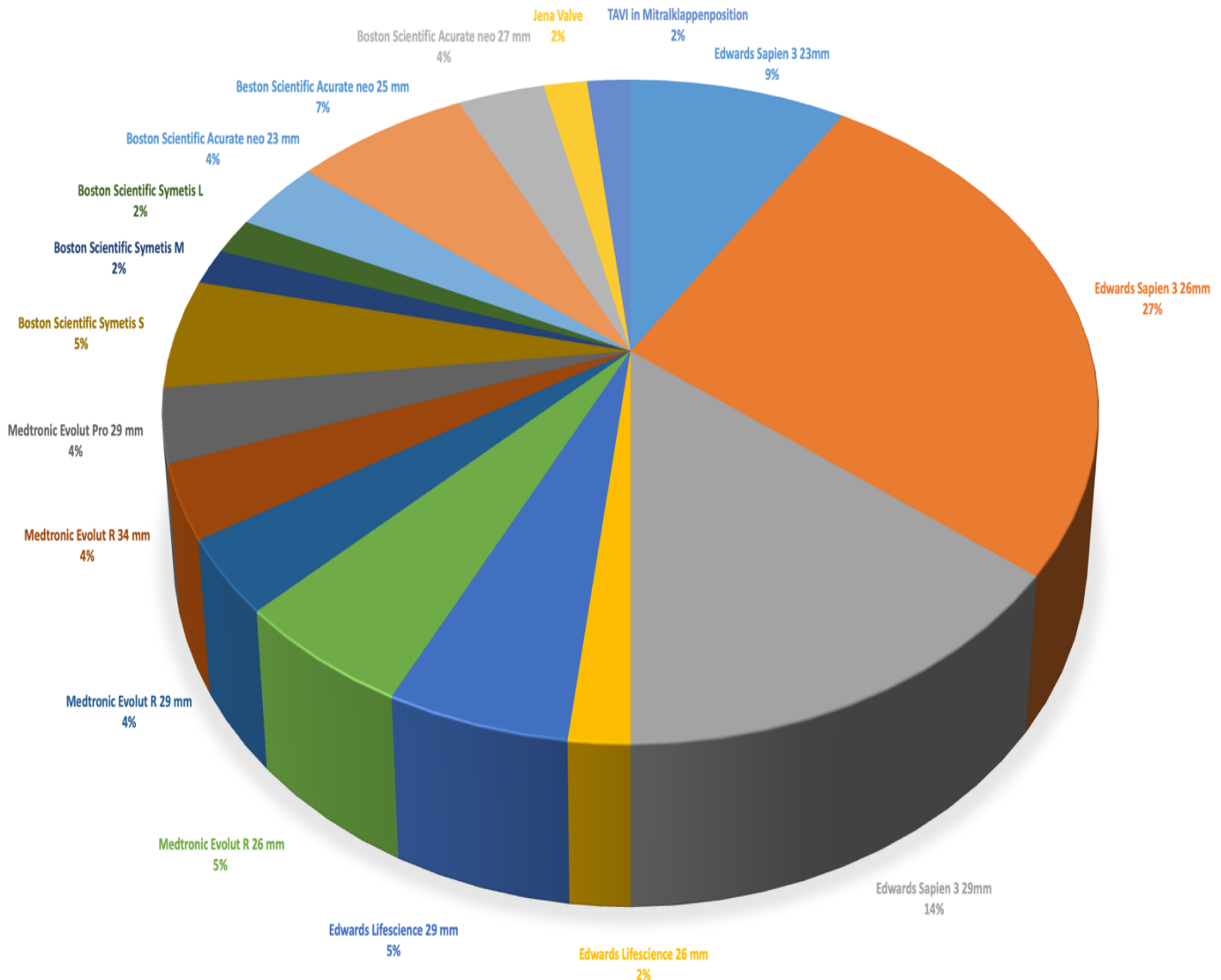


Abbildung 23: Verwendete TAVI Prothesen im periinterventionellen Gesamtkollektiv
Kreisdiagramm zur Darstellung der insgesamt verwendeten TAVI Prothesen im Gesamtkollektiv jeweils mit Angabe des entsprechenden Prozentualen Anteils

Im Rahmen der CEBPELIN-IVORY Studie wurde bei der Hälfte (50%) der Patienten eine ballon-expandierende Klappenprothese in Form einer Sapien 3 Prothese verwendet. Die selbstexpandierenden Evolut Prothesen der Firma Medtronic wurden bei 17 % der

Patienten eingesetzt. Etwa ebenso viele Patienten (15%) wurden mit einer Acurate Prothese der Firma Boston Scientific behandelt.

4.3.2. Echokardiographische Parameter

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

In der CEBPELIN-IVORY Studie konnte bei 85 % der Patienten vor geplanter TAVI eine erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $> 50\%$ im Rahmen einer transthorakalen Echokardiographie nachgewiesen werden. Bei 12 % zeigte sich eine leichtgradig reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion von 40-49% und bei 3 % eine mittel- oder hochgradig reduzierte Ejektionsfraktion von $< 40\%$. Nach erfolgreicher TAVI Implantation konnte weiterhin bei 80% der Patienten eine erhaltene systolische linksventrikuläre Funktion festgestellt werden. 13 % wiesen eine leichtgradig reduzierte EF und 7% eine mittel- oder hochgradig reduzierte EF auf.

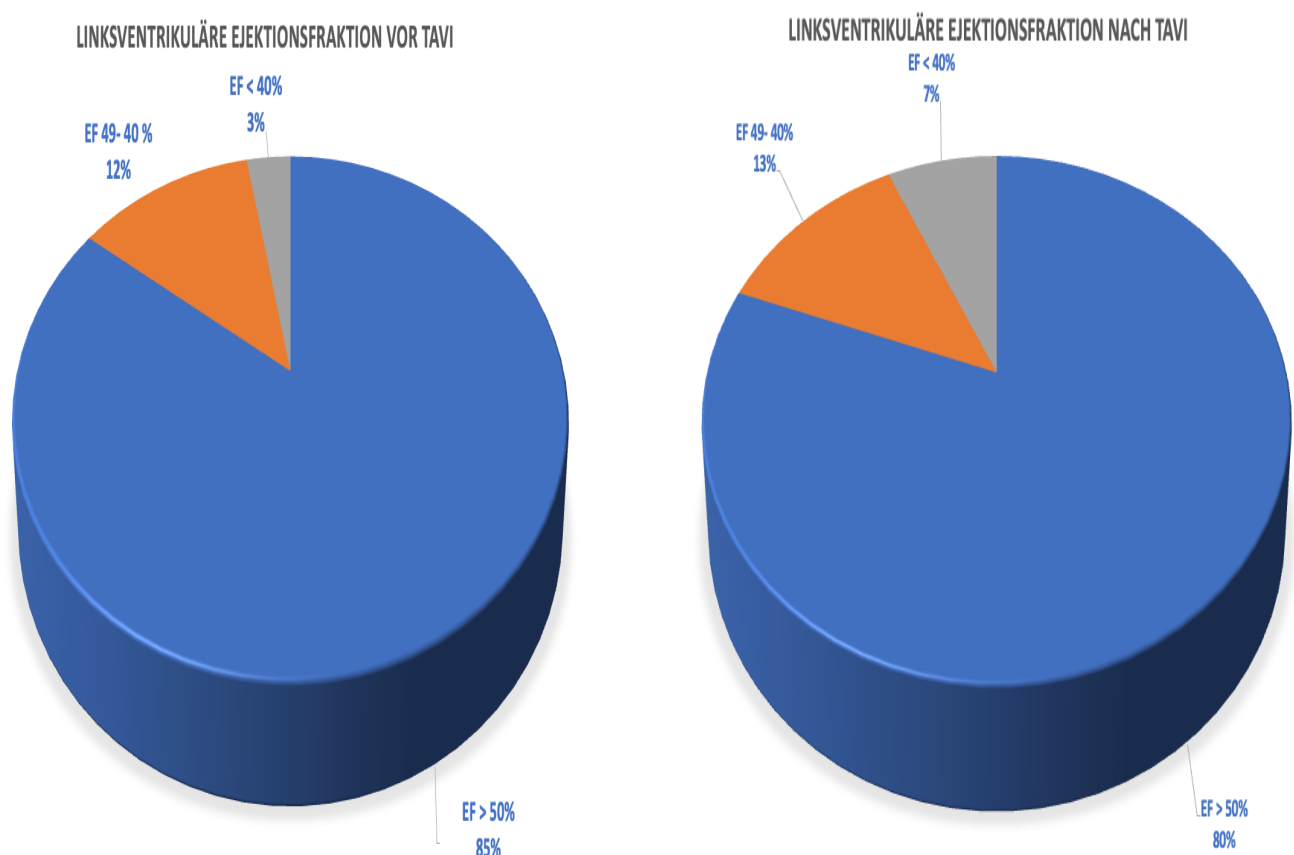


Abbildung 24: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor und nach TAVI

Kreisdiagramm mit Einteilung der Patienten in 3 verschiedene Kategorien (blau= LVEF $\geq 50\%$, orange= LVEF 49-40%, grau = $< 40\%$) sowie Angabe des prozentualen Anteils

Parameter der Aortenklappenstenose

Vor der geplanten TAVI konnte echokardiographisch bei den Studienteilnehmern ein Mittelwert des maximalen transvalvulären Druckgradienten von 70 mmHg (Median 72 mmHg, SD 22,1 mmHg), des mittleren transvalvulären Druckgradienten von 44 mmHg (Median 44 mmHg, SD 15,7 mmHg), der maximalen Flussgeschwindigkeit von 4,1 m/s (Median 4,2 m/s, SD 0,7 m/s) sowie der errechneten Klappenöffnungsfläche nach Kontinuitätsgleichung von 0,8 cm² (Median 0,7 cm², SD 0,2 cm²) ermittelt werden.

	dpmax	dpmean	KÖF	Vmax
Mittelwert	70	44	0,8	4,1
Median	72	44	0,7	4,2
Maximum	110	79	1,2	5,2
Minimum	24	12	0,3	2,3
SD	22,1	15,7	0,2	0,7

Tabelle 19: Echokardiographische Parameter vor TAVI

Parameter der biologischen Aortenklappenprothesen nach TAVI

In den postinterventionellen echokardiographischen Kontrolluntersuchungen zeigte sich unter Berücksichtigung der Mittelwerte eine durchschnittliche Aortenklappenöffnungsfläche von 1,7 cm² (Median 1,8 cm², SD 0,43 cm²), ein maximaler transvalvulärer Druckgradient von 21 mmHg (Median 22 mmHg, SD 7,4 mmHg), ein mittlerer transvalvulärer Druckgradient von 11 mmHg (Median 11 mmHg, SD 3,8 mmHg) sowie eine maximale Flussgeschwindigkeit von 2,3 m/s (Median 2,3 m/s, SD 0,4 m/s).

	dpmax	dpmean	KÖF	Vmax
Mittelwert	21	11	1,7	2,3
Median	20	11	1,8	2,3
Maximum	39	22	2,3	3,1
Minimum	8	4	1,0	1,4
SD	7,4	3,8	0,4	0,4

Tabelle 20: Echokardiographische Parameter nach TAVI

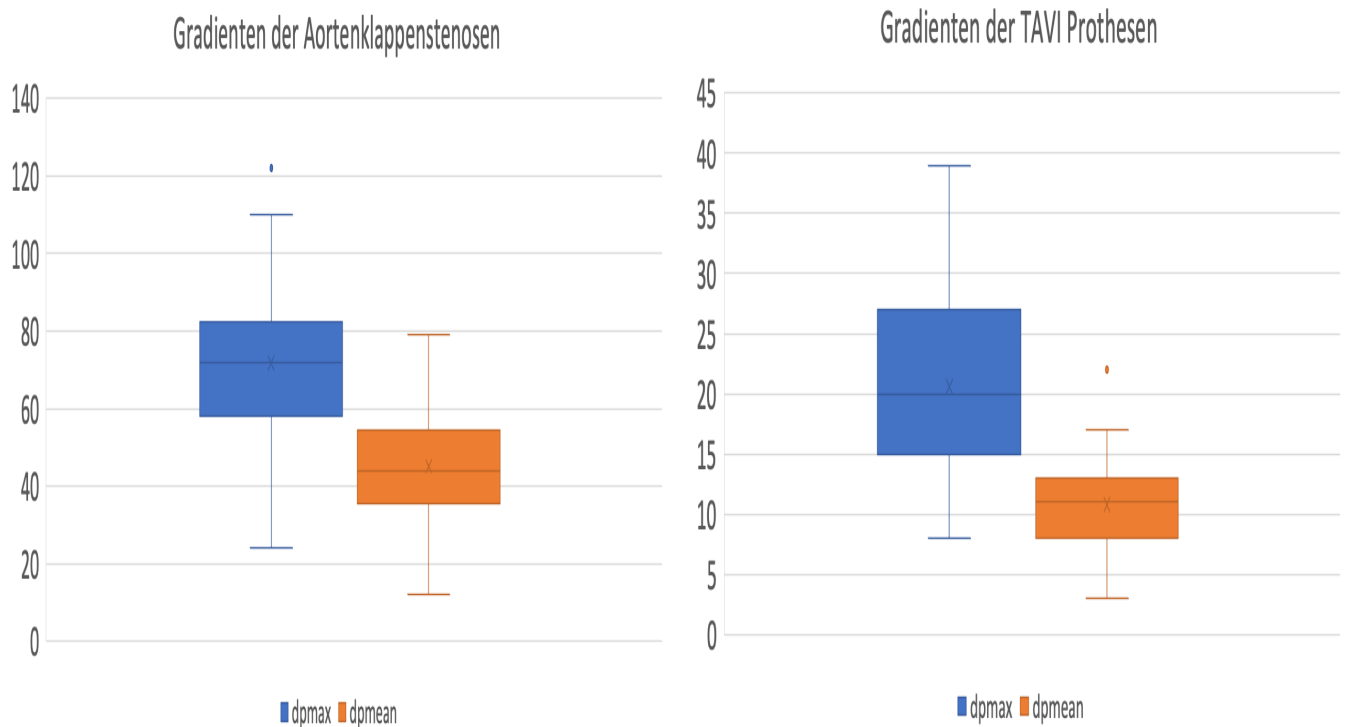


Abbildung 25: Boxplot des maximalen und mittleren Druckgradienten vor und nach TAVI
Blau ist der maximale (dpmax) und orange der mittlere Druckgradient (dpmean) dargestellt

