

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

**Implementierung eines Screeningprogrammes für
Transthyretin-Amyloidose bei Patienten nach
TAVI
Eine prospektive Beobachtungsstudie**

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

vorgelegt von
Jan Grobecker
aus Köln

promoviert am 20. November 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

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

1. Gutachter: Professor Dr. med. R. J. Pfister
2. Gutachter: Professor Dr. med. H. Reuter

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.

Die Organisation der Implementierung des ATTR-Amyloidose-Screenings nach TAVI erfolgte federführend durch mich. Unterstützend wirkte dabei Herr Friedrich Grünagel, der ebenfalls Doktorand in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Pfister ist, sich in seiner Forschung aber auf die Auswertung klinischer Risikoparameter bei Patienten konzentriert, bei denen im Rahmen des Screenings eine Amyloidose festgestellt wurde.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde durch mich fortlaufend gepflegt und insbesondere die Sichtung aller Patientendaten sowie Echokardiographiebefunde erfolgte selbstständig durch mich.

Die anschließende Validitätskontrolle der kontrollierten Echokardiographien erfolgte durch Frau Dr. med Svenja Ney sowie durch Herrn Dr. med Richard Nies.

Die statistische Auswertung aller Daten sowie die Visualisierung erfolgte selbstständig durch mich.

Zur Sammlung der Daten und der statistischen Auswertung habe ich folgende Programme benutzt: Microsoft Excel, Programm Research Electronic Data Capture (RedCap) und die Statistikprogramme R und R Studio.

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 23.07.2024

Jan Grobecker

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Roman Pfister für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe diese Promotionsschrift zu erstellen. Ich möchte mich insbesondere für die sehr gute und engmaschige Betreuung, die Hilfe bei der konzeptionellen Erarbeitung des Promotionsthemas sowie jederzeit schnelle Rückmeldung und sehr hilfreiche Tipps bedanken.

Auch bei Frau Dr. Svenja Ney und Herrn Dr. Richard Nies möchte ich mich sehr herzlich für die außerordentlich gute Betreuung im Rahmen des Promotionsprojektes sowie die wertschätzende Zusammenarbeit bedanken!

Herrn Friedrich Gruenagel danke ich für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Etablierung des Amyloidose-Screenings sowie des Erstellens des TAP-TAVI Registers.

Meiner Familie möchte ich für die uneingeschränkte Unterstützung danken, die sie mir während der gesamten Studienzeit und auch während der Promotion geleistet haben. Ohne euch wäre nichts von alledem möglich gewesen!

Für meine Familie und meine Freunde

Inhaltsverzeichnis

1.	ZUSAMMENFASSUNG	9
2.	EINLEITUNG	11
	2.1 Aortenklappenstenose	11
	2.1.1 Pathophysiologie und Hämodynamik der Aortenklappenstenose	12
	2.1.2 Hämodynamische Unterteilung der Aortenklappenstenose	14
	2.1.3 Prognose und therapeutische Optionen der Aortenklappenstenose	15
	2.1.4 TAVI	
	2.2 Amyloidosen	17
	2.2.1 Kardiale Manifestation der Amyloidose	18
	2.2.2 Pathophysiologie der Transthyretin-Amyloidose	19
	2.2.3 Diagnostik der kardialen Amyloidose	20
	2.2.3.1 Kardiale Basisdiagnostik	20
	2.2.3.2 Definitive Diagnostik	22
	2.2.4 Behandlungsoptionen und Prognose der Transthyretin-Amyloidose	23
	2.3 Koinkidenz von Aortenklappenstenose und Transthyretin-Amyloidose	25
	2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	27
3.	MATERIAL UND METHODEN	29
	3.1 Patientenselektion	29
	3.2 Klinischer Ablaufalgorithmus	30
	3.3 Datenerhebung	33
	3.4 Statistische Auswertungen	33
4.	ERGEBNISSE	35
	4.1 Patientenzahlen	35
	4.1.1 Zeitliche Entwicklung des Screenings	37
	4.2 Echokardiographisch erhobene IVSd bei Screening	38
	4.3 Nachträglich kontrollierte IVSd	39
	4.3.1 Approval Rate	39
	4.4 Analyse der Reliabilität der IVSd durch Betrachtung serieller Echokardiographie-Untersuchungen	41
	4.4.1 Schallbedingungen	41
	4.4.2 Verteilung der IVSd	42
	4.4.3 Schwankungen der IVSd	43
	4.4.4 Analyse der Reliabilität	44

5.	DISKUSSION	46
	5.1 Betrachtung der Patientenzahlen im Kontext des implementierten Screening Schemas	46
	5.1.1 TAVI-Assoziierte Komorbiditäten und Komplikationen	47
	5.1.2 COVID-19 Pandemie	51
	5.1.3 Betrachtung Studiendesign vergleichbarer Studien	52
	5.1.4 Analyse der Beobachteten Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Punkte 5.1-5.1.3	53
	5.2 Interventrikuläre septale Wanddicke	56
	5.2.1 Analyse der Approval Rate	56
	5.2.1.1 Mögliche Gründe der beobachteten Approval Rate	57
	5.2.1.2 Folgen der beobachtete Approval Rate	58
	5.2.2 Reliabilität der Bestimmung der IVSd	60
	5.2.2.1 Schwankung der Werte	65
	5.2.2.2 Quantitative Analyse der Reliabilität	61
	5.3 Implikationen	63
	5.4 Limitationen der Arbeit	66
	5.4.1 Beobachtete Patientenzahlen	66
	5.4.2 Approval Rate	66
	5.4.3 Reliabilität der IVSd	67
	5.5 Weiterführende Forschung	68
6.	LITERATURVERZEICHNIS	70
7.	ANHANG	76
	7.1 Abbildungsverzeichnis	76
	7.2 Tabellenverzeichnis	76

Abkürzungsverzeichnis

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

AKI: Acute kidney injury: Akutes Nierenversagen

AL: Leichtketten Amyloidose

AÖF: Aortale Öffnungsfläche

ASO: Antisense-Oligonukleotide

ATTR: Transthyretin-Amyloidose

ATTRm: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose

ATTRwt: Wildtyp Transthyretin-Amyloidose

CT: Computer-Tomographie

DRG: Diagnosis-related-groups

Echo: Echokardiographie (Transthorakal)

EF: Ejektionsfraktion

EKG: Elektrokardiographie

GLS: Global-Longitudinal-Strain

HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

HI-Ambulanz: Herzinsuffizienz-Ambulanz

HI: Herzinsuffizienz

IVSd: Interventrikuläre septale Wanddicke

LAE: Lungenarterienembolie

MRT: Magnetresonanztomographie

SAA / AA: Serumamyloid A Amyloidose

SAVR: Surgical aortic valve replacement (chirurgischer Aortenklappenersatz)

SD: Standardabweichung

SPECT: Single-Photon-Emission Computertomographie

SV: Schlagvolumen

TAVI/TAVR: Transcatheter aortic valve implantation / replacement: Kathetergestützter Aortenklappenersatz

TEE: Transösophageale Echokardiographie

TTE: Transthorakale Echokardiographie

TTR: Transthyretin

VHF: Vorhofflimmern

VIC: Valve intestinal Cells

1. Zusammenfassung

Im Rahmen der Transthyretin-Amyloidose (ATTR) lagern sich Transthyretin-Fibrillen insbesondere im Myokard ab und es kommt über eine restriktive Kardiomyopathie zur Herzinsuffizienz. Mit Tafamidis (*Vyndaqueel*) steht erstmals eine therapeutische Option zur Verfügung, welche die Krankheitsprogression bremst und einen signifikanten Effekt hinsichtlich Mortalität und Funktionalität zeigt. Da die Symptomatik der ATTR unspezifisch ist und die Erkrankung in der Regel sehr spät erkannt wird, sind Screeningprogramme zur Diagnosestellung einer ATTR in Risikokollektiven unabdingbar. Ein zentrales Risikokollektiv, das bereits in mehreren Studien ausgemacht wurde, stellen Patienten mit hochgradiger seniler Aortenklappenstenose dar.

Ziel dieser Arbeit war es, im Herzzentrum der Uniklinik Köln, beginnend im März 2021, ein ATTR Screening-Programm für Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und kathetergestützter Aortenklappenimplantation (TAVI) in die klinische Routine zu implementieren und die Machbarkeit sowie potentielle Barrieren zu evaluieren.

Über einen Zeitraum von insgesamt 2,5 Jahren wurden alle Patienten, die im Herzzentrum der Uniklinik Köln eine TAVI erhielten, hinsichtlich Alter (≥ 60 Jahre), pathologischer Myokardverdickung (diastolische interventrikuläre Septumdicke IVSd ≥ 12 mm) und Wohnortnähe zur Klinik als Zielpopulation gescreent und in eine gesonderte Nachsorge in der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Uniklinik Köln eingeplant. Hier wurde den Patienten eine Skelettszintigraphie zur definitiven Diagnostik einer etwaigen ATTR empfohlen und geplant. Darüber hinaus wurde in einer Untergruppe das Einschlusskriterium IVSd ≥ 12 mm aus der prä-TAVI Echokardiographie auf Validität geprüft.

417 Patienten erfüllten im Screening die drei Einschlusskriterien, wobei bei 284 Patienten die IVSd kontrolliert wurde und 114 Patienten bei nachgemessenem IVSd < 12 mm ausgeschlossen wurden. Die restlichen 133 der 417 identifizierten Patienten, bei denen keine Kontrolle der IVSd erfolgte, wurden ebenfalls für die gesonderte Nachsorge in der Herzinsuffizienz-Ambulanz eingeplant. Es wurden somit insgesamt 303 Nachsorgeuntersuchungen im Rahmen des ATTR Screenings geplant.