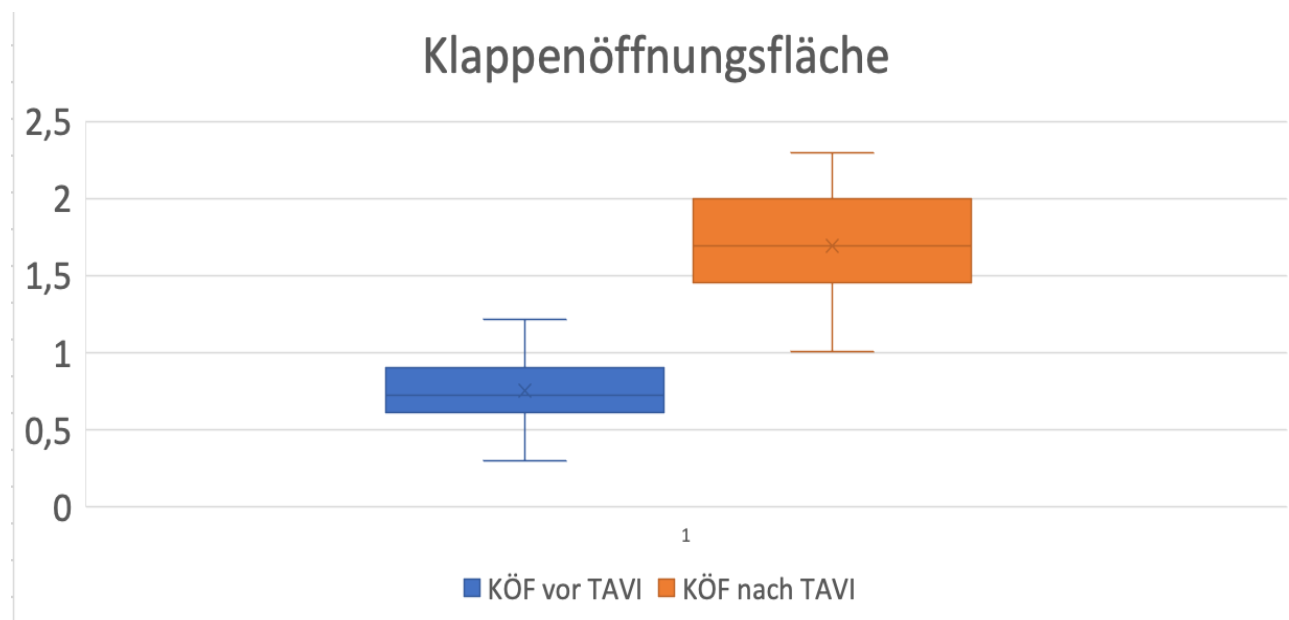


Abbildung 26: Boxplot zur Darstellung der Klappenöffnungsfläche vor und nach TAVI
Blau ist die KÖF vor TAVI und orange die KÖF nach TAVI dargestellt

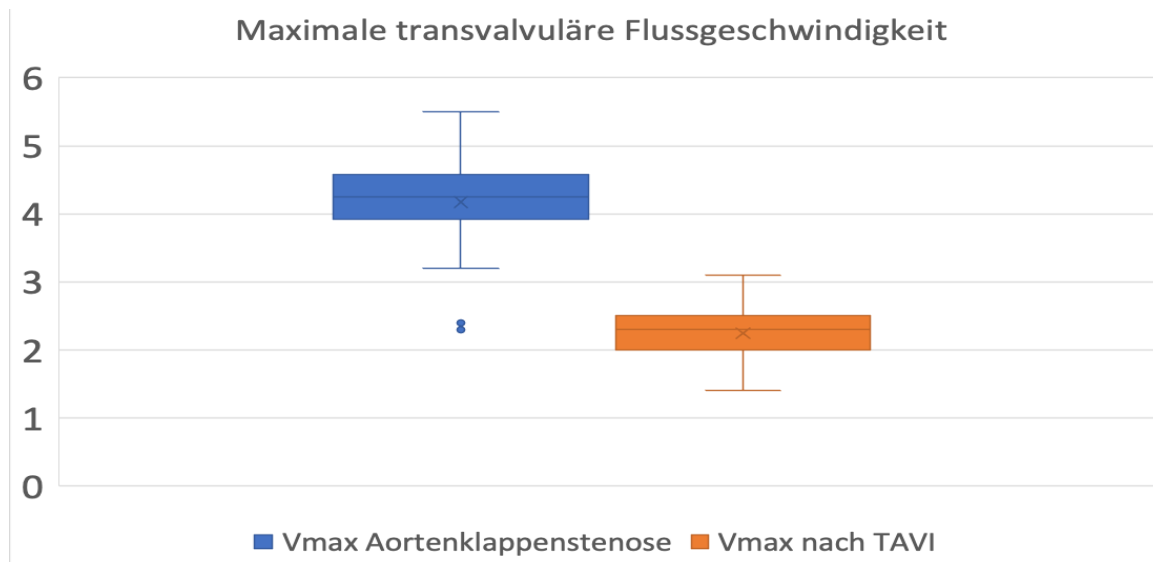


Abbildung 27: Boxplot zur Darstellung der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit vor und nach TAVI

Blau ist die Vmax vor TAVI und orange die Vmax nach TAVI dargestellt

Bei 21% der Patienten findet sich echokardiographisch keine paravalvuläre Leckage (PVL). 58 % der TAVI Prothesen wiesen eine gering- bis leichtgradige paravalvuläre Insuffizienz auf. In 9 % konnte eine leicht- bis mittelgradige und in 11 % der Fälle eine mittelgradige PVL nachgewiesen werden.

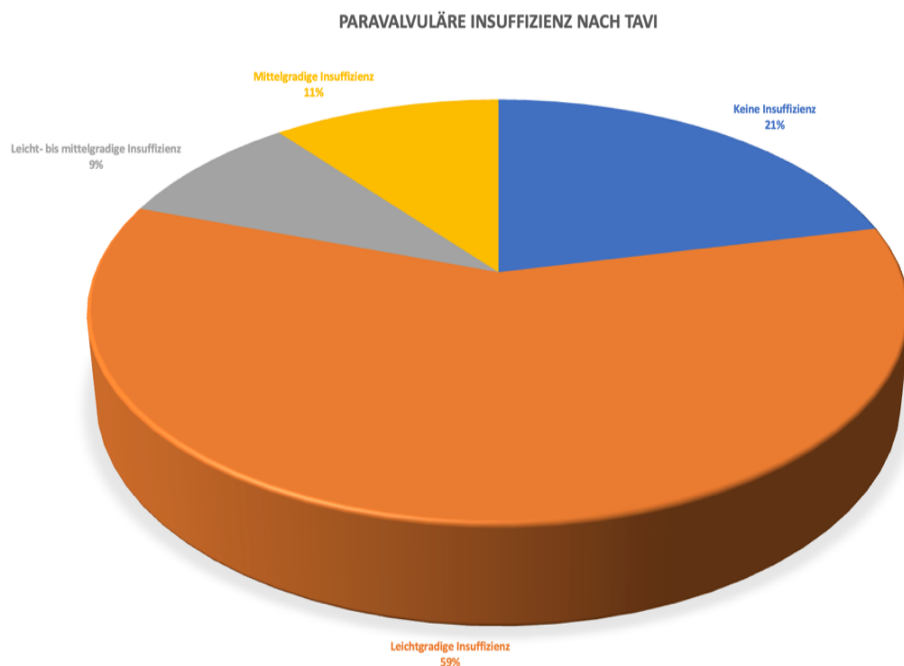


Abbildung 28: Paravalvuläre Leckage (PVL) nach TAVI

Kreisdiagramm mit Einteilung der PVL in 4 verschiedene Kategorien (blau= keine PVL, orange= leichtgradige PVL, grau= leicht- bis mittelgradige PVL, gelb= mittelgradige PVL)

4.3.3. Überblick der medikamentösen Dauertherapie

Im Rahmen der CEBPELIN-IVORY Studie erfolgte eine ausführliche Medikamentenanamnese, da von einem relevanten Einfluss auf die Hämodynamik auszugehen war. Insgesamt nahmen 38,5 % der Studienpatienten einen Calciumantagonisten vom Dihydropyridin Typ ein. 79,2 % substituierten dauerhaft einen Betablocker. Am häufigsten wurden Sartane und ACE Hemmer mit 82,3% eingesetzt. Mineralokortikoidrezeptorantagonisten fanden sich bei 36,5% in der Dauermedikation. Eine Thiazid- und schleifendiuretische Therapie bestand bei 31,3% bzw. 50% aller Patienten. Eine detaillierte Übersicht über die jeweiligen Dosierungen gemessen an der Tageshöchstdosis ist im Folgenden im Sinne der jeweiligen defined daily dose angegeben. Die defined daily dose ist ein international standardisiertes Maß, welches von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgelegt wurde um den Verbrauch/ Einsatz von Arzneimitteln vergleichbar zu machen. Ein Wert von 1 entspricht hier der maximalen Tageshöchstdosis. Ein Wert von 0,25 somit einem Viertel der Tageshöchstdosis bspw. 2,5 mg Bisoprolol/Tag.

Medikamentenklasse	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Median	SD
Calciumantagonist	37	0,6	0,5	0,3
Sartan/ ACE Hemmer	78	0,5	0,5	0,4
Beta Blocker	76	0,5	0,5	0,3
Thiaziddiuretikum	30	0,5	0,4	0,4
Schleifendiuretikum	48	0,2	0,2	0,1
Mineralokortikoid Rezeptorantagonist	35	0,4	0,5	0,3

Tabelle 21: Übersicht der Dauermedikation unter Angabe der Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima der Defined Daily Dose

5.3.4. Periinterventionelle Kumulativdosen

Bei 21,8 % der Patienten erfolgte eine Intubationsnarkose zur Implantation der TAVI Prothese. Folglich erhielten 78,2% der Patienten periprozedural eine Analgosedierung. Die

am häufigsten eingesetzten Substanzen zum perioperativen Management stellten neben den volatilen Anästhetika für die Intubationsnarkose die folgenden Substanzklassen dar.

Periprozedural wurden im Rahmen der im Durchschnitt 150 Minuten (SD 23 min) langen TAVI Prozedur kumulativ im Mittel 198 mg Propofol (SD 90,2 mg) verwendet. Außerdem erfolgte additiv eine durchschnittliche kontinuierliche Applikation von 400,5 µg (SD 213, 7 µg) Remifentanyl. Fentanyl wurde nur bei 3 Patienten in Form eines Bolus von 0,2 mg verwendet. Sofern periinterventionell eine Applikation von Noradrenalin aufgrund einer periprozeduralen Hypotonie notwendig wurde, so erfolgte im Mittel eine Applikation von 290 µg (SD 390,3). Eine additive Behandlung mit Dobutamin war nur bei einem der TAVI Patienten der CEBPELIN-IVORY Studie notwendig.

Präparat Name	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Median	SD
Propofol (mg)	32	198,2	180,5	91,7
Fentanyl (mg)	3	0,2	0,2	0,0
Remifentanyl (µg)	31	400,5	355,5	213,7
Noradrenalin (µg)	26	290,0	184,8	390,3

Tabelle 22: Übersicht der periinterventionellen Kumulativdosen von Sedativa, Analgetika und Katecholaminen unter Angabe der Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima

4.3.5. Komorbiditäten

Exakt 50% der 58 Patienten, die in den Teil der periinterventionellen Messungen eingeschlossen werden konnten, hatten eine relevante stenosierende koronare Herzerkrankung als Begleiterkrankung. Diese wurde entweder im Rahmen der präinterventionellen Therapie erstdiagnostiziert oder war bereits vorbekannt und extern interventionell therapiert worden.

Eine chronische Niereninsuffizienz lag außerdem bei 51,7% der Patienten der Studienteilnehmer vor. Erfasst wurde diese durch eine laborchemische Bestimmung der Serumkreatinins sowie eine Berechnung der GFR. 17,2% der Patienten befanden sich zum

Zeitpunkt der Blutentnahme im Stadium I, entsprechend einer GFR > 90 ml/ min. 10,3% der Patienten erfüllten die Kriterien der chronischen Niereninsuffizienz im Stadium II bei einer GFR < 90 ml/min und > 60 ml/min. 15,5% der Patienten konnten dem Stadium III bei einer GFR von < 60 ml/min und > 30 ml/ min zugeordnet werden. 5,2% der Patienten wiesen eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium IV entsprechend einer GFR < 30 ml/min und > 15 ml/min auf und 3,4% der Patienten befanden sich im Stadium V der chronischen Niereninsuffizienz mit einer GFR < 15 ml/min.

4.3.6. Periinterventionelle Messungen mittels Mobil-O-Graph

Bei den Ergebnissen der periinterventionellen Messungen wird ein besonderer Fokus auf die Zeitpunkte 1 (Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing), 2 (Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing) und 3 (Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing) gelegt. Ziel war es, wie bereits oben erwähnt, die unmittelbaren periinterventionellen Veränderungen durch die Klappenimplantation zu erfassen. Entsprechend werden diese nun ausführlich unter Aufführung der verschiedenen Messparameter dargestellt.

Pulsdruck:

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Pulsdruck 1	26	54,2	9,81
Pulsdruck 2	26	54,5	13,14
Pulsdruck 3	26	58,3	14,28

Tabelle 23: Mittelwerte und Standardabweichung des Pulsdrucks zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1 Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2 Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3 Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Im Mauchly-Test konnte keine Verletzung der Sphärizität nachgewiesen werden ($p=0,572$). Entsprechend konnte eine Sphärizität angenommen werden. Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Messzeitpunkte 1-3 ($p=0,043$). Nach der TAVI Prozedur kann ein relevanter Anstieg des Pulsdrucks festgestellt werden.

Zentraler Pulsdruck:

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Zentraler Pulsdruck 1	26	40,7	8,47
Zentraler Pulsdruck 2	26	39,3	11,99
Zentraler Pulsdruck 3	26	43,9	12,54

Tabelle 24: Mittelwerte und Standardabweichung des zentralen Pulsdrucks zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1 Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2 Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3 Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Im Mauchly-Test konnte keine Verletzung der Sphärizität nachgewiesen werden ($p=0,743$). Entsprechend konnte eine Sphärizität angenommen werden. Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Messzeitpunkte 1-3 ($p=0,037$). Nach der TAVI Prozedur kann ein relevanter Anstieg des zentralen Pulsdrucks festgestellt werden.

Augmentationsindex:

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Augmentationsindex 1	26	36,3	8,4
Augmentationsindex 2	26	37,2	9,28
Augmentationsindex 3	26	30,9	12,27

Tabelle 25: Mittelwerte und Standardabweichung des Augmentationsindex zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1: Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2: Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3: Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Im Mauchly-Test konnte keine Verletzung der Sphärizität nachgewiesen werden ($p=0,154$). Entsprechend konnte eine Sphärizität angenommen werden. Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Messzeitpunkte 1-3 ($p=0,006$). Nach der TAVI Implantation kann ein relevanter Abfall des Augmentationsindex festgestellt werden.

Reflexionskoeffizient:

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Reflexionskoeffizient 1	26	68,3	4,96
Reflexionskoeffizient 2	26	66,2	7,22
Reflexionskoeffizient 3	26	64,9	8,51

Tabelle 26: Mittelwerte und Standardabweichung des Reflexionskoeffizienten zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1 Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2 Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3 Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Im Mauchly-Test konnte keine Verletzung der Sphärizität nachgewiesen werden ($p = 0,25$). Entsprechend konnte eine Sphärizität angenommen werden. Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Messzeitpunkte 1-3 ($p = 0,043$). Durch die TAVI Implantation kann ein relevanter Abfall des Reflexionskoeffizienten festgestellt werden.

Totaler vaskulärer Widerstand:

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Total vaskulärer Widerstand 1	26	1,4	0,14
Total vaskulärer Widerstand 2	26	1,4	0,15
Total vaskulärer Widerstand 3	26	1,3	0,24

Tabelle 27: Mittelwerte und Standardabweichung des total vaskulären Widerstands zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1 Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2 Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3 Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Im Mauchly-Test konnte eine Verletzung der Sphärizität der Messwerte des totalen peripheren Widerstands nachgewiesen werden ($p = 0,014$). Entsprechend konnte keine Sphärizität angenommen werden und es erfolgte eine Korrektur der Werte anhand der Greenhouse-Geisser Korrektur. Nach Anwendung dieser fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Messzeitpunkte 1-3 bezüglich des totalen vaskulären

Widerstands ($p = 0,028$). Somit kann ein relevanter Abfall des total vaskulären Widerstands nach der stattgehabten TAVI Implantation nachgewiesen werden.

Herzfrequenz:

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Herzfrequenz 1	26	63,7	11,81
Herzfrequenz 2	26	65,4	13,02
Herzfrequenz 3	26	71,0	15,08

Tabelle 28: Mittelwerte und Standardabweichung der Herzfrequenz zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1 Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2 Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3 Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Im Mauchly-Test konnte eine Verletzung der Sphärizität der Messwerte der Herzfrequenz nachgewiesen werden ($p = 0,008$). Entsprechend konnte keine Sphärizität angenommen werden und es erfolgte eine Korrektur der Werte anhand der Greenhouse-Geisser Korrektur. Nach Anwendung dieser fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Messzeitpunkte 1-3 bezüglich der Herzfrequenz ($p = 0,003$). Somit kann ein relevanter Anstieg der Herzfrequenz nach der stattgehabten TAVI Implantation nachgewiesen werden.

Schlagvolumen :

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Schlagvolumen 1	26	69,4	9,32
Schlagvolumen 2	26	67,5	10,55
Schlagvolumen 3	26	66,8	12,36

Tabelle 29: Mittelwerte und Standardabweichung des Schlagvolumens zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1 Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2 Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3 Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Im Mauchly-Test konnte eine Verletzung der Sphärizität bezüglich des Schlagvolumens nachgewiesen werden ($p= 0,001$). Entsprechend konnte keine Sphärizität angenommen werden und es erfolgte eine Korrektur der Werte anhand der Greenhouse-Geisser Korrektur. Auch nach Anwendung dieser fand sich kein Nachweis von statistisch signifikanten Unterschieden der Messzeitpunkte 1-3 bezüglich des Schlagvolumens ($p= 0,289$).

Herzzeitvolumen:

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Herzzeitvolumen 1	26	4,3	0,53
Herzzeitvolumen 2	26	4,3	0,80
Herzzeitvolumen 3	26	4,6	0,91

Tabelle 30: Mittelwerte und Standardabweichung des Herzzeitvolumens zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1 Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2 Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3 Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Im Mauchly-Test konnte eine Verletzung der Sphärizität der Messwerte des Herzzeitvolumens nachgewiesen werden ($p= 0,039$). Entsprechend konnte keine Sphärizität angenommen werden und es erfolgte eine Korrektur der Werte anhand der Greenhouse-Geisser Korrektur. Nach Anwendung dieser fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Messzeitpunkte 1-3 bezüglich des Herzzeitvolumens ($p= 0,032$). Somit kann ein relevanter Anstieg des Herzzeitvolumens nach der stattgehabten TAVI Implantation nachgewiesen werden.

Cardiac Index :

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Cardiac Index 1	26	2,3	0,27
Cardiac Index 2	26	2,3	0,42
Cardiac Index 3	26	2,5	0,47

Tabelle 31: Mittelwerte und Standardabweichung des Cardiac Index zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1 Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2 Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3 Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Im Mauchly-Test konnte eine Verletzung der Sphärizität der Messwerte des Cardiac Index nachgewiesen werden ($p= 0,029$). Entsprechend konnte keine Sphärizität angenommen werden und es erfolgte eine Korrektur der Werte Anhand der Greenhouse-Geisser Korrektur. Nach Anwendung dieser fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Messzeitpunkte 1-3 bezüglich des Cardiac Index ($p= 0,041$). Somit kann ein relevanter Anstieg des Cardiac Index nach der stattgehabten TAVI Implantation nachgewiesen werden.

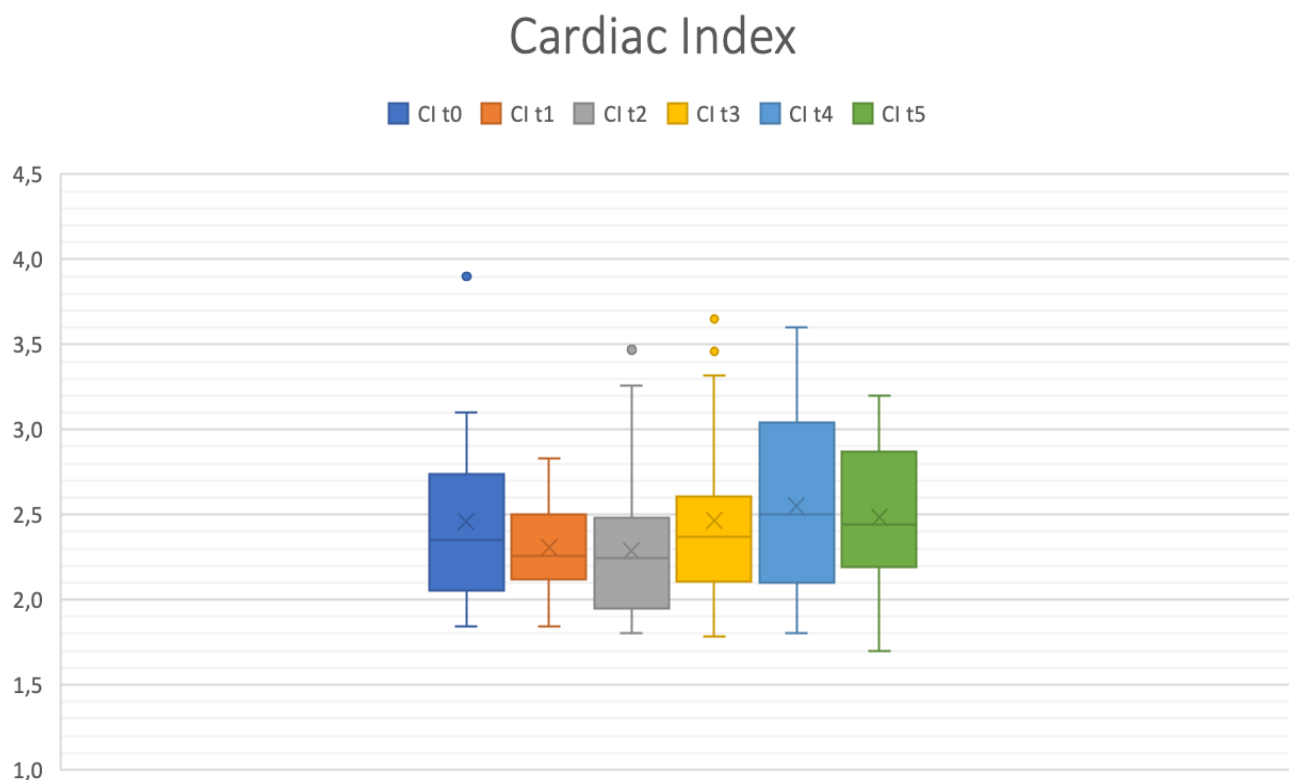


Abbildung 29: Box Plot des Cardiac Index zu den Zeitpunkten t0 bis t5

CI= Cardiac Index ($l/min/m^2$), t0: Vor Beginn Sedierung, t1: Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, t2: Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, t3: Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing, t4: Messung 45 Minuten nach Rapid Pacing bis Extubation/ Ende Sedierung, t5: Messung nach Extubation/ Ende Sedierung

Zentraler Blutdruck

Unter Anwendung der o.a. statistischen Mittel ergab sich weder unter Verwendung des T-Test bei gepaarten Stichproben noch im Rahmen der ANOVA-Analysen ein Hinweis auf signifikante Veränderungen des zentralen Blutdrucks im Vergleich der kontinuierlichen periinterventionellen Messungen. Es können kurzfristige Veränderungen nachgewiesen

werden, die im Folgenden in graphischer Form als auch als Liniendiagramme sowie Boxplots der ANOVA-Analysen dargestellt werden.

Systolischer zentraler Blutdruck/ T-Test:

Durch die Einleitung der Narkose kommt es zunächst zu einem signifikanten Abfall des systolischen zentralen Blutdrucks gegenüber der Baseline Messwerte am Vortag (-11,2 mmHg, SD 24,7, $p=0,02$) sowie dem Messzeitpunkt vor der Narkoseeinleitung (-14,9 mmHg, SD 19,3, $p=0,04$). Unmittelbar nach dem Rapid Pacing kann ein kurzzeitiger Anstieg des zentralsystolischen Blutdrucks beobachtet werden, der sich ebenfalls statistisch signifikant darstellt (- 17,0 mmHg, SD 28,1, $p=0,05$). Vergleicht man den systolischen zentralen Blutdruck unmittelbar nach Einleitung der Narkose mit den Werten unmittelbar nach Beendigung der Sedierung, so ergibt sich kein relevanter Unterschied (+ 1,59 mmHg, SD 29,1, $p=0,825$).

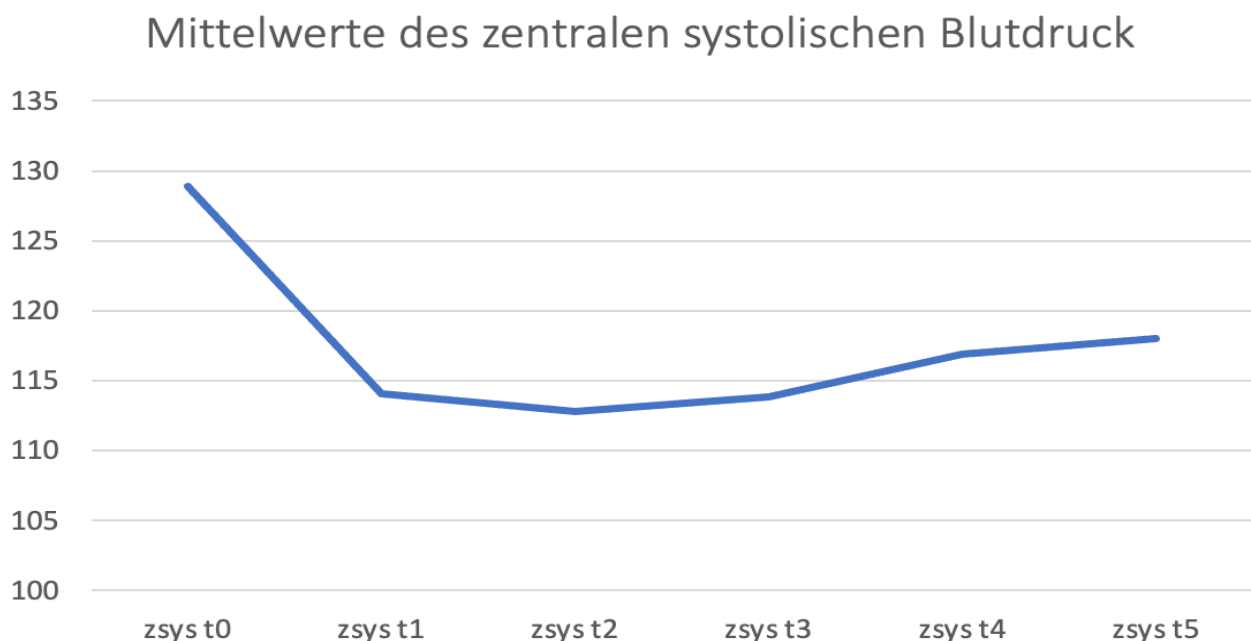


Abbildung 30: Periprozeduraler Verlauf der Mittelwerte des zentralen systolischen Blutdrucks (mmHg)

zsys= zentraler systolischer Blutdruck, t0: Vor Beginn Sedierung, t1: Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, t2: Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, t3: Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing, t4: Messung 45 Minuten nach Rapid Pacing bis Extubation/ Ende Sedierung, t5: Messung nach Extubation/ Ende Sedierung