Bei der Nachsorgeuntersuchung zeigte sich eine hohe Drop-Out Rate von 64,2%: 108 von 303 Patienten erschienen zum Termin. Die Akzeptanz hinsichtlich einer diagnostischen Skelettszintigraphie unter den Patienten der Amyloidose-Nachsorge war hoch: Es erfolgten 84 von 108 empfohlenen Skelettszintigraphien (77,8%).

Die Gründe für die beobachteten Patientenzahlen sind vielschichtig und lassen sich am ehesten auf die durch Morbidität verminderte Funktionalität bzw. Mobilität der Patienten sowie auf überschneidende Nachsorgeuntersuchungen an vorbehandelnden und damit Patienten näheren Institutionen zurückführen.

Hervorzuheben ist, dass sich 40,1% aller kontrollierten Septumdicken als $< 12\text{mm}$ zeigten, obwohl diese in den initialen Befunden als $\geq 12\text{mm}$ angegeben waren. In der Gruppe mit initial gemessener Septumdicke von 12mm oder 13mm konnten 47,8% aller Befunde nicht als $\geq 12\text{mm}$ bestätigt werden. In der Gruppe der prä-TAVI Echokardiographien, in denen initial eine Septumdicke $\geq 14\text{mm}$ angegeben war, konnten 30,6% nicht als $\geq 12\text{mm}$ bestätigt werden.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Promotionsarbeit lässt sich die Notwendigkeit ableiten, zukünftig weitere Bestrebungen anzustellen, um Struktur- und Patientenseitig die Zuführung sowie die Akzeptanz von Risikopatienten in und für ein Amyloidose-Screening zu erhöhen. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der hohen grundsätzlichen Bereitschaft hinsichtlich einer diagnostischen Skelettszintigraphie. Weiterhin sollte die Risikostratifizierung im Vorfeld des Amyloidose-Screenings anhand der IVSd überdacht werden, um in Zukunft die Gruppe der fälschlicherweise ins Amyloidose-Screening eingeschlossenen Patienten zu reduzieren und damit die Gesamteffizienz des Systems zu optimieren.

2. Einleitung

2.1 Aortenklappenstenose

Bei der Aortenklappenstenose (Aortenstenose) handelt es sich um eine der weltweit häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen, welche insbesondere ältere Patienten betrifft und zu den häufigsten kardiovaskulären Gründen einer Krankenhauseinweisung bei dieser Gruppe zählt. [1, 2]

Ätiologisch lassen sich drei wesentliche Ursachen für das Vorliegen einer Aortenklappenstenose ausmachen:

Die häufigste Ursache einer Aortenklappenstenose stellt eine degenerative Kalzifizierung der Aortenklappe dar (sog. senile Form der Aortenklappenstenose). Weiterhin kann auch das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe einen Grund für eine Aortenstenose (in diesem Fall eine kongenitale Aortenklappenstenose) darstellen. Eine in wohlhabenden Ländern zunehmend weniger häufig vorkommende Ätiologie der Aortenklappenstenose stellt die degenerative Veränderung der Klappe in Folge eines rheumatischen Fiebers dar. [3]

Die quantitative Verteilung der verschiedenen Ätiologien, die der Aortenklappenstenose zugrundeliegen, wurde im Rahmen der *Euro Heart Survey on Valvular Disease* untersucht: Hierbei zeigte sich unter 1197 Patienten mit Aortenklappenstenose in 81,9% und somit dem überwiegenden Großteil der Fälle, eine degenerative Ursache als zugrundeliegend. In 11,2% der Fälle lag rheumatisches Fieber zugrunde und 5,4% der beobachteten Fälle wurden einer kongenitalen Aortenklappenstenose zugeschrieben. [4]

Die Prävalenz der Aortenklappenstenose korreliert stark mit dem Alter der Patienten:

Während die Prävalenz für das Vorliegen einer Aortenklappenstenose bei Patienten im Alter von 50-59 Jahren noch bei 0,2% liegt, steigt sie bei Patienten im Alter von 60-69 Jahren auf 1,2% an. [5] Verschiedene Studien fanden bei Patienten über 75 Jahren eine Prävalenz von 2,6% [6] bzw. 2,9% [7] für das Vorliegen einer Aortenklappenstenose. Eine Metaanalyse aus insgesamt 7 Studien aus Europa und Nordamerika zeigte in dieser Altersklasse eine Prävalenz für das Vorliegen einer Aortenklappenstenose von 3,4% und mit 12,4% eine besonders hohe Prävalenz für das Vorliegen einer Aortenklappensklerose, welche die Vorstufe der Aortenklappenstenose darstellt. [8]

Diese Daten decken sich mit der mit dem Patientenalter voranschreitenden Prävalenz der Aortenklappenstenose: So liegt die beobachtete Prävalenz bei Patienten über 80 Jahren in verschiedenen Studien bereits bei 4% [6] bis 8,9% [5].

2.1.1 Pathophysiologie und Hämodynamik der Aortenklappenstenose

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose stellen analog zur Atherosklerose insbesondere männliches Geschlecht, Alter, Rauchen, Hypercholesterinämie sowie Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie und Diabetes Mellitus dar. [6, 9, 10]

Die der degenerativen Aortenklappenstenose zugrundeliegende Pathophysiologie wurde lange Zeit als ein passiver degenerativer Prozess beschrieben, der maßgeblich aus dem Zusammenspiel der Hämodynamischen Scherkräfte an der Aortenklappe und einem degenerativen Prozess analog zur Atherosklerose besteht. [11, 12]

Neuere Studien legen jedoch nahe, dass es sich stattdessen um einen teilweise aktiven Prozess handelt, in den sog. *Valve Interstitial Cells* (VICs) [13] zentral involviert sind. Dabei handelt es sich um Zellen, die dem Interstitium des Gewebes der Aortenklappe zugehörig sind und einen maßgeblichen Effekt auf die Kalzifizierung im Rahmen der degenerativen Aortenklappenstenose zu haben scheinen. [13] Die oben genannten atherosklerotischen Risikofaktoren spielen hierbei eine entscheidende Rolle im Rahmen der Pathophysiologie der Aortenklappenstenose, indem sie eine sterile Inflammationsreaktion im Gewebe der Aortenklappe begünstigen können, [14] woraufhin es zu einer Einwanderung von inflammatorischen Zellen in die Aortenklappe kommt und die der Aortenklappe nativen VICs eine Differenzierung zu Zellen mit osteoblastischer Aktivität erfahren, was maßgeblich zur Kalzifizierung der Klappe führt. [12-14]

Aufgrund des höheren Widerstandes, der sich im Rahmen der Aortenklappenstenose für die Auswurfleistung des linken Ventrikels ergibt, kommt es im Verlauf in der Regel zu einer zunehmenden Hypertrophie des linksventrikulären Myokards.[15] Dabei kann sich sowohl eine diastolische Insuffizienz durch gestörte Füllung des Ventrikels als auch eine systolische Insuffizienz durch reduzierte Pumpfunktion einstellen [3, 15] und zu den Kernsymptomen der Aortenklappenstenose führen: Synkope, Angina Pectoris und Dyspnoe. [16]

Die reguläre aortale Öffnungsfläche (AÖF) beträgt ca. 3cm. [17] Dabei hat eine Verkleinerung im Rahmen einer Aortenklappenstenose bis etwa zur Halbierung der Öffnungsfläche auf 1,5cm noch keinen gravierenden Effekt auf die diagnostisch relevante Hämodynamik im Bereich der Aortenklappe. [17] Von einer Verkleinerung der AÖF im Sinne einer hochgradigen Aortenklappenstenose spricht man dabei ab einer Größe $\leq 1\text{cm}^2$ bzw. von einem *aortic valve area index* (AÖF/Körperoberfläche) $\leq 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$. [18]

Die zentralen hämodynamischen Gegebenheiten der Aortenklappenstenose sind die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe sowie der durchschnittliche Druckgradient zwischen den Abschnitten vor und hinter der Aortenklappe (mittlerer Druckgradient). [16] Diese sind typischerweise erhöht aufgrund des verminderten Diameters der Fläche nach Öffnung der Aortenklappe während der Systole:

Beide Parameter hängen unmittelbar mit einer Veränderung der aortalen Öffnungsfläche (AÖF) zusammen. Die erhöhte maximale Flussgeschwindigkeit ergibt sich aus dem Kontinuitätsgesetz [17], wobei das Produkt aus Querschnittsfläche und Strömungsgeschwindigkeit über einen Kalibersprung in einer Röhre, in diesem Fall einem Gefäß bzw. dem Linksventrikulären Ausflustrakt über die Aortenklappe in die Aorta Ascendens, konstant bleibt.

$$A1 * v1 = A2 * v2$$

Abbildung 1: Kontinuitätsgleichung zur Veranschaulichung des Zusammenhangs der Querschnittsfläche und der Strömungsgeschwindigkeit. A = Querschnittsfläche, v = Strömungsgeschwindigkeit (aortale Flussgeschwindigkeit)

Die im Rahmen einer Aortenklappenstenose verminderte AÖF führt also zu einer erhöhten Flussgeschwindigkeit. Diese ist im Sinne einer hochgradigen Aortenklappenstenose erhöht bei Werten $\geq 4\text{m/s}$. [18]

Der Druckgradient über die Aortenklappe hinweg kann über die modifizierte Bernoulli-Gleichung mit der maximalen Strömungsgeschwindigkeit berechnet werden. [19]

$$\Delta P = 4v^2$$

Abbildung 2: mod. Bernoulli-Gleichung zur Berechnung des Druckgradienten.
 ΔP = Druckgradient, v = maximale aortale Flussgeschwindigkeit

Aus der Formel ergibt sich bei einer erhöhten aortalen Flussgeschwindigkeit (v), welche im Rahmen einer verminderten AÖF erhöht ist (s.o.), ebenfalls ein erhöhter mittlerer Druckgradient.