Diastolischer zentraler Blutdruck/ T-Test:

Nach der Narkoseeinleitung zeigen sich ähnlich der Messwerte des systolischen zentralen Blutdrucks zunächst signifikant niedrigere Messwerte mit einer Mittelwertdifferenz von - 8,6 mmHg (einseitiges p-Wert < 0,001, zweiseitigen p-Wert < 0,001) zumindest im Vergleich der Baseline Messwerte mit dem t1-Intervall. Die Baseline Messwerte des Vortages stellen sich ebenfalls gegenüber der weiteren Messzeitpunkte t2 (vor RP), t3 (nach RP), t4 und t5 signifikant höher dar. Eine maximale Mittelwertdifferenz ergibt sich hierbei für den Vergleich der Baseline Messwerte mit dem T3-Intervall von -13,2 mmHg (SD 18,9). Entsprechend ist eine statistische Signifikanz an dieser Stelle nachweisbar (p= 0,01). Im Vergleich der weiteren periinterventionell erhobenen Messwerte kann zunächst ein kurzfristiger Abfall des diastolischen zentralen Blutdrucks nach RP (RRzdia2- RRzdia3) entgegengesetzt der o.a. Entwicklung des systolischen zentralen Blutdrucks beobachtet werden. Bei direkter Gegenüberstellung des t3 und t4-Intervalls steigt der diastolische zentrale Blutdruck wieder an (p= 0,048). Insgesamt lässt sich auch für den diastolischen zentralen Blutdruck kein signifikanter Unterschied im Vergleich der t4 und t5-Intervalle gegenüber der Baseline sowie dem t0 Zeitpunkt feststellen (t0-t5, 95% KI (-2,557- 21,557), einseitiges p= 0,055, zweiseitiges p= 0,11)

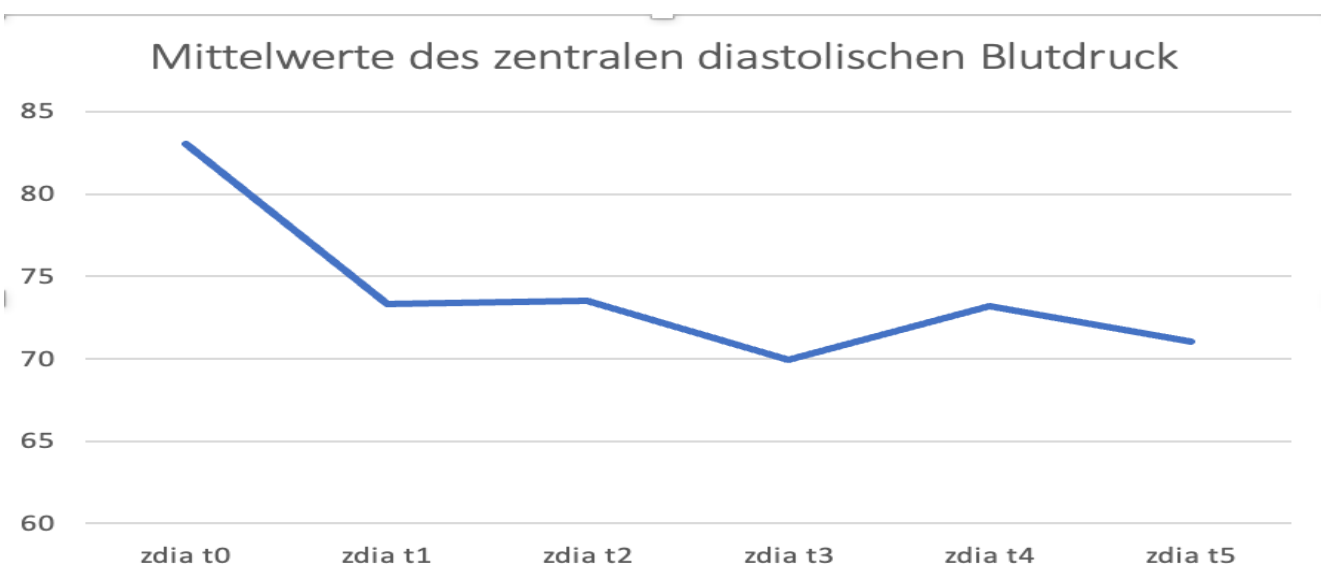


Abbildung 31: Periprozeduraler Verlauf der Mittelwerte des zentralen diastolischen Blutdrucks

zdia= zentraler diastolischer Blutdruck (in mmHg), t0: Vor Beginn Sedierung, t1: Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, t2: Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, t3: Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing, t4: Messung 45 Minuten nach Rapid Pacing bis Extubation/ Ende Sedierung, t5: Messung nach Extubation/ Ende Sedierung

Periinterventionelle Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks
ANOVA-Analyse mit Messwiederholungen:

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Systolischer zentraler Blutdruck 1	26	113,5	12,26
Systolischer zentraler Blutdruck 2	26	112,8	18,63
Systolischer zentraler Blutdruck 3	26	113,9	18,55

Tabelle 32: Mittelwerte und Standardabweichung des zentralen systolischen Blutdrucks zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1 Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2 Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3 Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Im Mauchly-Test konnte keine Verletzung der Sphärizität nachgewiesen werden ($p=0,237$). Entsprechend konnte eine Sphärizität angenommen werden, es fand sich hierunter kein Nachweis von statistisch signifikanten Unterschieden der Messzeitpunkte 1-3 ($p=0,932$).

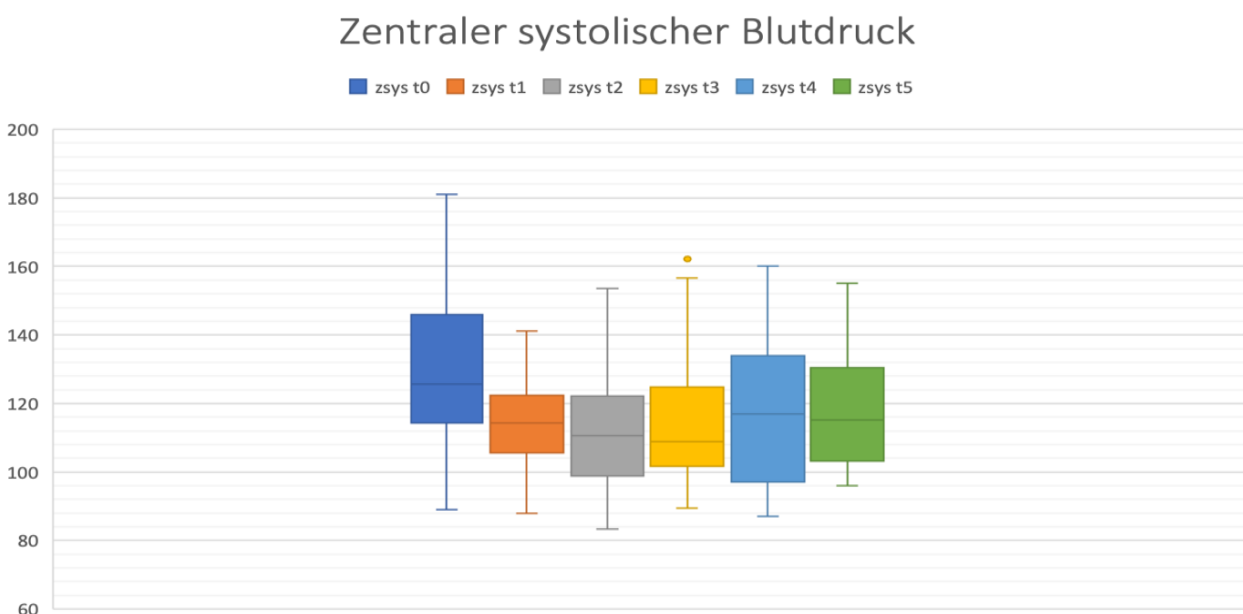


Abbildung 32: Boxplot des zentralen systolischen Blutdrucks zu den Zeitpunkten t0 bis t5
RRzsys= zentraler systolischer Blutdruck (in mmHg), t0= Vor Beginn der Sedierung, t1= Nach Beginn der Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, t2= Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, t3= Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing bis Extubation, t5= Extubation

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Diastolischer zentraler Blutdruck 1	26	72,8	9,99
Diastolischer zentraler Blutdruck 2	26	73,5	12,95
Diastolischer zentraler Blutdruck 3	26	69,9	11,72

Tabelle 33: Mittelwerte und Standardabweichung des zentralen diastolischen Blutdrucks zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1 Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2 Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3 Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Im Mauchly-Test konnte eine Verletzung der Sphärizität bezüglich der zentralen diastolischen Blutdruckwerte nachgewiesen werden ($p = 0,014$). Entsprechend konnte keine Sphärizität angenommen werden und es erfolgte eine Korrektur der Werte anhand der Greenhouse-Geisser Korrektur. Auch nach Anwendung dieser fand sich kein Nachweis von statistisch signifikanten Unterschieden der Messzeitpunkte 1-3 bezüglich der zentral diastolischen Blutdruckwerte ($p = 0,178$).

Pulswellengeschwindigkeit:

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	SD
Pulswellen-geschwindigkeit 1	26	12,3	1,05
Pulswellen-geschwindigkeit 2	26	12,3	1,09
Pulswellen-geschwindigkeit 3	26	12,4	1,24

Tabelle 34: Mittelwerte und Standardabweichung der Pulswellengeschwindigkeit zu den Zeitpunkten 1-3 (Zeitpunkt 1 Nach Beginn Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, Zeitpunkt 2 Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, Zeitpunkt 3 Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing)

Weder mittels T-Test noch durch die ANOVA Analyse kann im Rahmen der kontinuierlichen periinterventionellen Messungen der Pulswellengeschwindigkeit eine relevante Änderung im Vergleich der Messzeitpunkte 0-5 (PWV 0-5, 95% KI (-0,4074- 0,8240) $p = 0,472$) beobachtet werden.

Mittels Mauchly-Test konnte keine Verletzung der Sphärizität nachgewiesen werden ($p=0,503$). Entsprechend konnte eine Sphärizität angenommen werden, es fand sich hierunter kein Nachweis von statistisch signifikanten Unterschieden der Messzeitpunkte 1-3 ($p=0,79$).

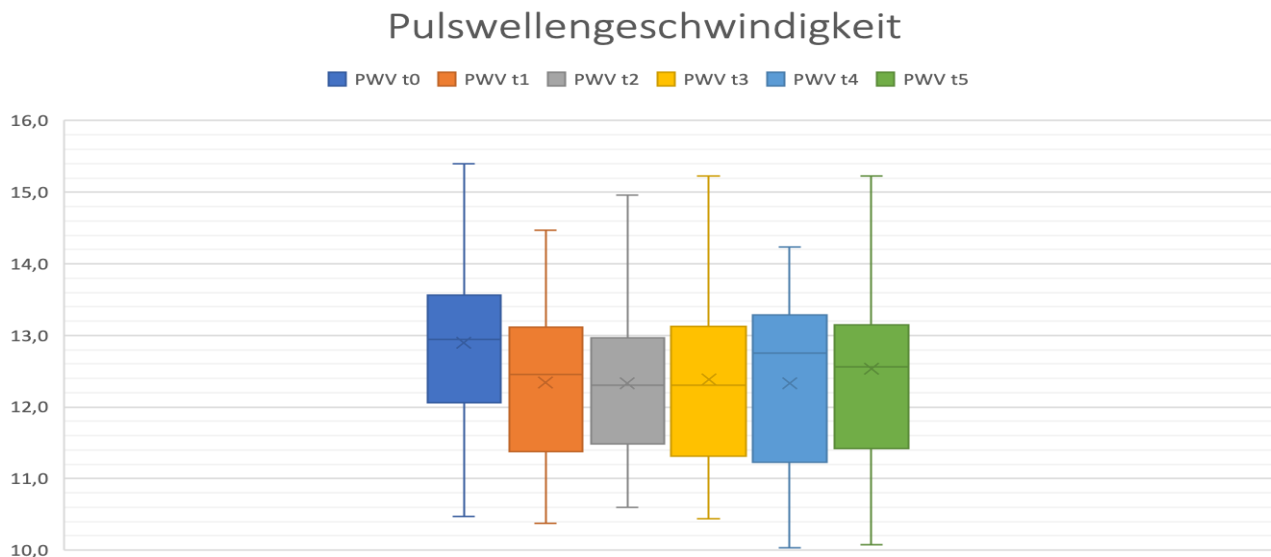


Abbildung 33: Boxplot der Pulswellengeschwindigkeit zu den Zeitpunkten t0 bis t5

PWV= Pulswellengeschwindigkeit (m/s), t0= Vor Beginn der Sedierung, t1= Nach Beginn der Sedierung bis 15 Minuten vor Rapid Pacing, t2= Messung 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach Rapid Pacing, t3= Messung 15-45 Minuten nach Rapid Pacing bis Extubation, t5= Extubation

4.3.7. Korrelationen der Hämodynamik mit Patientencharakteristika

Pulswellengeschwindigkeit

Zwischen dem Patientenalter und der Pulswellengeschwindigkeit findet sich eine starke und statistisch signifikante Korrelation ($r=0,903$, $p<0,001$, $N=96$). Patienten mit einem hohen Lebensalter zeigten somit verhältnismäßig höhere Pulswellengeschwindigkeiten in der Pulswellenanalyse des Mobil-O-Graph. Außerdem ergab sich eine schwache, jedoch statistisch signifikante Korrelation des Geschlechts und der Pulswellengeschwindigkeit. Patientinnen hatten im Vergleich zu den männlichen Teilnehmern eine höhere Pulswellengeschwindigkeit ($r=-0,224$, $p=0,028$, $N=96$). Eine statistisch signifikante, jedoch schwache Korrelation fand sich auch zwischen der Körpergröße der Studienteilnehmer und der Pulswellengeschwindigkeit ($r=-0,277$, $p=0,006$, $N=96$). Auch das Körpergewicht korrelierte statistisch signifikant mit der Pulswellengeschwindigkeit ($r=-0,378$, $p<0,001$, $N=96$).