Dieser ist im Sinne einer hochgradigen Aortenklappenstenose erhöht bei Werten $\geq 40\text{mmHg}$. [18]

2.1.2 Hämodynamische Unterteilung der Aortenklappenstenose

Aus den unter 2.1.1 genannten hämodynamischen Folgen der verminderten aortalen Öffnungsfläche im Rahmen einer Aortenklappenstenose ergeben sich verschiedene Entitäten der Aortenklappenstenose:

Typische Aortenklappenstenose

Die typische Aortenklappenstenose (high flow / high gradient Aortenklappenstenose) zeichnet sich neben einer verminderten AÖF (siehe 2.1.1) durch einen mittleren Gradienten $\geq 40\text{mmHg}$ und eine maximale aortale Flussgeschwindigkeit $\geq 4\text{m/s}$ aus. [20]

Atypische Aortenklappenstenose

Die atypische Aortenklappenstenose (low flow / low gradient Aortenklappenstenose) zeichnet sich dadurch aus, dass bei einer verminderten AÖF kein erhöhter Druckgradient bzw. keine erhöhte maximale aortale Flussgeschwindigkeit besteht: AÖF $\leq 1\text{cm}^2$ bzw. AÖF-Index $\leq 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$ und mittlerer Gradient $< 40\text{mmHg}$ sowie maximale aortale Flussgeschwindigkeit $< 4\text{m/s}$. [21, 22] Die Abwesenheit eines erhöhten Gradienten bzw. einer erhöhten Flussgeschwindigkeit (siehe 2.1.1) ist dabei darauf zurückzuführen, dass zusätzlich zur stenosierten Aortenklappe eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion besteht. [22] Das heißt, dass bei betroffenen Patienten eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion vorliegt. [22]

Paradoxe Aortenklappenstenose

Die paradoxe Aortenklappenstenose (paradoxe low flow / low gradient Aortenklappenstenose) zeichnet sich ebenfalls dadurch aus, dass bei einer verminderten AÖF kein erhöhter Druckgradient bzw. maximale aortale Flussgeschwindigkeit besteht. Dabei besteht der Unterschied zur atypischen Aortenklappenstenose darin, dass bei der paradoxen Aortenklappenstenose keine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion vorliegt. [22] Dies ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass im Rahmen der paradoxen Aortenklappenstenose zusätzlich zur Aortenklappenstenose führend eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion vorliegt. [22] Aufgrund der verminderten enddiastolischen Füllung des linken Ventrikels folgt eine verminderte Auswurfleistung (daher auch normaler bzw. nicht erhöhter Gradient und maximale aortale Flussgeschwindigkeit), die allerdings in Bezug zur Vorlast prozentual normwertig ist – dementsprechend zeigt sich auch eine normale bzw. keine verminderte Ejektionsfraktion (im Gegensatz zur atypischen Aortenklappenstenose). [22, 23]

2.1.3 Prognose und therapeutische Optionen der Aortenklappenstenose

Bei der Aortenklappenstenose handelt es sich um eine schwere Erkrankung mit deutlichem Einfluss auf die Prognose der betroffenen Patienten:

Unbehandelt liegt die 4-Jahres Mortalität von Patienten unabhängig von weiteren berücksichtigten Faktoren bei milder Aortenklappenstenose bei 25%, bei mittelgradiger Aortenklappenstenose bei 33,5% und bei schwerer Aortenklappenstenose (Kriterien wie in 2.1.1 und 2.1.2 beschrieben) bei 44,9%. [24]

Einen besonders signifikanten Einfluss auf die Prognose von Patienten mit einer Aortenklappenstenose hat dabei das Auftreten von Symptomen (Angina, Synkope, Dyspnoe, Herzinsuffizienz-Symptomatik):

So liegt die 24-Monate Mortalität bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, die keinen chirurgischen bzw. interventionellen Ersatz der Aortenklappe erhielten und bei denen bereits Symptome der Aortenklappenstenose aufgetreten sind, bei 44,4%. [25] Bei Patienten, bei denen keine Symptome aufgetreten sind, liegt die 24-Monate Mortalität deutlich niedriger bei 9,9%. [25]

Der signifikante Einfluss auf die Prognose, den das Auftreten von Symptomen hat, ist womöglich durch den pathophysiologischen Verlauf der Aortenklappenstenose bedingt:

Dabei kann die erhöhte linksventrikuläre Nachlast, die sich im Rahmen einer stenosierten Aortenklappe durch erschwerte Öffnung der Klappe ergibt, über einen mitunter jahrelangen Zeitraum [12] durch Hypertrophie der Kardiomyozyten und damit einhergehender stärkerer Auswurfleistung kompensiert werden, was zu einer Verringerung der Wandspannung des linken Ventrikels führt. [26] Mit zunehmender Wanddicke schränkt sich allerdings auch die Kontraktilität des Myokards ein, weiterhin kommt es zu einer Minderversorgung des Myokards bei zu großer Wanddicke, woraufhin sich zusätzlich zur Hypertrophie ein myokardiales Remodeling einstellen kann im Sinne von Apoptosen und fibrotischen Umwandlungsprozessen. Aus diesen Prozessen kann sich sowohl eine systolische als auch eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion ergeben. [12, 27-29]

Mit zunehmender Dekompensation des Myokards kommt es zu hämodynamischen Veränderungen, die das Auftreten von Symptomen insbesondere bei körperlicher Anstrengung hervorrufen, weshalb häufig eine Schonhaltung bzw. Aktivitätseinschränkung bei Patienten besonders in der frühen symptomatischen Phase beobachtet wird. [30, 31]

Insbesondere aufgrund der bekannten Risikofaktoren hinsichtlich der Entwicklung einer Aortenklappenstenose (siehe 2.1.1) galt lange eine medikamentöse Therapie analog zur Primär- und Sekundärprophylaxe der Atherosklerose als Option im Rahmen der Behandlung der Aortenklappenstenose. [32]

Dabei konnte experimentell ein möglicher Einfluss einer Statintherapie auf die osteoblastische Aktivität von Zellen der Aortenklappe gezeigt werden [33]. Jedoch konnten mehrere klinische Studien keinen Vorteil hinsichtlich des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit Aortenklappenstenose unter Statintherapie zeigen. [34, 35]

Weiterhin konnte auch in einzelnen klinischen Studien ein potenziell krankheitsmodifizierender Benefit durch die Gabe von ACE-Hemmern nachgewiesen werden. [36-38] Zum aktuellen Zeitpunkt spielt die medikamentöse Therapie im Rahmen der Behandlung der Aortenklappe allerdings keine Rolle. [18, 39]

Es stehen chirurgische (SAVR, *surgical aortic valve replacement*) und interventionelle (TAVI / TAVR, *transcatheter aortic valve implantation/replacement*) Klappenersatzverfahren zur Therapie der Aortenklappenstenose zur Verfügung. [40] Dabei erfolgt die Wahl eines Verfahrens in der Regel im Rahmen eines interdisziplinären Heart-Teams und richtet sich primär nach perioperativem/interventionellem Risiko maßgeblich anhand des Alters und der Komorbiditäten der Patienten. [18, 39, 40]

Eine Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe zur interventionellen Vergrößerung der AÖF stellt heute nur eine sekundäre Therapieoption dar, in der Regel in einem palliativen Kontext oder zur Symptomlinderung und zeitlichen Überbrückung bis zu einer TAVI. [40]

2.1.4 TAVI

Bei der TAVI-Prozedur werden grundsätzlich mehrere Zugangsarten unterschieden:

Die überwiegende Mehrheit aller TAVIs erfolgt über einen transarteriellen Zugang. [40] Dieser erfolgt in der Regel über die A. femoralis communis, wobei alternativ auch ein Zugang über die A. subclavia bzw. die A. axillaris möglich ist [41], dies kann beispielsweise bei starker Verkalkung im Bereich der A. femoralis communis oder einem zu kleinen Kaliber erforderlich werden. [40] Weiterhin ist ein sog. transapikaler Zugang möglich, bei dem eine Minithorakotomie erfolgt und ein Zugang zur Aortenklappe über den Apex Cordis hinweg erfolgt [40], was allerdings aufgrund von größeren periprozeduralen Risiken und einem, mit dem Zugangsweg assoziierten, längeren Krankenhausaufenthalt [42] immer seltener erfolgt, so dass als Alternative zum klassischen Zugangsweg (A. femoralis communis) in der Regel

ein arterieller Zugang über die A. axillaris oder die A. subclavia gewählt wird, insbesondere aufgrund des vergleichbaren periprozeduralen Risikoprofils. [43]

Grundsätzlich sind für die Durchführung der TAVI-Intervention sowohl eine Vollnarkose als auch eine Lokalanästhesie unter intensivem anästhesiologischen Monitoring möglich. [40, 44] Dabei gestaltet sich der prozedurale Erfolg insgesamt vergleichbar, es sind keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Komplikationen und Erfolg bekannt. [44]

Unter Lokalanästhesie ist es jedoch nicht möglich, eine dauerhafte Transösophageale Echokardiographie (TEE) zu etablieren, welche im Rahmen der Lagekontrolle und des Monitorings hinsichtlich prioprozeduraler Komplikationen hilfreich sein kann. [44] Insbesondere die Lagekontrolle der Aortenklappenprothese erfolgt allerdings primär kontrastmittelgestützt unter Röntgenkontrolle. [40, 44] Insgesamt erfolgt die überwiegende Mehrheit aller TAVIs unter Lokalanästhesie. [40, 44]

2.2 Amyloidosen

Amyloidosen stellen eine Gruppe von Erkrankungen dar, bei denen sich sog. Amyloid in verschiedenen Geweben und somit auch Organen im Körper bildet und ablagert. [45] Bei dem Amyloid handelt es sich um unlösliche Proteinfibrillen, die sich extrazellulär ablagern. [46] Dabei besteht das Amyloid aus ineinander verdrehten Proteinfilamenten, welche sich in ihrer β -Faltblatt Struktur befinden. [46] Eine interne Stabilität des Amyloids ist dadurch gegeben, dass die verschiedenen Proteinfilamente über ihre Seitenketten in Verbindung zueinanderstehen. [46]

Aufgrund des unterschiedlichen Ursprungs der Proteinfilamente, die das Amyloid bilden, stellen Amyloidosen eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen dar:

Derzeit sind 42 verschiedene Proteine bekannt, die unlösliches extrazelluläres Amyloid formen können. [46] Davon lagern sich 14 systemisch im gesamten Körper ab, während 24 nur lokale Amyloidablagerungen auslösen und weitere 4 sowohl einen systemischen als auch einen begrenzt lokalen Befall verursachen können. [46]

Die aufgrund ihrer Symptomatik und Epidemiologie klinisch relevantesten Formen der Amyloidose stellen die mit monoklonaler Gammopathie assoziierte Leichtketten-Amyloidose (AL), die in Zusammenhang mit chronischen Entzündungsprozessen stehende Serumamyloid A Amyloidose (SAA bzw. AA) sowie die Transthyretin-Amyloidose (ATTR), welche aufgrund ihrer degenerativen Natur mit erhöhtem Alter assoziiert sein kann oder hereditäre Ursprünge hat, dar. [45, 47]

Aufgrund ihrer verschiedenen Ursprünge unterscheiden sich die verschiedenen Formen der systemischen Amyloidose in ihrer Symptomatik mitunter deutlich. [47] Aufgrund von üblichen Orten der Amyloidablagerungen stehen einige Organbeteiligungen im Mittelpunkt:

Besonders häufig von Amyloidablagerungen betroffen sind dabei die Nieren, das Herz, die Leber und das periphere Nervensystem. [45, 47, 48]

2.2.1 Kardiale Manifestation der Amyloidose

Die kardiale Beteiligung im Rahmen einer systemischen Amyloidose stellt eine der zentralen Symptomatiken sowohl im Hinblick auf die Häufigkeit als auch auf die klinische Signifikanz dar. [49] Sie ist die im Hinblick auf Mortalität führende Organbeteiligung sowohl bei Leichtketten-Amyloidosen als auch bei Transthyretin-Amyloidosen, welche sich grundsätzlich überwiegend durch kardiale Beteiligung auszeichnen. [45, 49] Demgegenüber ist eine kardiale Beteiligung im Rahmen einer Serumamyloid A Amyloidose selten vorzufinden.[50]

Die Amyloidablagerungen im Myokard führen typischerweise zu einer infiltrativen bzw. restriktiven Kardiomyopathie. [49] Dabei zeigt sich eine Infiltration und somit Verdickung der Wände aller vier Herzkammern, häufig gekoppelt mit einer Vergrößerung des Lumens der Vorhöfe, einer leichten Vergrößerung des rechten Ventrikels und einer leichten Abnahme der Größe des linken Ventrikels. [49]

Aus den pathophysiologischen Gegebenheiten stellt sich typischerweise im Verlauf eine Herzinsuffizienz mit erhaltener oder nur leicht reduzierter Ejektionsfraktion (im Sinne einer diastolischen Herzinsuffizienz) ein, welche sich global darstellt, also sowohl den linken als auch den rechten Ventrikel betrifft. [49] Symptomatisch führend ist dabei besonders initial häufig eine rechtsventrikuläre Insuffizienz, die sich insbesondere durch Beinödeme, Aszites sowie eine Stauungsleber bzw. Hepatomegalie auszeichnet. [49, 51]

Die linksventrikuläre Herzinsuffizienz führt neben zunehmend eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit auch zu Lungenödemem und damit einhergehender Dyspnoe. [52]

Der Amyloidbefall des Myokards kann darüber hinaus häufig auch das Reizleitungssystem des Herzens beeinträchtigen. [53] Dabei liegt bei ca. 20% aller Patienten mit kardialer Amyloidose eine Störung des Reizleitungssystems vor, wobei ältere Patienten mit einer Transthyretin-Amyloidose am häufigsten betroffen sind. [53] In ca. 50% der Fälle und somit am häufigsten treten in diesem Zusammenhang Rechtsschenkelblöcke auf. [53]

Weiterhin kann es im Rahmen einer kardialen Amyloidose aufgrund des Amyloidbefalls zu einer elektromechanischen Entkopplung der Vorhöfe und somit zu einer deutlichen mechanischen Beeinträchtigung dieser bei gleichzeitig vorliegendem Sinusrhythmus kommen. [54] Der ebenfalls durch die diastolische Dysfunktion der Ventrikel bedingte verlangsamte Blutfluss aus den Vorhöfen bedingt eine intrakardiale Thrombenbildung, ähnlich wie bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns. [54, 55]

In Folge der intrakardialen Thrombenbildung kann es je nach Lokalisation zu proximalen Lungenarterienembolien sowie zu systemischen Arterienembolien und Schlaganfällen kommen. [49, 56]

In seltenen Fällen kann der Amyloid-Befall des Myokards nur milde ausfallen bzw. ausbleiben und stattdessen gehäuft in kleinen myokardialen Blutgefäßen auftreten. [49] In diesen Fällen kommt es zu einer sog. *small vessel disease*, die in Folge einer chronischen myokardialen Ischämie eine Angina-Pectoris bzw. eine systolische Herzinsuffizienz bedingen kann. [49]

2.2.2 Pathophysiologie der Transthyretin-Amyloidose

Transthyretin (TTR) ist ein in der Leber synthetisiertes Protein, welches physiologisch als Transportprotein für Retinol und Thyroxin fungiert. Weiterhin sind verschiedene proteolytische und regulierende Funktionen im zentralen Nervensystem Gegenstand derzeitiger Forschung. [57] Ursächlich für die im Rahmen der ATTR vorliegende systemische extrazelluläre Ablagerung von Transthyretin-Amyloid zeigt sich eine Instabilität der regulären Tetramerstruktur des Proteins in Di- und Monomerstrukturen. [58]

Ätiologisch werden zwei unterschiedliche Formen der Transthyretin-Amyloidose unterschieden: Eine hereditäre Form (ATTRm) und eine Wildtyp-Form (ATTRwt). [59]

Die hereditäre Form der ATTR wird durch eine heterogene Gruppe von autosomal dominant vererbten Mutationen bzw. Neumutationen im TTR-Gen ausgelöst. [60] Die Wildtyp-Form wird durch altersbedingte Prozesse ausgelöst, deren genauer Mechanismus zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt ist. [58] Beide Mechanismen führen zu einer Instabilität der Tetramerstruktur von Transthyretin. [58, 60]

Klinisch zeigen sich Transthyretin-Amyloidosen nicht einheitlich. Besonders die klinische Manifestation der ATTRm hängt deutlich vom zugrundeliegenden Genotypen ab. Einige Mutationen präsentieren sich sowohl mit neurologischen als auch mit kardialen Symptomen, während andere primär zu neurologischen Symptomen führen. Besonders das Alter, mit dem

erste Symptome auftreten, ist dabei sehr variabel. [61] Die ATTRwt zeigt sich in überwiegendermaßen in kardialen Symptomen, die hauptsächlich in höherem Alter auftreten. Weiterhin finden sich anamnestisch gehäuft beidseitige Karpaltunnelsyndrome. [61]

2.2.3 Diagnostik der kardialen Amyloidose

Im Rahmen der Diagnostik der kardialen Amyloidose werden grundsätzlich zwei diagnostische Eskalationsstufen unterschieden: Initial erfolgt die Basisdiagnostik, welche wegweisende Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer kardialen Amyloidose liefern kann. [62, 63]

Im Rahmen der initialen Diagnostik spielen insbesondere nicht-invasive Methoden eine Rolle: Herzspezifische Basisuntersuchungen, besonders die Echokardiografie, unspezifische Laborparameter, EKG und Herz-MRT [62, 64] werden im Rahmen der Risikostratifizierung hinsichtlich des Vorliegens einer möglichen kardialen Amyloidose gemeinsam mit extrakardialen klinischen Befunden betrachtet. Extrakardial spielt dabei besonders das Vorliegen von Störungen des autonomen Nervensystems sowie einer Polyneuropathie eine große Rolle, da diese sowohl für eine Transthyretin-Amyloidose als auch eine Leichtketten-Amyloidose wegweisend sein können. Weiterhin sprechen Makroglossie, Ekchymosen sowie eine renale Beteiligung in Form von Niereninsuffizienz und Proteinurie primär für das Vorliegen einer Leichtketten-Amyloidose, während beidseitige Karpaltunnelsyndrome, Taubheit und Spinalkanalstenosen an eine Transthyretin-Amyloidose denken lassen. [62]

Im Anschluss an die Basisdiagnostik erfolgt bei Hinweisen auf das Vorliegen einer kardialen Amyloidose eine definitive Diagnostik mittels Skelettszintigraphie in SPECT Technik und hämatologischer Untersuchung durch eine quantitative Bestimmung der freien Serum-Leichtketten sowie eine Serum- und Urinimmunfixation. [62-64]