Systolischer zentraler Blutdruck

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem systolischen zentralen Blutdruck und Lebensalter ($r = 0,123$, $p = 0,23$, $N = 96$) oder dem Körpergewicht ($r = 0,012$, $p = 0,909$, $N = 96$) der Studienteilnehmer lässt sich nicht nachweisen. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass größere Patienten einen signifikant niedrigeren zentralen systolischen Blutdruck in der Pulswellenanalyse aufwiesen ($r = -0,222$, $p = 0,03$, $N = 96$). Auch hier zeigten sich signifikante geschlechterspezifische Unterschiede, so dass der systolische zentrale Blutdruck bei Frauen im Durchschnitt höher war ($r = -0,225$, $p = 0,012$, $N = 96$).

Diastolischer zentraler Blutdruck

Der diastolische zentrale Blutdruck korrelierte weder mit dem Geschlecht ($r = -0,151$, $p = 0,143$, $N = 96$) noch mit dem Alter ($r = -0,151$, $p = 0,143$, $N = 96$), der Körpergröße ($r = -0,135$, $p = 0,190$, $N = 96$) oder dem Körpergewicht ($r = -0,13$, $p = 0,899$, $N = 96$) der Probanden.

Cardiac Index

Der Cardiac Index korrelierte in der CEBPELIN-IVORY Studie positiv mit dem Patientenalter ($r = 0,201$, $p = 0,049$, $N = 96$). Bezüglich des Geschlechts ergaben sich keine relevanten Unterschiede des Cardiac Index.

Augmentationsindex

Der Augmentationsindex korrelierte weder mit dem Alter ($r = 0,136$, $p = 0,187$, $N = 96$) noch mit der Körpergröße ($r = -0,041$, $p = 0,690$, $N = 96$) oder dem Körpergewicht ($r = -0,032$, $p = 0,759$, $N = 96$) der Probanden. Es fand sich jedoch eine schwache, aber signifikante Korrelation zwischen dem Patientengeschlecht und dem Augmentationsindex. Ein höherer Augmentationsindex fand sich bei den weiblichen Teilnehmern ($r = -0,222$, $p = 0,03$, $N = 96$).

Pulsdruck

Im Rahmen der CEBPELIN-IVORY Studie korrelierte das Vorliegen einer hochgradigen Aortenklappenstenose nicht mit einem reduzierten Pulsdruck ($r = 0,154$, $p = 0,16$, $N = 55$). Es konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Pulsdruck und dem Patientenalter festgestellt werden ($r = 0,258$, $p = 0,011$, $N = 96$).

Echokardiographisch Parameter und zentrale Hämodynamik

Zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion und dem Cardiac Index findet sich keine relevante Korrelation ($r = 0,026$, $p = 0,814$, $N = 96$). Auch das Schlagvolumen korreliert nicht mit der LVEF ($r = 0,059$, $p = 0,593$, $N = 96$).

Auch im Hinblick auf die Funktionsparameter der Prothese, also der Klappenöffnungsfläche, der maximalen Flussbeschleunigung oder des mittleren transvalvulären Gradienten, lässt sich keine Korrelation zwischen den zentralen hämodynamischen Parametern, wie dem systolischen und diastolischen zentralen Blutdruck oder der Pulswellengeschwindigkeit, zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten nachweisen.

5. Diskussion

5.1. Validierungsstudie

Die bislang größte Validierungsstudie ($n = 502$) der nicht-invasiven Messverfahren (SphygmoCor/ Mobil-O-Graph vs. invasive Messung) der zentralen Hämodynamik von Gotzmann et al. [8] konnte ein Unterschätzen des zentralen systolischen Blutdrucks von 6,0 mmHg (SD 10,4 mmHg) und ein Überschätzen des zentralen diastolischen Blutdruckwerts von 3,6 mmHg (SD 8,3 mmHg) bei der Pulswellenkonturanalyse mittels Mobil-O-Graph feststellen [8]. Angaben zum verwendeten Algorithmus finden sich im Studienprotokoll nicht. Weiss et al. zeigte hingegen eine mittlere Differenz des zentralen systolischen Blutdrucks unter Anwendung der MAD-C2 Kalibrierung gegenüber der Kathetermessung von -3 mmHg (SD 9,5 mmHg). Während für den ARCSolver Algorithmus ohne MAD-C2 Kalibrierung ein Unterschied von -14,4 mmHg (SD 9,7 mmHg) beschrieben wird. Die Ergebnisse unserer klinikinternen Validierungsstudie des zentralen systolischen Blutdrucks (ohne MAD-C2 Kalibrierung) sind nahezu identisch mit den Ergebnissen von Gotzmann et al. So konnten wir ein Unterschätzen des systolischen zentralen Blutdrucks von 6,5 mmHg (SD 13 mmHg) feststellen. Bezüglich des zentralen diastolischen Blutdrucks zeigte sich zwar ebenfalls ein Überschätzen dieses Parameters jedoch mit deutlichen Unterschieden der Differenzen (Validierung CEBPELIN-IVORY 12,6 mmHg, SD 8,9 mmHg) gegenüber den Ergebnissen von Gotzmann et al.

Im direkten Vergleich der beiden Algorithmen (ARCSolver ohne und mit MAD-C2 Kalibrierung) des Mobil-O-Graph ergeben sich weiterhin relevante Unterschiede zwischen den klinikinternen Ergebnissen und denen der ursprünglichen Validierungsstudien von

Weiss et al. [49, 69]. Weiss et al. zeigte wie zuvor beschrieben eine eindeutige Überlegenheit des ARCSolver Algorithmus mit Anwendung der MAD-C2 Kalibrierung. Die Ergebnisse unserer klinikinternen Validierungsstudie legen jedoch eindeutige Vorteile des ARCSolver Algorithmus ohne Anwendung des MAD-C2 nahe. Für die diastolischen Werte besteht kein relevanter Unterschied. Diese Diskrepanz der Messergebnisse ist möglicherweise auf die folgenden Aspekte zurückzuführen.

Ein wesentlicher Unterschied besteht beispielsweise in der Beurteilung der Qualität der Messung und deren Einschluss in die Auswertung. Laut Weber et al. wurden nur „high-quality recordings“ eingeschlossen. Es handelte sich um Messungen, bei denen der gerätespezifische Qualitätsindex $>80\%$ lag und eine hohe Qualität durch „visual inspection“ bestätigt werden konnte. Wie auch in unserer Methodik wurden zwei Messungen pro Patient durchgeführt. Die Qualitätssicherung in der vorliegenden Arbeit wurde, wie oben beschrieben, durchgeführt. Dabei konnten von unserer Seite keine Angaben über den internen Qualitätsindex des Gerätes gegeben werden. Auffällig ist bei der Betrachtung der größten Ausreißer und deren Qualität, dass der Fall mit größter Abweichung zum Katheter und damit starkem Einfluss auf die mittlere Abweichung sowie die Standardabweichung einen größtmöglichen Qualitätsstandard der Kategorie „1“ aufweist und auch nach erneuter visueller Prüfung eine hohe Messqualität für die Pulswellenanalyse aufweist. Es ist jedoch anzumerken, dass durch Weber et al. keine gültigen Kriterien für die „visual inspection“ und der daraus resultierenden Qualitätsbeurteilung genannt werden. Somit ergibt sich aus unserer Sicht kein objektives Kriterium diesen Fall nicht einzuschließen.

Eine weitere Möglichkeit der Abweichung ergibt sich in der Methodik der Kathetermessung. Wie auch bei Weber et al. verwendeten wir einen mit Flüssigkeit gefüllten, kalibrierten Katheter und erhoben die Messungen unmittelbar supralvalvulär der Aortenklappe. Unser Messintervall betrug dabei 30-60 Sekunden, während in der Vergleichsstudie ein Intervall von 3-4 Minuten angegeben wird. Die erhobenen Werte wurden gemittelt und statistisch verglichen. Jedoch wurde keine Angabe darüber gemacht, ob ein arithmetisches Mittel oder der Median, wie in unserer Arbeit, Anwendung fand. Ein wesentlicher Einfluss des Messintervalls ist nicht zu erwarten solange inspiratorische und expiratorische Extremwerte von artefaktfreien Pulswellen aufgezeichnet werden, da in diesem Zeitraum keine Manipulation des Patienten stattfindet.

Wesentliche Unterschiede der Ergebnisse der invasiven Messungen konnten im Vergleich zu Weber et al. (130,3 SD 22,7 mmHg vs., 137,9 SD 18,9 mmHg [Weber]) nicht festgestellt werden. In Bezug auf die Baseline Charakteristika beider Kohorten zeigen sich bis auf das Alter und den Anteil aktiver Raucher keine wesentlichen Unterschiede.

	Weber et al.	Validierung
Patientenanzahl	30	28
Alter	59 (SD 11)	84,1 (SD 5,5)
Männer (total/relativ)	26/ 87%	21/ 75 %
Körpergröße (cm)	174 (SD 6)	169 (SD 8,9)
Körpergewicht (kg)	85 (SD 15)	77 (SD 13,8)
BMI (kg/m ²)	28,1 (SD 4,6)	26,9 (SD 4,3)
Aktive Raucher	10/ 33%	3/ 12%

Tabelle 35: Vergleich der Patientencharakteristika der Studie von Weber et al. der Validierungsstudie/ CEBPELIN-IVORY

Insgesamt lässt sich jedoch vor allem im Hinblick auf die größte Validierungsstudie von Gotzmann et. al. ein gutes bzw. vergleichbares Ergebnis unserer Validierungsstudie nachweisen. Durch das zuvor ausführlich beschriebene Verfahren zur Auswertung unserer Messwerte konnte insbesondere die Messabweichung des zentral systolischen Blutdrucks sehr genau erfasst werden. Nach Maßgabe unserer Messergebnisse ergibt sich ein Vorteil der Pulswellenkonturanalyse des Mobil-O-Graph ohne Anwendung der MAD-C2 Kalibrierung. Daher erfolgten die periinterventionellen Messungen eben ohne Nutzung dieses Algorithmus.

5.2. Interventionsstudie

Eine Studie konnte bereits eine subakute Veränderung der zentralen Hämodynamik als Folge der Aortenklappenimplantation mit Hilfe des Mobil-O-Graph erfassen. So gelang es Goudzwaard et. al. am Folgetag der TAVI Prozedur ein signifikantes Absinken des systolischen und diastolischen Blutdrucks mit einer Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit nachzuweisen [106].

Periprozedural konnten bislang nur invasive Messverfahren unter Verwendung eines aortalen und linksventrikulären Katheters unmittelbare Veränderungen der zentralen Hämodynamik valide erfassen. Ein sofortiger Anstieg des Pulsdrucks als Folge der

Aortenklappenimplantation wurde bereits im April 2020 invasiv belegt [107]. Ein relevantes Absinken des Augmentationsindexes als Folge der TAVI Implantation wurde durch eine weitere retrospektive Analyse im Jahr 2020 bewiesen [108]. Weiterhin ist bekannt, dass es bei Patienten mit einer HFrEF zu einer Erholung bzw. Besserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion als Folge der TAVI kommen kann [109]. Diese begründet sich in einem Reverse Remodelling des linken Ventrikels als Folge der Nachlastreduktion mit entsprechender Veränderung der linksventrikulären Relaxation [110].

Nicht-invasive Messverfahren wurden bislang nicht für den Nachweis periprozeduraler Veränderungen eingesetzt. Erfreulicherweise konnte nun durch die CEBPELIN-IVORY Studie erstmalig eben diese akute bzw. unmittelbare periinterventionelle Veränderung der zentralen Hämodynamik mit Hilfe des nicht-invasiven Messverfahrens des Mobil-O-Graph der Firma I.E.M. direkt nach der interventionellen kathetergestützten Aortenklappenimplantation nachgewiesen werden.

Im Rahmen der CEBPELIN-IVORY Studie wurde hierzu ein besonderer Fokus auf die Messzeitpunkte 1-3 gelegt. Also den Zeitpunkt nach der Narkoseeinleitung vor dem Rapid Pacing, den Zeitraum unmittelbar um das Rapid Pacing sowie den Zeitpunkt direkt nach der Klappenimplantation. Ziel war es hierbei, einen sofortigen Effekt der Klappenimplantation erfassen zu können. So konnte durch die mechanische Beseitigung der Stenose ein unmittelbarer statistisch signifikanter Anstieg des peripheren sowie zentralen Pulsdrucks nachgewiesen werden. Dieser kann nur als Ausdruck der unmittelbaren Veränderung der aortalen Druckkurve interpretiert werden.

Durch das hieraus resultierende verbesserte ventrikulo-arterielle Coupling kam es zu einem sofortigen Anstieg des Cardiac Index als auch des Herzminutenvolumens. Hieraus resultierte mutmaßlich eine reduzierte endogene Katecholaminaktivität wodurch es zu einem signifikanten Abfall des totalen peripheren Widerstands und des Reflexionskoeffizient kam. Außerdem konnte eine signifikante Reduktion des Augmentationsindexes beobachtet werden. Somit gelang im Rahmen der CEBPELIN-IVORY Studie erstmalig eine nicht-invasive Darstellung der akuten Nachlastsenkung des linken Ventrikels nach TAVI-Implantation.