2.2.3.1 Kardiale Basisdiagnostik

Laborchemisch stehen die Bestimmung von NT-ProBNP, als zentraler laborchemischer Parameter einer Herzinsuffizienz, sowie die Bestimmung von Troponin-T/I, wobei dauerhaft erhöhte Werte mit dem Vorliegen einer kardialen Amyloidose in Einklang stehen, bei der Basisdiagnostik einer kardialen Amyloidose im Vordergrund. [62]

Weiterhin kann eine EKG-Untersuchung Hinweise auf das Vorliegen einer kardialen Amyloidose geben. [64] Typische Zeichen hierbei sind Niedervoltage, QT-Zeit-Verlängerung, Blockbilder, QRS-Verbreitungen und Infarktzeichen im Sinne von ST-Strecken-

Veränderungen. [64, 65] Eventuell auftretende Auffälligkeiten sind allerdings wenig spezifisch hinsichtlich der Diagnostik einer kardialen Amyloidose und treten auch gehäuft im Rahmen vieler anderer Pathologien auf, weshalb sie zwingend in den Kontext der Ergebnisse der weiteren kardialen Basisdiagnostik gestellt werden sollten. Lediglich das Vorliegen einer Niedervoltage kann einen spezifischen Hinweis auf das Vorliegen einer kardialen Amyloidose liefern. [64, 65] Dabei ist es wichtig zu beachten, dass es sich bei der im Rahmen einer kardialen Amyloidose einstellenden Myokardhypertrophie streng genommen nur um eine Pseudohypertrophie handelt, da die Amyloidablagerungen zwar eine Zunahme des Myokardvolumens insgesamt bewirken, sich allerdings keine Zunahme der elektrisch aktiven Kardiomyozyten einstellt. [64] Aus dem vergrößerten Myokardvolumen und insbesondere aufgrund des vergrößerten interstitiellen bzw. interzellulären Raum bei gleichbleibender elektrischer Aktivität ergibt sich die Niedervoltage, welche über ihren diagnostischen Wert hinaus auch mit der Mortalität im Rahmen einer kardialen Amyloidose korreliert. [66]

Im Mittelpunkt der kardialen Basisdiagnostik steht die Echokardiographie. [62, 64]

Typischerweise findet sich hier in Anlehnung an die Pathophysiologie der kardialen Amyloidose (siehe 2.2.1) eine Wandverdickung des Myokards, insbesondere linksventrikulär, sowie eine Dilatation der Vorhöfe und eine mittels Farb- und Gewebedopplerechokardiographie ermittelte diastolische Dysfunktion. [64]

Eine Verminderung der Ejektionsfraktion ist dabei aufgrund der sich häufig einstellenden diastolischen Dysfunktion nur selten vorliegend, da zwar das Schlagvolumen abnimmt, gleichzeitig jedoch auch das enddiastolische Volumen (aufgrund der diastolischen Dysfunktion), so dass sich die daraus berechnete Ejektionsfraktion unter Umständen nur geringgradig verändert. Daher ist es im Rahmen der echokardiographischen Basisdiagnostik im Hinblick auf das Vorliegen einer kardialen Amyloidose besonders wichtig, die ermittelte Ejektionsfraktion in Kontext zum absoluten Schlagvolumen zu setzen. [64]

Ein typisches Phänomen, welches im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung einen deutlichen Hinweis für das Vorliegen einer kardialen Amyloidose liefert, ist das sog. *Apical Sparing*. [64, 67]

Dabei erfolgt im Rahmen der Echokardiographie ein Speckle-Tracking, bei dem die systolische und diastolische Bewegung einzelner konstanter Punkte des Myokards über die gesamte Herzaktion nachverfolgt wird. Durch die Analyse der Beweglichkeit verschiedener Punkte des Myokards kann dadurch ein für verschiedene Abschnitte differenziertes Bewegungsprofil erstellt werden. [64] Dabei zeigt sich im Rahmen von kardialen Amyloidosen häufig, dass im Sinne der sich einstellenden diastolischen und im Verlauf auch systolischen Dysfunktion viele Abschnitte des Myokards über die Herzaktion hinweg deutlich weniger beweglich sind als

normal - der Global-Longitudinal-Strain ist dementsprechend vermindert. [64, 67] Im Gegensatz zu anderen Kardiomyopathien, die differenzialdiagnostisch im Rahmen der Abklärung einer kardialen Amyloidose bedacht werden müssen, zeigt sich bei der Amyloidose typischerweise, dass die apikalen Myokardsegmente keine oder nur eine milde Bewegungseinschränkung (*Apical Sparing*) bei insgesamt reduziertem Global-Longitudinal-Strain aufweisen. [67]

Schließlich ist auch eine sehr präzise Beurteilung des Myokards und seiner Beweglichkeit im Rahmen eines Herz-MRT möglich, welches insbesondere bei schwierigen Schallbedingungen (beispielsweise im Rahmen von Übergewicht) eine bessere Auflösung bieten kann. [64]

Über die kardiale Basisdiagnostik im Rahmen der Amyloidose-Abklärung hinaus kann das Herz-MRT zusätzlich auch Teil der definitiven Diagnostik sein: In Kombination mit der Gabe von Gadolinium-Kontrastmittel kann die interstitielle Verteilung von Amyloidablagerungen zuverlässig bestimmt werden, in dem die kardiale Aufnahme von Gadolinium über einen bestimmten Zeitraum ermittelt wird. Typischerweise wird dabei das sog. Late-Gadolinium-Enhancement im Myokard von Patienten mit kardialer Amyloidose beobachtet. [68] Aufgrund der breiteren Verfügbarkeit und größeren klinischen Erfahrung wird in Deutschland zur definitiven Diagnostik einer kardialen Amyloidose allerdings primär die Skelettszintigraphie herangezogen. [64]

2.2.3.2 Definitive Diagnostik

Die Definitive Diagnostik einer kardialen Amyloidose erfolgt mittels Skelettszintigraphie (in der Regel mit ^{99m}Tc-Skelettszintigraphie) in Single-Photon-Emissionscomputertomographie Technik (SPECT) sowie einer hämatologischen Untersuchung mittels quantitativer Bestimmung der freien Serum Leichtketten sowie Serum- und Urinimmunfixation. [62]

Die Serum- und Urinimmunfixation sowie die quantitative Bestimmung der freien Serum-Leichtketten dient der Untersuchung hinsichtlich des Vorliegens einer kardialen Leichtketten-Amyloidose bei monoklonaler Gammopathie (häufig im Rahmen einer Plasmazell Dyskrasie bei Multiplem Myelom). [62] Dabei sollte bei auffälliger Untersuchung eine interprofessionelle Fallbesprechung mit Einbeziehung von Onkologie&Hämatologie erfolgen. Weiterführende spezifische Diagnostik kann beispielsweise durch Organbiopsie (zusätzlich zur kardialen Amyloidose häufig auch Befall anderer Organe im Rahmen einer AL-Amyloidose) oder eine Bauchfettbiopsie vorgenommen werden. [69]

Bei besonderem Verdacht auf das Vorliegen einer Transthyretin-Amyloidose (bspw. bei beidseitigem Karpaltunnelsyndrom (siehe 2.2.3) kann die Diagnostik vornehmlich über eine Skelettszintigraphie erfolgen: Dabei wird diese mittels des sog. *Perugini-Score* hinsichtlich der myokardialen Traceraufnahme in Relation zur skelettalen Traceranreicherung ausgewertet. Es zeigte sich für die Diagnostik einer Transthyretin-Amyloidose mittels 99m Technetium-Skelettszintigraphie eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 86% verglichen mit Myokardbiopsie. [70]

Neben der Szintigraphie besteht besonders bei weniger spezifischem Verdacht auf eine kardiale Transthyretin-Amyloidose die Möglichkeit der Durchführung einer Amyloid-SPECT. [62] Dabei fanden Kim et al in einer Metaanalyse aus sechs verschiedenen Studien mit insgesamt 98 Patienten eine Sensitivität von 95% sowie eine Spezifität von 98% bei Durchführung einer SPECT zur Diagnostik einer kardialen Amyloidose. [71] Weiterhin war es möglich aufgrund der unterschiedlichen quantitativen Tracer-Aufnahme eine Differenzierung zwischen Transthyretin-Amyloidose und Leichtketten-Amyloidose vorzunehmen. [71]

Bei unklaren bzw. untypischen diagnostischen Gegebenheiten sollte auf eine Myokardbiopsie und histopathologische Untersuchung zur Diagnostik und Subtypisierung einer kardialen Amyloidose zurückgegriffen werden. [62-64]

2.2.4 Behandlungsoptionen und Prognose der Transthyretin-Amyloidose

Neben einer Lebertransplantation, welche vornehmlich für Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRm) eine Behandlungsmaßnahme darstellt, gibt es im Rahmen der medikamentösen Therapie der ATTR zwei etablierte therapeutische Strategien: Das Herunterfahren der hepatischen Transthyretin Produktion und die Stabilisierung der Transthyretin-Tetramere. [72, 73]

Im Rahmen der Inhibierung der hepatischen Transthyretin-Produktion spielen Antisense-Oligonukleotide (ASO) und Small-interfering-RNA (siRNA) Wirkstoffe eine zentrale Rolle. [72, 73]

Inotersen ist ein Antisense Oligonukleotid, welches gezielt an die Transthyretin-mRNA in der Leber bindet und somit die hepatische Produktion unterdrückt. [74]