Veränderungen des zentralen Blutdrucks und der Pulswellengeschwindigkeit ließen sich hingegen nicht feststellen. Diese waren bspw. im Rahmen der Studie von Michail et. al. mit Hilfe von invasiven Messverfahren bereits festgestellt worden. Hier kam es unmittelbar nach

der Klappenimplantation zu einem Anstieg des zentralen systolischen und diastolischen Blutdrucks [107]. Mögliche Gründe für einen fehlenden Nachweis von statistisch signifikanten Veränderungen des zentralen systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Pulswellengeschwindigkeit könnten in der Länge des Nachbeobachtungszeitraum sowie der Größe des Studienkollektivs begründet sein. Zumindest für den zentralen systolischen Blutdruck und die Pulswellengeschwindigkeit konnte ein numerischer Anstieg festgestellt werden.

Der Mobil-O-Graph stellt somit ein valides Messinstrument der zentralen Hämodynamik dar und ist in der Lage auch akute Veränderungen der hämodynamischen Parameter suffizient zu erfassen. Insbesondere durch die fehlende Invasivität dieser Messmethode ergeben sich verschiedene Vorteile gegenüber den invasiven hämodynamischen Messverfahren. Die Vermeidung von Komplikationen, wie Gefäßverletzungen, Blutungen und Infektionen durch das Einbringen von zusätzlichen Fremdkörpern in den menschlichen Organismus ist hier in den Vordergrund zu stellen.

5.3. Pathophysiologische Interpretation

Abbildung 36 fasst die hämodynamischen Veränderungen unter einer Aortenklappenstenose zusammen.

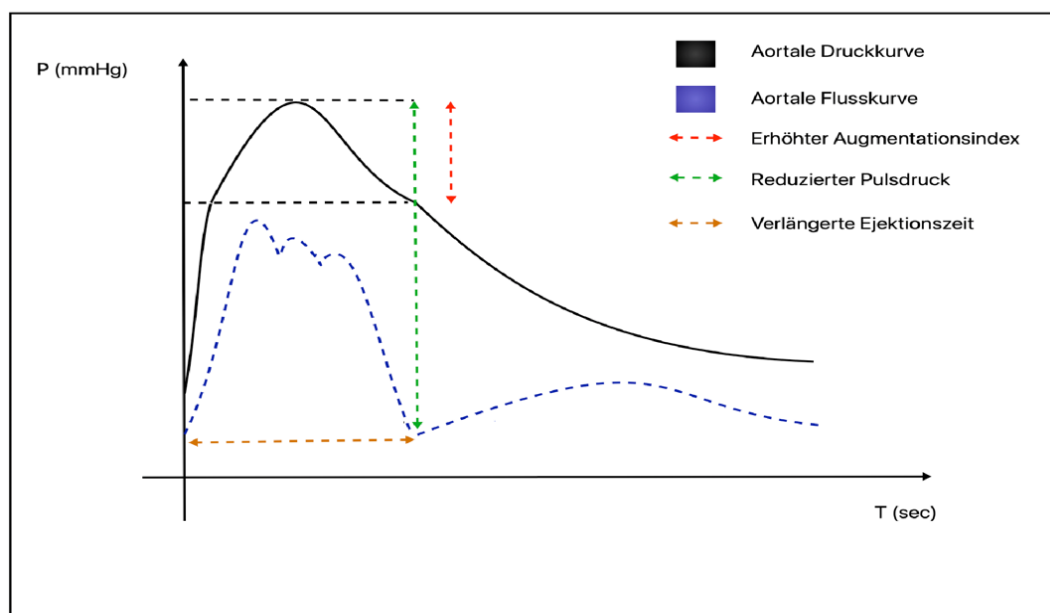


Abbildung 34: Aortale Druck- und Flusskurve bei hochgradiger Aortenklappenstenose
Schematische Darstellung der aortalen Druck- (schwarz) und Flusskurve (blau). Besonders hervorgehoben werden die Veränderungen gegenüber einem Patienten ohne hochgradige Aortenklappenstenose, nämlich der erhöhte Augmentationsindex (rot gestrichelt), der

reduzierte Pulsdruck (grün gestrichelt) sowie die verlängerte Ejektionszeit (braun gestrichelt).

Durch die starke transvalvuläre Flussbeschleunigung im Bereich der Aortenklappenstenose kommt es zum Venturi Effekt mit einem poststenotischen Druckabfall durch die plötzliche Erweiterung des Gefäßdiameters. Durch dieses hämodynamische Phänomen weisen Patienten mit relevanten Aortenklappenstenosen typischerweise einen biphasischen Verlauf der aortalen Flusskurve auf.

Durch eine Verlängerung der Ejektionszeit (ET) kommt es zu einem verzögerten Auftreten des Druckmaximums im Sinne einer reduzierten Druckanstiegsrate (dP/dT) der aortalen Pulscurve. Es resultiert eine Abnahme des Pulsdrucks (PD). Die veränderte Pulscurve wird als anakrotisch charakterisiert [4]. Die Verzögerung des Druckmaximums des linken Ventrikels und der Aorta ascendens ist direkt mit dem Schweregrad der Aortenklappenstenose assoziiert [5]. Eine zunehmende Verlängerung der Ejektionszeit sowie die reduzierte Druckanstiegsrate (dP/dt) sind außerdem starke Indikatoren für eine Progression bzw. Relevanz der Aortenklappenstenose [6]. Ebenso eine Reduktion des Pulsdrucks und ein Anstieg des Augmentationsindex.

Durch eine additive Aktivierung des Sympathikus kommt es zu einer progredienten Erhöhung der linksventrikulären Nachlast. Zunächst kann durch verschiedene Kompensationsmechanismen das Herzzeitvolumen aufrechterhalten werden. Im Verlauf kommt es jedoch zu einer Reduktion des Cardiac Index respektive des Herzzeitvolumens. Als Ausdruck des erhöhten Sympathikotonus kann ebenfalls ein relevanter Anstieg des total peripheren Widerstands beobachtet werden. Es kann außerdem ein Anstieg des Reflexionskoeffizienten nachgewiesen werden.

5.4. Klinische Implikationen

Aktuell erscheint der Mobil-O-Graph unter anderem aufgrund der Notwendigkeit einer zweizeitigen Analyse der Messwerte am Computer nicht als Ersatz des bisherigen periinterventionellen Monitorings geeignet zu sein. Allenfalls kann die periphere Blutdruckmessung, welche über ein Display unmittelbar angezeigt wird, als Ergänzung der invasiv gemessenen Blutdruckwerte dienen.

Dennoch konnte die CEBPELIN-IVORY Studie nachweisen, dass frühzeitig relevante Veränderungen der hämodynamischen Parameter suffizient und ausreichend genau erfasst werden können. Somit erscheint der zusätzliche Aufwand einer kontinuierlichen periinterventionellen Messung mit dem Mobil-O-Graph gerechtfertigt zu sein.

Auch wenn der Mobil-O-Graph aufgrund der zweizeitigen Auswertung durch ein Computerprogramm keine unmittelbaren Ergebnisse der zentralen hämodynamischen Parameter zur Verfügung stellt, so können die additiv gewonnenen Ergebnisse einen Aufschluss über die korrekte Implantation der biologischen Aortenklappenprothese liefern. So könnte beispielsweise ein fehlender Anstieg des zentralen Pulsdrucks oder ein fehlendes Abfallen des Augmentationsindexes auch einen Anhalt für eine unzureichende Nachlastsenkung bspw. bei einem Patienten-Prothesen Mismatch oder einer unzureichenden Prothesenexpansion liefern.

Zukünftige Studien mit einem größeren Studienkollektiv und einem längeren Nachbeobachtungszeitraum sollten ebenfalls versuchen, die prognostische Wertigkeit einer Prozedur-bedingten Veränderung der zentralen Hämodynamik zu erfassen.

5.5. Methodische Stärken und Limitationen

Besonders positiv hervorzuheben sind das Studiendesign, die ergänzende klinikinterne Validierung, die Größe des Studienkollektivs sowie die umfangreiche Erfassung der Patientencharakteristika. Im Rahmen der prospektiven Studie konnten insgesamt 96 Patienten erfolgreich in die Studie eingeschlossen werden. Neben den Standardparametern wie Lebensalter, Körpergröße und Gewicht wurden auch die echokardiographischen Charakteristika, die Dauermedikation, periinterventionell verabreichte Substanzen und Vorerkrankungen berücksichtigt. Bei dem verwendeten Messverfahren des Mobil-O-Graph handelte es sich um ein nicht-invasives Messverfahren, sodass sich keine relevanten periinterventionellen Komplikationen aus den durchgeführten Messungen für die Patienten ergaben. Der Mobil-O-Graph ermöglichte ein zusätzliches Erfassen von Parametern, welche in der klinischen Routine nicht berücksichtigt werden bzw. durch gängige Messverfahren nicht erfasst werden können. Hier sind insbesondere die zentralen hämodynamischen Parameter wie bspw. der Augmentationsindex oder die Pulswellengeschwindigkeit zu nennen.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv so fällt jedoch auf, dass dieses aus zwei heterogenen Gruppen besteht (periinterventionelle Studienteilnehmer und Studienteilnehmer der Validierungsstudie). Die Patienten des Validierungskollektivs waren im Durchschnitt nicht nur deutlich jünger, es lag auch keine relevante Aortenklappenstenose vor. Somit ist eine Übertragung der Messgenauigkeit im Rahmen der periinterventionellen Messungen nur bedingt gegeben. Retrospektiv betrachtet erscheint es wissenschaftlich sinnvoller, wenn die Patienten in Bezug auf Vorerkrankungen, Alter und Geschlecht, Medikation sowie BMI vergleichbarer gewesen wären. Im Rahmen der Studie kam es zu einer Abänderung des ursprünglichen Studienplans, da sich während der Durchführung verschiedene, teils strukturelle Probleme in der praktischen Umsetzung aufzeigten. Durch die erforderliche Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen, bestehend aus Kardiologie, Anästhesie und Thoraxchirurgie sowie dem schichtbedingten Wechsel der Ansprechpartner, kam es zu einer Reihe von Datenerfassungsproblemen aufgrund von unvollständiger Datenakquise. Besonders das Einschleusen des Studienmaterials in Form der Messgeräte sowie Manschetten, stellte eine Herausforderung für die standardisierten Abläufe im operativen Bereich dar. Folglich konnte nur ein Bruchteil der geplanten Patientenzahlen erreicht werden. Zusätzlich ergab sich ein weiteres Problem aus der standardisierten Vorbereitung der Patienten auf der Normalstation. Auch durch intensive Gespräche mit den Kolleg*innen der Pflege kam es immer wieder dazu, dass die oben erwähnten Messinstrumente nicht wie geplant den gesamten periinterventionellen Ablauf begleiteten. Durch die Vielzahl der interventionell behandelten Patienten in der Universitätsklinik zu Köln sowie der notwendigen Follow-Up-Untersuchungen nach Klappenersatz kam es im klinischen Alltag immer wieder zu einer Verschiebung oder Anpassung von Terminen. Daher wurde zur Beantwortung der Kernthese festgelegt, dass die periinterventionellen Datensätze ausreichend seien. Sofern vorhanden, erfolgte zusätzlich eine Beurteilung der Baseline Daten, welche am Vortag der Prozedur erhoben wurden. Zentrales Element der Auswertung und Gegenstand unserer Diskussion bilden jedoch die Daten der Validierungsstudie sowie die unmittelbar periinterventionell erhobenen Daten.

Abgesehen von den genannten Schwierigkeiten ergaben sich weitere Limitationen aus der praktischen Durchführung der Messungen. Wie bereits erwähnt, ist eine ausreichende Messqualität notwendig, damit aus den Rohdaten eine Pulswellenkonturanalyse erfolgen kann. Durch fehlerhafte Lagerungen im Rahmen des Eingriffs kam es zu einer unzureichenden Entlastung der Messmanschette, woraus wiederum eine Fehlmessung

oder eine Messung mit unzureichender Qualität für eine Pulswellenanalyse resultierte. Auch bei Patienten mit entsprechenden Lymphödemen bspw. nach Mamma Resektion mit Lymphadenektomie ist eine kontinuierliche Messung in zwei bis drei minütigen Messintervallen problematisch. Bereits vorherige Studien unserer Arbeitsgruppe konnten nahelegen, dass verschiedene Parameter des Mobil-O-Graph vielmehr errechnet als metrisch bestimmt werden. Als Beispiel hierfür kann die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit herangezogen werden, welche einen direkt linearen Zusammenhang mit dem Patientenalter aufweist. Auch andere Studien konnten eine gewisse Ungenauigkeit in der Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit des Mobil-O-Graph nachweisen [90].

5.6. Ausblick und zukünftige Forschungsansätze

Der Mobil-O-Graph stellt ein zuverlässiges und probates Messinstrument zur Bestimmung der zentralen Pulswelle dar. Hierfür liegen verschiedene Validierungsstudien vor. Im klinischen Alltag hat der Mobil-O-Graph bereits eine Berechtigung bspw. in der Differenzierung einer isoliert systolischen Hypertonie bei jungen Patienten durch Quantifizierung von Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsphänomenen. Er ist hier bereits ein fest installiertes diagnostisches Instrument. Dieses Messverfahren hilft somit bereits in der Vermeidung nicht indizierter antihypertensiver medikamentöser Regime insbesondere bei jungen Patienten.

Durch die CEBPELIN-IVORY Studie konnte erstmalig auch eine adäquate Abbildung der zentralen Hämodynamik im Rahmen der TAVI Prozedur nachgewiesen werden. Der zusätzliche Aufwand durch die kontinuierliche Erhebung der Messwerte des Mobil-O-Graph erscheint somit mehr als gerechtfertigt. Das Ziel wird es sein, zukünftig invasive Messverfahren der zentralen hämodynamischen Parameter, wie z.B. den Picco-Katheter oder invasive arterielle Katheter, als Goldstandard für das perioperative Management abzulösen. Den wesentlichen Vorteil der invasiven Messverfahren stellt jedoch aktuell noch das Echtzeit-Monitoring mit kontinuierlicher Abbildung der hämodynamischen Parameter dar. Gerade im Hinblick auf differenzierte Katecholamintherapien erscheint momentan ein direktes Abbilden der Messwerte unumgänglich.