Dabei wurde im Rahmen der „NEURO-TTR“ Studie ein signifikanter klinischer Vorteil bei der Verabreichung von Inotersen bei Patienten mit ATTR insbesondere im Hinblick auf neurologische Symptome wie Polyneuropathie festgestellt. [75] Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Nutzen hinsichtlich der Entwicklung einer Amyloidose bedingten

Kardiomyopathie: So konnte kein signifikanter Unterschied nach 66-wöchiger Inotersen-Therapie im Hinblick auf zentrale echokardiografische Amyloidose-Parameter, insbesondere im Hinblick auf den Global Longitudinal Strain (siehe 2.2.3.1) festgestellt werden. [75]

Patisiran ist ein Small-interfering-RNA Wirkstoff welcher durch Lipid-Nanopartikel hepatisch aufgenommen und dort als Doppelstrang-RNA gezielt Transthyretin mRNA inhibiert und somit die Produktion von Transthyretinprotein. [72] Im Rahmen der „APPOLLO“ Studie konnte für die Therapie mit Patisiran ein signifikanter Vorteil hinsichtlich neurologischer Symptome sowie kardialer Parameter wie des NT-proBNP Spiegels und der ventrikulären Wanddicke bzw. des Global Longitudinal Strain festgestellt werden. [76] Darüber hinaus konnte im Rahmen der Therapie mit Patisiran sogar eine Reduktion des Extrazellulärraums des Myokards beobachtet werden. [77]

Im Rahmen der Stabilisierung der Transthyretin-Tetramere spielt insbesondere die Therapie mit Tafamidis (*Vyndaquel*) eine zentrale Rolle:

Die „ATTR-ACT“ Studie konnte für die Therapie mit Tafamidis einen signifikanten Nutzen hinsichtlich Mortalität und Funktionalität bei Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose feststellen. [78]

Dabei bindet Tafamidis als pharmakologisches Chaperon selektiv und kooperativ an Thyroxin-Bindungsstellen des Transthyretin-Tetramers. Durch die Bindung von Tafamidis stabilisiert sich das Tetramer kinetisch und zerfällt so deutlich langsamer in die für die Amyloidbildung bzw. Ablagerung kritischen Di- und Monomere. [79]

Neuere Therapieansätze sind unter anderem die Crispr-Cas9 basierte Gentherapie, die analog zu Antisense Oligonukleotiden oder Small-interfering-RNA die Produktion von Transthyretin inhibieren, dabei allerdings nicht dauerhaft verabreicht werden müssen. [80] Weiterhin stellen monoklonale Antikörper eine vielversprechende zukünftige Therapieoption dar, welche spezifisch an fehlgefaltete Transthyretin-Fibrillen binden und den phagozytären Abbau dieser einleiten. [81] So konnte eine kürzlich veröffentlichte Phase-I Studie für die Therapie mit dem Monoklonalen Antikörper NI006 ein sicheres Nebenwirkungsprofil sowie eine verminderte Traceraufnahme im Rahmen der Szintigraphie zeigen [82] und somit die Notwendigkeit für künftige Studien hinsichtlich der Therapie mit dem monoklonalen Antikörper unterstreichen.

Der genaue prognostische Verlauf der Transthyretin-Amyloidose ist Gegenstand derzeitiger Forschung und hängt insbesondere von neu etablierten Behandlungsmöglichkeiten (s.o.) ab.

Unbehandelt liegt das mediane Überleben nach Diagnosestellung einer ATTR bei 3,6 Jahren. [83] Derzeit sind noch keine endgültigen Informationen über den Einfluss neuerer Behandlungsmöglichkeiten auf das mediane Überleben der Patienten bekannt. Die Therapie mit Tafamidis zeigte allerdings bereits einen positiven Effekt sowohl hinsichtlich Hospitalisierungsraten als auch Mortalität der behandelten Patienten. [78]

2.3 Koinzidenz von Aortenklappenstenose und Transthyretin-Amyloidose

Die Prävalenz der Transthyretin-Amyloidose ist Gegenstand aktueller Forschung. Dabei wurde diese womöglich lange Zeit deutlich zu niedrig geschätzt, während neuere Studien eine höhere Prävalenz nahelegen. So zeigte sich in einer Obduktionsstudie unter Patienten, die an einer diastolischen Herzinsuffizienz verstorben sind, eine Prävalenz von 17% für das Vorliegen von Transthyretin-Amyloidfibrillen im kardialen Interstitium bzw. in den Koronararterien [84]. Eine weitere Obduktionsstudie fand eine Prävalenz von 25% unter allen obduzierten Patienten über 85 Jahren für das Vorliegen von Organmanifestationen der senilen Transthyretin-Amyloidose [85]. Aufgrund der hohen und insbesondere altersabhängigen Prävalenz der Aortenklappenstenose (siehe 2.1) ist ein gewisser Grad an Koinzidenz folglich sehr wahrscheinlich.

Vergangene Studien konnten unter Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose eine Inzidenz von 11,8 – 16% für das gleichzeitige Vorliegen einer Transthyretin-Amyloidose zeigen. [86-89]

Dabei waren Patienten, bei denen gleichzeitig eine Aortenklappenstenose und eine Transthyretin-Amyloidose vorlag, signifikant häufiger männlich [86-89] und durchschnittlich 3 Jahre [86-88] bzw. 4 Jahre [89] älter als Patienten, bei denen ausschließlich eine Aortenklappenstenose vorlag.

Im Rahmen von elektrokardiographischen Untersuchungen wurde bei Patienten mit einer ATTR signifikant häufiger einen Rechtsschenkelblock beobachtet. [86-89] Weiterhin wurden eine verminderte voltage-to-mass-ratio [86, 89] sowie ein niedrigerer Sokolow-Lyon-Index [87, 89] beobachtet.

Es zeigten sich zusätzlich Unterschiede im Rahmen der zugrundeliegenden echokardiographischen Untersuchungen, welche zu den pathophysiologischen Eigenschaften der kardialen Transthyretin-Amyloidose (siehe 2.2.1, 2.2.3.1) passen:

Patienten, bei denen eine Transthyretin-Amyloidose vorliegt, haben signifikant häufiger echokardiographische Untersuchungsbefunde, welche sich mit einer diastolischen Dysfunktion in Einklang bringen lassen. [86, 88, 89]

Auch im Sinne der sich im Rahmen der Aortenklappenstenose einstellenden Hämodynamik (siehe 2.1.2) zeigten sich mitunter deutliche Unterschiede:

Castano et al sowie Rosenblum et al fanden bei Patienten mit Transthyretin-Amyloidose eine signifikante Häufung hinsichtlich des Vorliegens einer klassischen low-flow, low-gradient Aortenklappenstenose im Vergleich zu Patienten, bei denen keine Transthyretin-Amyloidose vorlag. [86, 88] Demgegenüber konnten Nitsche et al sowie Scully et al keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der hämodynamischen Einteilung der Aortenklappenstenose bei Patienten mit ATTR im Vergleich zu Patienten ohne ATTR zeigen. [87, 89]

Nitsche et al fanden eine signifikante Häufung von Apical Sparing bei insgesamt vermindertem Global Longitudinal Strain (im Sinne der Pathophysiologie der kardialen Amyloidose, siehe 2.2.3.1) unter Patienten mit ATTR [89], während Castano et al keine signifikante Häufung von Apical Sparing beobachtet haben [86], obwohl dies zu den typischen Zeichen der kardialen Transthyretin-Amyloidose gehört. Sie schließen daraus, dass die sich im Rahmen der Aortenklappenstenose einstellende erhöhte Nachlast zu einer Maskierung des Apical Sparing führen könnte. [86]

Besonders eindrücklich zeigten sich der echokardiographisch erhobene linksventrikuläre Massenindex sowie die interventrikuläre septale Wanddicke (IVSd):

Beide Parameter zeigten sich in allen Studien bei Patienten mit zusätzlicher Amyloidose signifikant erhöht. Dabei betrug der linksventrikuläre Massenindex bei Patienten mit ATTR durchschnittlich 130 – 150 g/m², während er bei Patienten ohne ATTR durchschnittlich 98 – 127 g/m² betrug. [86-89]

Die interventrikuläre septale Wanddicke bei Patienten mit ATTR betrug dabei durchschnittlich 13-16mm im Vergleich zu 11-13mm bei den übrigen Patienten mit Aortenklappenstenose. [86-89] Weiterhin unterteilten Castano et al die untersuchten Patienten in zwei Subgruppen auf: IVSd ≥ 12mm und IVSd < 12mm. Dabei zeigte sich, dass für die in der Gruppe der Patienten mit einer IVSd von ≥ 12mm signifikant häufiger eine Transthyretin-Amyloidose diagnostiziert wurde als in der Gruppe der Patienten mit einer IVSd < 12mm. [86]

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Aufgrund der aktuellen Therapieoptionen zur Stabilisierung der kardialen Amyloidose im Rahmen der ATTR ist es besonders wichtig, möglichst frühzeitig eine Diagnosestellung zu ermöglichen. Da die meisten klinischen und apparativ messbaren Veränderungen einer kardialen Amyloidose sehr ubiquitär und unspezifisch sind, erfolgt aktuell die Diagnosestellung in der klinischen Routine in besonders fortgeschrittenen Krankheitsstadien, was den Nutzen der aktuell verfügbaren Therapieoptionen einschränkt. Deshalb ist es essenziell, Risikokollektive auszumachen, welchen im Sinne eines Screenings eine definitive Diagnostik mittels Skelettszintigraphie und ggf. anschließend eine spezifische Therapie angeboten werden sollte.