Im Rahmen von zukünftigen Studien erscheinen nun verschiedene Dinge wichtig. Zunächst sollte zusammen mit dem Hersteller an einer Echtzeit-Übertragung der Messergebnisse des Mobil-O-Graph bspw. über die bereits vorhandene Bluetooth Schnittstelle gearbeitet werden, sodass die Messwerte der Pulswellenkonturanalyse sofort abgelesen werden können. Erst dann ist es möglich, die bestehenden invasiven Messverfahren zu ersetzen. Anschließend sollten die periinterventionellen Messungen des Mobil-O-Graph in einem größeren Studienkollektiv erfolgen und es sollte ein prolongierter Nachbeobachtungszeitraum festgelegt werden, in dem auch die Mortalität erfasst wird. Dies soll einer Erfassung von prognostischen Parametern der Pulswellenkonturanalyse bei Patienten mit einer geplanten TAVI Prozedur dienen.

Diese Daten könnten schließlich bei der Erarbeitung von Leitlinien zum periinterventionellen Management der nicht-invasiven Messung der zentralen Hämodynamik dienen und so durch eine Vermeidung von Invasivität direkt zur Optimierung der Patientenbetreuung beitragen.

6. Literaturverzeichnis

1. Osnabrugge, R.L., et al., *Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(11): p. 1002-12.
2. Genereux, P., et al., *The Mortality Burden of Untreated Aortic Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2023.
3. Praz, F., et al., [2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease]. G Ital Cardiol (Rome), 2025. **26**(12 Suppl. 1): p. e1-e108.
4. O'Rourke, M.F., *Vascular impedance in studies of arterial and cardiac function*. Physiol Rev, 1982. **62**(2): p. 570-623.
5. Sato, K., et al., *Association of Time Between Left Ventricular and Aortic Systolic Pressure Peaks With Severity of Aortic Stenosis and Calcification of Aortic Valve*. JAMA Cardiol, 2019. **4**(6): p. 549-555.
6. Bache, R.J., Y. Wang, and J.C. Greenfield, Jr., *Left ventricular ejection time in valvular aortic stenosis*. Circulation, 1973. **47**(3): p. 527-33.
7. Weiss, W., et al., *Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device*. Blood Press Monit, 2012. **17**(3): p. 128-31.
8. Gotzmann, M., et al., *Accuracy of fully automated oscillometric central aortic blood pressure measurement techniques*. J Hypertens, 2020. **38**(2): p. 235-242.
9. Otto, C.M., et al., *Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly*. N Engl J Med, 1999. **341**(3): p. 142-7.
10. Faggiano, P., et al., *Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis*. Cardiovasc Ultrasound, 2006. **4**: p. 27.
11. Singh, G.K., *Congenital Aortic Valve Stenosis*. Children (Basel), 2019. **6**(5).
12. Sievers, H.H. and C. Schmidtke, *A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(5): p. 1226-33.
13. Robicsek, F., et al., *The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail?* Ann Thorac Surg, 2004. **77**(1): p. 177-85.
14. Graeter, T., et al., [Reconstructive surgery of the aortic root]. Z Kardiol, 2000. **89**(Suppl 7): p. 107-11.
15. Gewitz, M.H., et al., *Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2015. **131**(20): p. 1806-18.
16. Tibazarwa, K.B., J.A. Volmink, and B.M. Mayosi, *Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies*. Heart, 2008. **94**(12): p. 1534-40.
17. Carapetis, J.R., et al., *Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease*. Nat Rev Dis Primers, 2016. **2**: p. 15084.
18. Capoulade, R., et al., *Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(11): p. 1236-1246.
19. Nicholls, S.J., *Therapeutic Potential of Lipoprotein(a) Inhibitors*. Drugs, 2024. **84**(6): p. 637-643.

20. Chan, K.L., et al., *Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial*. Circulation, 2010. **121**(2): p. 306-14.
21. Sarode, G.S., et al., *Use of X-ray Diffraction Technique of Hair for Oral Cancer Detection: A Proposal*. J Contemp Dent Pract, 2019. **20**(3): p. 277-278.
22. Abecasis, J., et al., *Left Ventricular Remodeling in Degenerative Aortic Valve Stenosis*. Curr Probl Cardiol, 2021. **46**(5): p. 100801.
23. Kamperidis, V., et al., *Diagnosis and management of aortic valve stenosis in patients with heart failure*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(5): p. 469-81.
24. Patel, K.P., et al., *Differentiating Between Acute Decompensated Aortic Stenosis and Myocardial Infarction*. Cardiovasc Revasc Med, 2022. **43**: p. 13-17.
25. Maharaj, A. and J. Teelucksingh, *Syncope in Aortic Stenosis: Not Always What It Seems*. Cureus, 2023. **15**(3): p. e36716.
26. Lindman, B.R., R.O. Bonow, and C.M. Otto, *Current management of calcific aortic stenosis*. Circ Res, 2013. **113**(2): p. 223-37.
27. Julius, B.K., et al., *Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts*. Circulation, 1997. **95**(4): p. 892-8.
28. Aronow, W.S., *A review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of aortic valve stenosis in elderly patients*. Hosp Pract (1995), 2013. **41**(4): p. 66-77.
29. Minners, J., et al., *Sudden cardiac death in asymptomatic patients with aortic stenosis*. Heart, 2020. **106**(21): p. 1646-1650.
30. Eleid, M.F. and R.A. Nishimura, *A "New" Parameter for Aortic Stenosis Severity: What Goes Around Comes Around*. JAMA Cardiol, 2019. **4**(6): p. 511-512.
31. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. Lancet, 2009. **373**(9667): p. 956-66.
32. Vogelgesang, A., G. Hasenfuss, and C. Jacobshagen, *[Diagnosis and treatment of aortic valve stenosis]*. Internist (Berl), 2018. **59**(12): p. 1279-1290.
33. Zakkar, M., A.J. Bryan, and G.D. Angelini, *Aortic stenosis: diagnosis and management*. BMJ, 2016. **355**: p. i5425.
34. Abe, Y., *Screening for aortic stenosis using physical examination and echocardiography*. J Echocardiogr, 2021. **19**(2): p. 80-85.
35. Greve, A.M., et al., *Clinical implications of electrocardiographic left ventricular strain and hypertrophy in asymptomatic patients with aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study*. Circulation, 2012. **125**(2): p. 346-53.
36. Huang, T.C., et al., *Diffuse ST-Segment Depression with ST-Segment Elevation in Lead aVR in 12-Lead Electrocardiography May Indicate Ischemic Change of Severe Aortic Stenosis*. Acta Cardiol Sin, 2015. **31**(5): p. 449-52.
37. Currie, P.J., et al., *Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients*. Circulation, 1985. **71**(6): p. 1162-9.
38. Smith, M.D., O.L. Kwan, and A.N. DeMaria, *Value and limitations of continuous-wave Doppler echocardiography in estimating severity of valvular stenosis*. JAMA, 1986. **255**(22): p. 3145-51.

39. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(1): p. 1-25.
40. Saura, D., et al., *Aortic valve stenosis planimetry by means of three-dimensional transesophageal echocardiography in the real clinical setting: feasibility, reliability and systematic deviations*. Echocardiography, 2015. **32**(3): p. 508-15.
41. Baumgartner, H.C., et al., *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, 2017. **18**(3): p. 254-275.
42. Zoghbi, W.A., et al., *Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. J Am Soc Echocardiogr, 2017. **30**(4): p. 303-371.
43. Namasivayam, M., et al., *Transvalvular Flow Rate Determines Prognostic Value of Aortic Valve Area in Aortic Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2020. **75**(15): p. 1758-1769.
44. Clavel, M.A., et al., *Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(2): p. 175-83.
45. Lancellotti, P., et al., *Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013. **14**(7): p. 611-44.
46. Veulemans, V., et al., *Aortic valve calcification is subject to aortic stenosis severity and the underlying flow pattern*. Heart Vessels, 2021. **36**(2): p. 242-251.
47. Clavel, M.A., I.G. Burwash, and P. Pibarot, *Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2017. **10**(2): p. 185-202.
48. Koos, R., et al., *Aortic valve calcification as a marker for aortic stenosis severity: assessment on 16-MDCT*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(6): p. 1813-8.
49. Buchner, S., et al., *Cardiovascular magnetic resonance assessment of the aortic valve stenosis: an in vivo and ex vivo study*. BMC Med Imaging, 2015. **15**: p. 34.
50. Czarny, M.J. and J.R. Resar, *Diagnosis and management of valvular aortic stenosis*. Clin Med Insights Cardiol, 2014. **8**(Suppl 1): p. 15-24.
51. Barili, F., et al., *Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study*. Eur Heart J, 2013. **34**(1): p. 22-9.
52. Reiff, C., et al., *Validation of STS/ACC TVT-TAVR Score in Veterans Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement*. J Invasive Cardiol, 2018. **30**(12): p. 447-451.
53. Mach, M., et al., *Vascular Complications in TAVR: Incidence, Clinical Impact, and Management*. J Clin Med, 2021. **10**(21).
54. Grover, F.L., et al., *2016 Annual Report of The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(10): p. 1215-1230.
55. Auffret, V., et al., *Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France: FRANCE 2 to FRANCE TAVI*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(1): p. 42-55.
56. Kodali, S., et al., *Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis*. Eur Heart J, 2016. **37**(28): p. 2252-62.

57. Gaede, L., et al., *Temporal trends in transcatheter and surgical aortic valve replacement : An analysis of aortic valve replacements in Germany during 2012-2014*. Herz, 2017. **42**(3): p. 316-324.
58. Yamamoto, M., et al., *Clinical results of transcatheter aortic valve implantation in octogenarians and nonagenarians: insights from the FRANCE-2 registry*. Ann Thorac Surg, 2014. **97**(1): p. 29-36.
59. Thourani, V.H., et al., *Outcomes in Nonagenarians Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER-I Trial*. Ann Thorac Surg, 2015. **100**(3): p. 785-92; discussion 793.
60. Biancari, F., et al., *Transcatheter aortic valve replacement in nonagenarians: early and intermediate outcome from the OBSERVANT study and meta-analysis of the literature*. Heart Vessels, 2017. **32**(2): p. 157-165.
61. Arai, T., et al., *Direct Comparison of Feasibility and Safety of Transfemoral Versus Transaortic Versus Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(22): p. 2320-2325.
62. Mylotte, D., et al., *Transcarotid Transcatheter Aortic Valve Replacement: Feasibility and Safety*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(5): p. 472-80.
63. Makkar, R.R., et al., *Self-expanding intra-annular versus commercially available transcatheter heart valves in high and extreme risk patients with severe aortic stenosis (PORTICO IDE): a randomised, controlled, non-inferiority trial*. Lancet, 2020. **396**(10252): p. 669-683.
64. Popma, J.J., et al., *Early Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Suboptimal for Surgery: Results of the Evolut R U.S. Study*. JACC Cardiovasc Interv, 2017. **10**(3): p. 268-275.
65. Baron, S.J., et al., *Effect of SAPIEN 3 Transcatheter Valve Implantation on Health Status in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results From the PARTNER S3i Trial*. JACC Cardiovasc Interv, 2018. **11**(12): p. 1188-1198.
66. Lanz, J., et al., *Final 3-Year Outcomes of a Randomized Trial Comparing a Self-Expanding to a Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve*. Circ Cardiovasc Interv, 2023. **16**(7): p. e012873.
67. Forrest, J.K., et al., *Early Outcomes With the Evolut PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial Wrap*. JACC Cardiovasc Interv, 2018. **11**(2): p. 160-168.
68. Mack, M.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1695-1705.
69. Popma, J.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1706-1715.
70. Mack, M.J., et al., *5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial*. Lancet, 2015. **385**(9986): p. 2477-84.
71. Makkar, R.R., et al., *Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement*. N Engl J Med, 2020. **382**(9): p. 799-809.

72. Van Mieghem, N.M., et al., *Self-expanding Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients: 5-Year Outcomes of the SURTAVI Randomized Clinical Trial*. JAMA Cardiol, 2022. **7**(10): p. 1000-1008.
73. Thyregod, H.G.H., et al., *Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial*. Eur Heart J, 2024. **45**(13): p. 1116-1124.
74. Rizik, D.G., et al., *Long-term Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement With the Lotus Valve vs CoreValve/EvolutR: A Secondary Analysis of the REPRISE III Randomized Clinical Trial*. JAMA Netw Open, 2022. **5**(10): p. e2238792.
75. Anwaruddin, S., et al., *Evaluating Out-of-Hospital 30-Day Mortality After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement: An STS/ACC TVT Analysis*. JACC Cardiovasc Interv, 2021. **14**(3): p. 261-274.
76. Cribier, A., *The development of transcatheter aortic valve replacement (TAVR)*. Glob Cardiol Sci Pract, 2016. **2016**(4): p. e201632.
77. Eggebrecht, H., et al., *In-hospital outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement in younger patients less than 75 years old: a propensity-matched comparison*. EuroIntervention, 2018. **14**(1): p. 50-57.
78. Eggebrecht, H., et al., *Incidence and outcomes of emergent cardiac surgery during transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the European Registry on Emergent Cardiac Surgery during TAVI (EuRECS-TAVI)*. Eur Heart J, 2018. **39**(8): p. 676-684.
79. Harvey, J.E., et al., *Decreasing pacemaker implantation rates with Evolut supra-annular transcatheter aortic valves in a large real-world registry*. Cardiovasc Revasc Med, 2024. **69**: p. 1-9.
80. van Rosendaal, P.J., V. Delgado, and J.J. Bax, *Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review*. Eur Heart J, 2018. **39**(21): p. 2003-2013.
81. Dvir, D., et al., *Coronary obstruction in transcatheter aortic valve-in-valve implantation: preprocedural evaluation, device selection, protection, and treatment*. Circ Cardiovasc Interv, 2015. **8**(1).
82. Dvir, D., et al., *Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves*. JAMA, 2014. **312**(2): p. 162-70.
83. Sanchez, R., et al., *Central Blood Pressure Waves Assessment: A Validation Study of Non-invasive Aortic Pressure Measurement in Human Beings*. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2020. **27**(2): p. 165-174.
84. Shiraishi, M., T. Murakami, and K. Higashi, *The accuracy of central blood pressure obtained by oscillometric noninvasive method using Mobil-O-Graph in children and adolescents*. J Hypertens, 2020. **38**(5): p. 813-820.
85. Adjì, A., K. Hirata, and M.F. O'Rourke, *Clinical use of indices determined non-invasively from the radial and carotid pressure waveforms*. Blood Press Monit, 2006. **11**(4): p. 215-21.
86. Dahlof, B., et al., *Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2005. **366**(9489): p. 895-906.

87. Wilkinson, I.B., et al., *Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects*. Hypertension, 2001. **38**(6): p. 1461-6.
88. McEniery, C.M., et al., *Central blood pressure: current evidence and clinical importance*. Eur Heart J, 2014. **35**(26): p. 1719-25.
89. Liu, P.Y., et al., *Invasive measurements of pulse wave velocity correlate with the degree of aortic valve calcification and severity associated with matrix metalloproteinases in elderly patients with aortic valve stenosis*. Clin Sci (Lond), 2004. **107**(4): p. 415-22.
90. Salvi, P., et al., *Noninvasive Estimation of Aortic Stiffness Through Different Approaches*. Hypertension, 2019. **74**(1): p. 117-129.
91. Broyd, C.J., et al., *Pulse wave velocity can be accurately measured during transcatheter aortic valve implantation and used for post-procedure risk stratification*. J Hypertens, 2019. **37**(9): p. 1845-1852.
92. Kurt, I.H., et al., *The Influence of Aortic Pulse Wave Velocity on Short-Term Functional Capacity in Patients with Mild Paravalvular Regurgitation Following Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Braz J Cardiovasc Surg, 2020. **35**(4): p. 504-511.
93. Kidher, E., et al., *High aortic pulse wave velocity is associated with poor quality of life in surgical aortic valve stenosis patients*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014. **19**(2): p. 189-97.
94. Kidher, E., et al., *Aortic stiffness as a marker of cardiac function and myocardial strain in patients undergoing aortic valve replacement*. J Cardiothorac Surg, 2014. **9**: p. 102.
95. Mitchell, G.F., et al., *Hemodynamics of increased pulse pressure in older women in the community-based Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study*. Hypertension, 2008. **51**(4): p. 1123-8.
96. Nurnberger, J., et al., *Augmentation index is associated with cardiovascular risk*. J Hypertens, 2002. **20**(12): p. 2407-14.
97. Vriz, O., et al., *Augmentation index predicts mortality in patients with aortic stenosis: an echo-tracking study*. Int J Cardiovasc Imaging, 2021. **37**(5): p. 1659-1668.
98. Jones, D.R., et al., *Impact of increased augmentation index and valvuloarterial impedance on symptom recovery after aortic valve replacement for severe aortic stenosis*. Int J Cardiol Heart Vasc, 2021. **32**: p. 100705.
99. Wassertheurer, S., et al., *A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method*. J Hum Hypertens, 2010. **24**(8): p. 498-504.
100. Weber, T., et al., *Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure*. Hypertension, 2011. **58**(5): p. 825-32.
101. Hametner, B., et al., *Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements*. Blood Press Monit, 2013. **18**(3): p. 173-6.
102. Luzardo, L., et al., *24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: a feasibility study*. Hypertens Res, 2012. **35**(10): p. 980-7.
103. Feistritzer, H.J., et al., *Comparison of an oscillometric method with cardiac magnetic resonance for the analysis of aortic pulse wave velocity*. PLoS One, 2015. **10**(1): p. e0116862.
104. Schwartz, J.E., P.U. Feig, and J.L. Izzo, Jr., *Pulse Wave Velocities Derived From Cuff Ambulatory Pulse Wave Analysis*. Hypertension, 2019. **74**(1): p. 111-116.

105. Paiva, A.M.G., et al., *Reference values of office central blood pressure, pulse wave velocity, and augmentation index recorded by means of the Mobil-O-Graph PWA monitor*. Hypertens Res, 2020. **43**(11): p. 1239-1248.
106. Goudzwaard, J.A., et al., *Short-term changes of blood pressure and aortic stiffness in older patients after transcatheter aortic valve implantation*. Clin Interv Aging, 2019. **14**: p. 1379-1386.
107. Michail, M., et al., *Acute Effects of Transcatheter Aortic Valve Replacement on Central Aortic Hemodynamics in Patients With Severe Aortic Stenosis*. Hypertension, 2020. **75**(6): p. 1557-1564.
108. Pagoulatou, S., et al., *Acute effects of transcatheter aortic valve replacement on the ventricular-aortic interaction*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020. **319**(6): p. H1451-H1458.
109. Kilicaslan, B., et al., *Impact of the recovery of left ventricular ejection fraction after TAVI on mortality in patients with aortic stenosis*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2021. **49**(8): p. 606-614.
110. Graziani, F., et al., *Acute haemodynamic impact of transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis*. ESC Heart Fail, 2022. **9**(3): p. 1721-1730.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht verschiedener Formen der bikuspiden Aortenklappe

Abbildung 2: Postrheumatische Aortenklappenstenose

(Quelle:https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aortic_stenosis_rheumatic,_gross_pathology_20G0014_lores.jpg Attribution: CDC/Dr. Edwin P. Ewing, Jr., Public domain, via Wikimedia Commons)

Abbildung 3: Frank-Starling Kurve einer hochgradigen Aortenklappenstenose im Vergleich zum Normalbefund

Abbildung 4: EKG Veränderungen bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bspw. durch eine hochgradige Aortenklappenstenose bedingt

(Quelle:https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Morbus_Fabry_EKG_01.jpg Attribution: Pr Albert A. HAGEGE, University René Descartes, Paris, France., CC BY 2.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0>>, via Wikimedia Commons)

Abbildung 5: Physikalische Grundlage der Kontinuitätsgleichung

Abbildung 6: Planimetrie einer Aortenklappenstenose

(Quelle:[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Stenosis_of_aortic_valve_E00866_\(CardioNetworks_ECHOpedia\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Stenosis_of_aortic_valve_E00866_(CardioNetworks_ECHOpedia).jpg) Attribution: CardioNetworks: Secretariat, CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>>, via Wikimedia Commons)

Abbildung 7: CW-Doppler Signal einer Aortenklappenstenose

(Quelle:[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aortic_valve_stenosis_E00127_\(CardioNetworks_ECHOpedia\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aortic_valve_stenosis_E00127_(CardioNetworks_ECHOpedia).jpg) Attribution: CardioNetworks: Secretariat, CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>>, via Wikimedia Commons)

Abbildung 8: Einteilung und Gradierung der Aortenklappenstenose

Abbildung 9: Invasive Messung des transvalvulären Druckgradienten der Aortenklappe

(Quelle:https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aortic_Stenosis_-_Hemodynamic_Pressure_Tracing.svg Attribution: derivativework: McSush(talk)Aortic_Stenosis_Hemodynamic_Pressure_Tracing.png:Ksheka at en.wikipedia, CC BY-SA 2.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0>>, via Wikimedia Commons)

Abbildung 10: TAVI vs. SAVR bei Aortenklappenstenose

Abbildung 11: Schematische Darstellung einer TAVI Implantation (ballonexpandierendes System)

Abbildung 12: Valve-in-Valve als TAVI in einer biologischen Aortenklappenprothese

(Quelle:https://commons.wikimedia.org/wiki/File:TAVI_in_biologischem_Aortenklappenersatz_bei_Restenose_82W_-_CR_schraeg_und_CT_coronar_-_001.jpg Attribution: Hellerhoff, CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>>, via Wikimedia Commons)

Abbildung 13: Schematische Darstellung des Messprinzips des systolischen und diastolischen peripheren Blutdrucks nach Riva- Rocci (Einheit mmHg)

(Quelle: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2111_Blood_Pressure_Graph.jpg Attribution: OpenStax College, CC BY 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>>, via Wikimedia Commons)

Abbildung 14: Schematische Skizze Mobil-O-Graph der Firma I.E.M.

Abbildung 15: Pulswelle der peripheren Gefäße

Abbildung 16: Zentrale Pulswelle in elastischen Gefäßen

Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Schlagvolumen und Ventrikelfüllung

Abbildung 18: Patientenverteilung CEBPELIN-IVORY Studie

Abbildung 19: Bland-Altman-Plot des Vergleichs der Systole ohne Anwendung des MAD-C2 Algorithmus der Manschettenblutdruckmessung versus Kathetermessung.

Abbildung 20: Bland-Altman-Plot des Vergleichs der Diastole ohne Anwendung des MAD-C2 Algorithmus der Manschettenblutdruckmessung versus Kathetermessung.

Abbildung 21: Bland-Altman-Plot des Vergleichs der Systole mit Anwendung des MAD-C2 Algorithmus der Manschettenblutdruckmessung versus Kathetermessung

Abbildung 22: Bland-Altman-Plot des Vergleichs der Systole mit Anwendung des MAD-C2 Algorithmus der Manschettenblutdruckmessung versus Kathetermessung

Abbildung 23: Verwendete TAVI Prothesen im periinterventionellen Gesamtkollektiv

Abbildung 24: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor und nach TAVI

Abbildung 25: Boxplot des maximalen und mittleren Druckgradienten vor und nach TAVI

Abbildung 26: Boxplot zur Darstellung der Klappenöffnungsfläche vor und nach TAVI

Abbildung 27: Boxplot zur Darstellung der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit vor und nach TAVI

Abbildung 28: Paravalvuläre Leckage nach TAVI

Abbildung 29: Box Plot des Cardiac Index zu den Zeitpunkten t0 bis t5

Abbildung 30: Periprozeduraler Verlauf der Mittelwerte des zentralen systolischen Blutdrucks

Abbildung 31: Periprozeduraler Verlauf der Mittelwerte des zentralen diastolischen Blutdrucks

Abbildung 32: Boxplot des zentralen systolischen Blutdrucks zu den Zeitpunkten t0 bis t5

Abbildung 33: Boxplot der Pulswellengeschwindigkeit zu den Zeitpunkten t_0 bis t_5

Abbildung 34: Aortale Druck- und Flusskurve bei hochgradiger Aortenklappenstenose

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Parameter des Laplaceschen Gesetzes

Tabelle 2: Übersicht der Parameter der Gorlin-Formel

Tabelle 3: Übersicht der Variablen des EuroSCORE II

Tabelle 4: Übersicht der Variablen des STS PROM Score

Tabelle 5: Empfehlungsgrade für Indikationen TAVI/ SAVR nach ESC/ EACTS Guideline 2025

Tabelle 6: Übersicht der Zugangswege der TAVI

Tabelle 7: Übersicht der aktuellen TAVI Prothesen mit Zulassungsstudien

Tabelle 8: Übersicht der aktuellen Studienlage der TAVI vs. SAVR

Tabelle 9: Schrittmacherimplantationsraten der verschiedenen TAVI Prothesen sowie Übersicht der Vor- und Nachteile

Tabelle 10: Abschätzung des rechtsatrialen Drucks (RAP) anhand der Vena cava inferior (VCI) und der Atemvariabilität

Tabelle 11: Einteilung der verschiedenen Messqualitäten des Mobil-O-Graph

Tabelle 12: Aktuelle Studien zur Validierung des ArcSolver Algorithmus des Mobil-O-Graph

Tabelle 13: Deskriptive Statistik des gesamten Studienkollektivs der CEBPELIN-IVORY Studie

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Validierungsstudie

Tabelle 15: Deskriptive Statistik des periinterventionellen Patientenkollektivs

Tabelle 16: Ergebnisse der Validierungsstudie unter Berücksichtigung aller Messqualitäten (n=28)

Tabelle 17: Ergebnisse der Validierungsstudie ohne Messqualität 6 und 7 (n=28)

Tabelle 18: Übersicht der Parameter der Tabellen 16 und 17

Tabelle 19: Echokardiographische Parameter vor TAVI (n=28)

Tabelle 20: Echokardiographische Parameter nach TAVI (n=28)

Tabelle 21: Übersicht der Dauermedikation unter Angabe der Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima der Defined Daily Dose

Tabelle 22: Übersicht der periinterventionellen Kumulativedosen von Sedativa, Analgetika und Katecholaminen unter Angabe der Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima

Tabelle 23: Mittelwerte und Standardabweichung des Pulsdrucks zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 24: Mittelwerte und Standardabweichung des zentralen Pulsdrucks zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 25: Mittelwerte und Standardabweichung des Augmentationsindex zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 26: Mittelwerte und Standardabweichung des Reflexionskoeffizienten zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 27: Mittelwerte und Standardabweichung des total vaskulären Widerstands zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 28: Mittelwerte und Standardabweichung der Herzfrequenz zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 29: Mittelwerte und Standardabweichung des Schlagvolumens zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 30: Mittelwerte und Standardabweichung des Herzzeitvolumens zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 31: Mittelwerte und Standardabweichung des Cardiac Index zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 32: Mittelwerte und Standardabweichung des zentralen systolischen Blutdrucks zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 33: Mittelwerte und Standardabweichung des zentralen diastolischen Blutdrucks zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 34: Mittelwerte und Standardabweichung der Pulswellengeschwindigkeit zu den Zeitpunkten 1-3

Tabelle 35: Vergleich der Patientencharakteristika der Studie von Weber et al. der Validierungsstudie/ CEBPELIN-IVORY