Experten haben in verschiedenen Papieren Risikokollektive zusammengestellt, denen ein aktives Screening auf kardiale Amyloidose empfohlen wird. Zu diesen Risikokollektiven zählen unter anderem ältere Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und Verdickung des Myokards sowie Patienten mit seniler Aortenklappenstenose, die einer TAVI unterzogen werden und eine Verdickung des Myokards aufweisen. Für Erstere liegen bislang noch keine verlässlichen Daten zu ergänzenden Risikofaktoren für Amyloidose vor, was angesichts der hohen Prävalenz von HFpEF eine praktische Umsetzung von Screening-Maßnahmen sowohl kapazitär als auch ökonomisch schwierig macht. TAVI Patienten haben hingegen den Vorteil, dass die Patientenanzahl überschaubarer ist, die Patienten alle in tertiären kardiologischen Zentren behandelt und oft nachgesorgt werden, und zumindest vorläufige Risikofaktoren existieren, die eine Vorauswahl für des Screening effizienter gestaltet.

Vor dem Hintergrund des Zusammenhangs von Aortenklappenstenose und Transthyretin-Amyloidose (siehe 2.3) soll für Patienten mit Aortenklappenstenose, welche eine TAVI im Herzzentrum der Uniklinik Köln erhalten, ein Screeningprogramm etabliert werden, bei dem Patienten mit spezifischen Risikofaktoren für das Vorliegen einer ATTR im Rahmen ihres Nachsorgeschemas nach TAVI eine Amyloidose-Diagnostik angeboten bekommen. Viele bisher beschriebene Risikofaktoren waren aufgrund kleiner Studienpopulationen nicht reproduzierbar.

Die möglichen Parameter zur Vorselektion der Patienten sind aufgrund der aktuellen Studienlage damit sehr vielfältig (siehe 2.3). Ziel des übergeordneten Projektes war es deshalb, in einem multizentrischen Ansatz bisher beschriebene Risikofaktoren für das Vorliegen einer kardialen TTR Amyloidose zu validieren. In einem ersten Ansatz wurden

deshalb entsprechend aktueller Expertenempfehlungen möglichst viele Patienten in das Screeningprogramm aufgenommen. Vor diesem Hintergrund stellte die echokardiographisch erhobene interventrikuläre septale Wanddicke (IVSd) den zentralen Selektionsparameter dar, da sie im Gegensatz zu vielen anderen aus der aktuellen Studienlage hervorgehenden Parametern (beispielsweise Speckle-Tracking Analysen hinsichtlich Global Longitudinal Strain, Apical Sparing etc.) im klinischen Alltag bei nahezu allen Patienten, die aufgrund einer Aortenklappenstenose eine TAVI erhalten, heranziehbar bzw. auswertbar ist und pathophysiologisch die Ablagerung von Amyloid im Herzmuskel am besten widerspiegelt. Basierend auf den Ergebnissen von Castano et al wird hierbei die signifikante Häufung von ATTR bei Patienten mit einer IVSd ≥ 12 mm [86] bei der Selektion der Patienten für das Screeningprogramm im Mittelpunkt stehen.

Ziel dieser Arbeit ist es, ein ATTR-Screeningprogramm für Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in der klinischen Routine zu implementieren und hinsichtlich der beobachteten Einschlusszahlen, der Zahl der durchgeführten Skelettszinigraphien sowie der Verlässlichkeit der interventrikulären septalen Wanddicke als Selektionsparameter mögliche Barrieren in der praktischen Umsetzung zu analysieren.

Dabei sollen im Rahmen des Forschungsvorhabens konkret folgende Fragen näher beleuchtet bzw. beantwortet werden:

- Wie beeinflusst das Screeningdesign die beobachteten Patientenzahlen?
- Welchen Einfluss hat die Coronapandemie auf die beobachteten Patientenzahlen und welche Rückschlüsse können daraus auf das Screeningdesign gezogen werden?
- Wie verhält sich die Akzeptanz der Patienten hinsichtlich einer Skelettszintigraphie als zentraler Bestandteil der Amyloidose-Diagnostik?
- Wie verlässlich ist der echokardiographisch erhobene Wert für die interventrikuläre septale Wanddicke als entscheidendes Selektionskriterium?
- Welche Rückschlüsse können aus den beobachteten Patientenzahlen und der Analyse der echokardiographisch erhobenen IVSd auf den Verlauf des Screeningprogrammes gezogen werden?
- Welches Screeningdesign wäre in Zukunft womöglich sinnvoll?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenselektion

Alle Patienten mit einer Aortenklappenstenose, die im Herzzentrum der Universitätsklinik Köln eine TAVI erhielten, wurden im Rahmen der Implementierung des Amyloidose-Screenings im Zeitraum vom 01.03.2021 – 30.09.2023 evaluiert. Folgende Parameter wurden für einen Einschluss in das Amyloidose-Screening geprüft:

- Patientenalter: Die Prävalenz der Transthyretinamyloidose vom Wildtyp steigt exponentiell mit dem Alter an. Auch bei Patienten mit Aortenstenose ist das Alter ein wichtiger Prädiktor für das Vorliegen einer begleitenden TTR-Amyloidose.
- Wohnort: Das Herzkklappenzentrum der Uniklinik Köln hat ein großes Einzugsgebiet von mehr als 300 km. Da der Diagnostikprozess bei der Amyloidose mehrstufig abläuft, ist eine Voraussetzung für das Amyloidose-Screening Programm die räumliche Wohnortnähe zum Zentrum. Es wurde also Patienten selektiert, die im Großraum Köln wohnen.
- interventrikuläre Septumdicke (IVSd): Der Schlüsselbefund einer kardialen Amyloidose ist die Verdickung der Herzwände, die durch Amyloidablagerungen entsteht. Der am häufigsten verwendete Parameter, der für die Erhebung der Herzwandstärke in der klinischen Routine gemessen wird, ist die IVSd.

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens 60 Jahre alt waren, in maximal 100 km Entfernung von der Universitätsklinik Köln wohnten und bei denen Echokardiographisch eine IVSd von mindestens 12mm im prä-TAVI Echo der Uniklinik Köln beschrieben wurde - entsprechend den aktuellen europäischen Leitlinien zur Diagnose der kardialen Amyloidose (Im Folgenden: „*gescreente*“ Patienten). Es wurden dabei ausschließlich Echokardiographiebefunde aus der Uniklinik Köln berücksichtigt. Zusätzlich vorliegende externe Echokardiographiebefunde wurden im Rahmen des Amyloidose-Screenings nicht berücksichtigt.

Bei einem Großteil der Patienten wurde, wenn die entsprechenden Referenzärzte mit großer echokardiographischer Erfahrung verfügbar waren, die in der Uniklinik Köln durchgeführte prä-TAVI Echokardiographie nachbefundet, um zu untersuchen, inwieweit die in schriftlichen Befunden angegebene IVSd wirklich ≥ 12 mm ist bzw. Messungenauigkeiten vorliegen. (Im Folgenden: „*kontrollierte*“ Patienten)

Die zusätzliche Kontrolle der im prä-TAVI Echo angegebenen IVSd dient dabei der Evaluation der Verlässlichkeit des Wertes zur Beurteilung der effizienten Einsetzbarkeit als

Schlüsselparameter im Rahmen des Amyloidose-Screenings im klinischen Alltag.

Alle Patienten, deren echokardiographisch bestimmte IVSd im Rahmen der Kontrolle nicht als $\geq 12\text{mm}$ bestätigt wurde, wurden für die reguläre TAVI-Nachsorge in der kardiologischen Ambulanz der Uniklinik eingeplant und sind nicht mehr Teil des Amyloidose-Screenings.

Patienten, deren echokardiographisch bestimmte IVSd im Rahmen der Kontrolle als $\geq 12\text{mm}$ bestätigt wurde, wurden für die spezialisierte Amyloidose-Nachsorge in der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Uniklinik Köln eingeplant.

Patienten, die den formalen Einschlusskriterien der Screenings entsprechen („gescreente“ Patienten), deren prä-TAVI Echokardiographiebefunde allerdings nicht im Rahmen des Amyloidosescreenings zusätzlich kontrolliert werden konnte (beispielsweise aus organisatorischen bzw. Kapazitätsgründen), wurden ebenfalls für die spezielle Amyloidose-Nachsorge eingeplant.

3.2 Klinischer Ablaufalgorithmus

Der Zeitpunkt des Amyloidosescreenings wurde bewusst auf nach der Durchführung der TAVI gelegt. Dies hat zum einen den Vorteil, dass die Screeninguntersuchungen bei Patienten, die periprozedural versterben oder schwere Komplikationen mit konsekutiv funktioneller Einschränkung erleiden, nicht unnötig durchgeführt werden. Zum anderen wurde erwartet, dass durch die postprozedural beobachteten Veränderungen der Herzinsuffizienzsymptomatik, respektive Verbesserung oder Persistenz, die Auswahl der vorselektierten Patienten weiter eingeschränkt wird und damit der Screeningprozess effizienter wird. Bei den aus den oben beschriebenen Schritten hervorgegangenen Patienten wurde der reguläre TAVI-Nachsorgetermin nach 4-6 Wochen nicht wie sonst bisher üblich in der kardiologischen Ambulanz der Uniklinik Köln ausgemacht. Stattdessen wurden die Patienten, ebenfalls nach 4-6 Wochen, für die spezielle TAVI-Nachsorge für Amyloidose-Risikopatienten in die Herzinsuffizienz-Ambulanz der Uniklinik Köln einbestellt.

Im Rahmen des Termins in der Herzinsuffizienz-Ambulanz fand die reguläre TAVI-Nachsorge mit klinischer Begutachtung, Echokardiographie, EKG, und laborchemischen Analysen statt. Weiterhin wurden aufgrund des erhöhten Risikos des beschriebenen Patientenkollektivs (kardiale Wandverdickung und Alter) für eine Transthyretin-Amyloidose bei Persistenz von Herzinsuffizienzsymptomen alle Patienten über das Risiko einer zusätzlichen Amyloidose

aufgeklärt und eine weitere Diagnostik empfohlen. Wenn die Patienten einverstanden mit weiterer Diagnostik waren, wurde eine ^{99m}Tc-Skelettszintigraphie zweizeitig terminiert. Diese wurde durch die Klinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln durchgeführt und dient der Beurteilung des Vorliegens einer möglichen kardialen Amyloidose.

Außerdem wurde im Rahmen der Laboruntersuchungen eine Serum- und Urinimmunfixation durchgeführt, sowie die quantitative Bestimmung der freien Serum-Leichtketten. Dabei dienen diese dem Ausschluss einer Leichtketten-Amyloidose (AL), welche sich ebenfalls kardial manifestieren kann und ggf. im Rahmen der Skelettszintigraphie nicht eindeutig von einer Transthyretin-Amyloidose (ATTR) unterscheiden lässt. Bei pathologischem Befund erfolgte die Veranlassung eines hämatologischen Konsils.

Zusätzlich zu den genannten Untersuchungen fand im Rahmen des ersten Nachsorgetermins in der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Einschluss in das Studienregister der TAP-TAVI Studie statt. Die vorliegende Promotionsarbeit nutzt die Daten dieses rein beobachtenden, prospektiven Registers mit Erfassung von Routedaten und dem Ziel der Erkennung und Validierung von klinischen Untersuchungsergebnissen zur Risikoabschätzung hinsichtlich des Vorliegens einer Transthyretin Amyloidose sowie der systematischen Erfassung des Outcomes von Patienten mit Aortenklappenstenose und gleichzeitig vorliegender ATTR.

Der Ablauf des implementierten Amyloidose-Screenings geht aus Abbildung 3 hervor.

Zusätzlich fanden gezielte Maßnahmen statt, um die Zahl der Patienten, die nicht zu Nachsorgeterminen bzw. im Anschluss zur Skelettszintigraphie erscheinen, möglichst gering zu halten. Diese wurden im Verlauf des Amyloidose-Screenings aufgrund der beobachteten Patientenzahlen und insbesondere der Rate an Drop-Outs bzw. Nichterscheinen (siehe 4.1) zu den Nachsorgeterminen intensiviert und bestanden in mehrfachen telefonischen Erinnerungen vor dem Nachsorgetermin in der Herzinsuffizienz-Ambulanz bzw. vor einer etwaigen Skelettszintigraphie sowie bei der organisatorischen und logistischen Unterstützung der Patienten bei zeitlichen Schwierigkeiten, Terminkollisionen oder Problemen bei der Anreise.

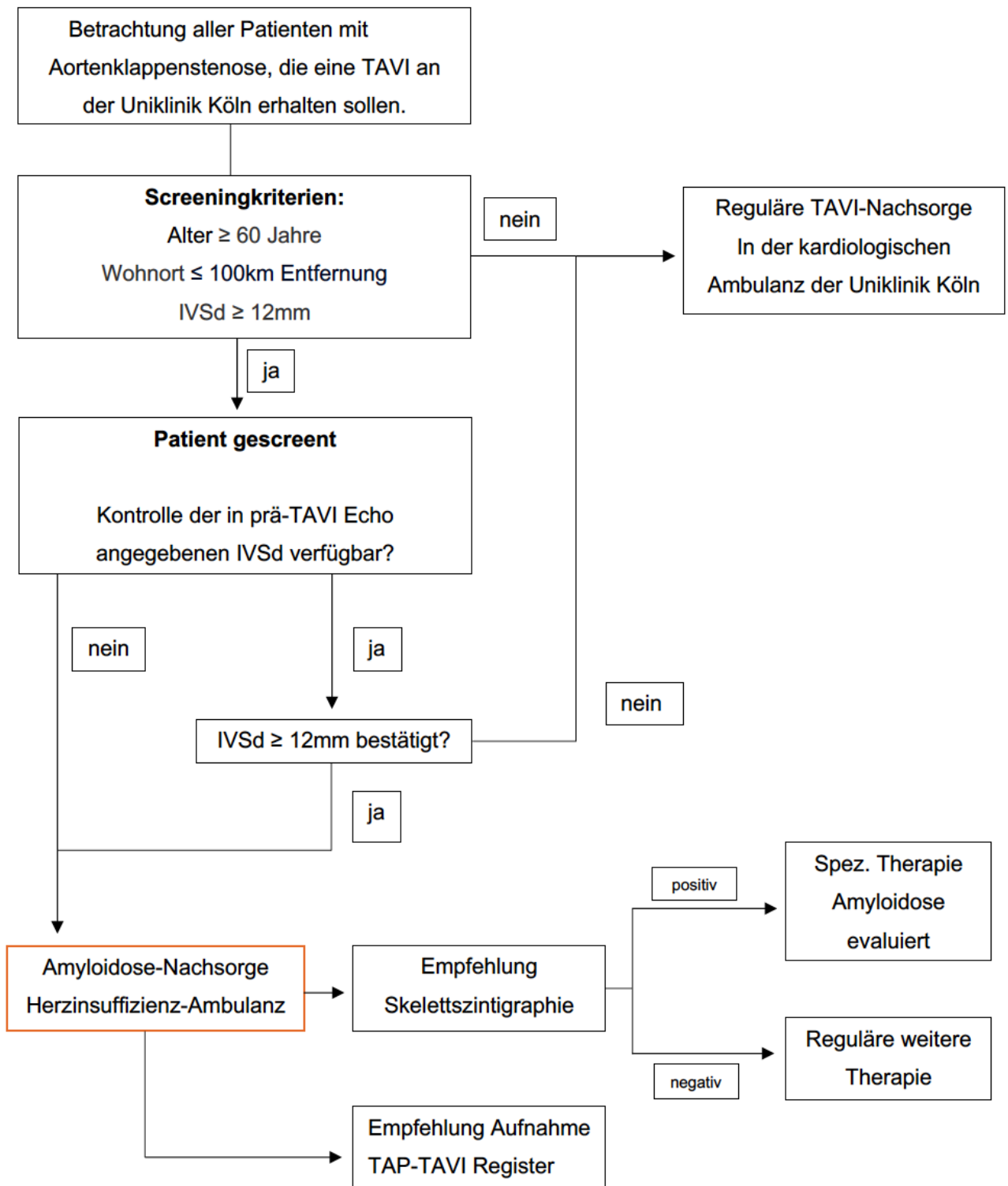


Abbildung 3: Grafische Darstellung des Ablaufes des Amyloidose-Screenings

3.3 Datenerhebung

Parallel zum Verlauf des Amyloidose-Screenings erfolgte die Erhebung und Auswertung der Metadaten. Dabei wurden insbesondere die Einschlusszahlen sowie Drop-Out Raten, die zeitlichen Abstände der Termine und das Alter der Patienten erfasst.

Die Ergebnisse der Kontrolle der jeweiligen in der prä-TAVI Echokardiographie angegebenen IVSd wurden systematisch erfasst.

Darüber hinaus wurden alle seriellen Echokardiographiebefunde, die in einem zeitlichen Abstand von 90 Tagen um das prä-TAVI Echo der im Screening erfassten Patienten lagen, systematisch im Hinblick auf die angegebene Septumdicke sowie die angegebenen Schallbedingungen ausgewertet.

3.4 Statistische Auswertungen

Aus dem genannten Ablauf-Schema ergeben sich folgende Zielparameter:

Alter der Patienten und Einschlusszahlen, Drop-Out Raten zu den unterschiedlichen Zeitpunkten des Amyloidose-Screenings, Schallbedingungen und IVSd-Angaben in Echokardiographiebefunden der im Amyloidose-Screening erfassten Patienten.

Statistische Nenngrößen, die dabei berechnet wurden, sind Minimal sowie Maximalwerte, arithmetisches Mittel und Median, Varianz und Standardabweichung.

Vergleiche von Subgruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede in verschiedenen Merkmalen (beispielsweise Approval Rate bei verschiedenen Angaben im prä-TAVI Echo) wurden mittels *Welsh Two Sample t-Test* vorgenommen. Dabei wurden t-Wert, Freiheitsgrade sowie die dazugehörigen p-Werte berechnet.

Die in der prä-TAVI Echokardiographie angegebenen IVSd Werte der Subgruppe aller kontrollierten Patienten wurden auf signifikante Abweichungen zur Gesamtgruppe aller gescreenten Patienten (also kontrolliert + nicht kontrolliert) untersucht.

Anschließend wurde aus den Ergebnissen der Kontrolle der IVSd-Angaben durch echokardiographisch erfahrene Ärzte eine Approval Rate für den jeweiligen Wert der Septumdicke erstellt. Dabei gibt diese für die jeweilige Septumdicke in der prä-TAVI

Echokardiographie an, wie hoch der prozentuale Anteil der kontrollierten Echokardiographien ist, bei denen nach Kontrolle eine Septumdicke $\geq 12\text{mm}$ bestätigt werden konnte.

Weiterhin wurde bei Patienten, die serielle Echokardiographiebefunde verfügbar hatten, die Reliabilität der echokardiographisch erhobenen IVSd bestimmt.

Hierfür wurden für alle Patienten, bei denen mindestens zwei auswertbare Echokardiographiebefunde vorlagen, der durchschnittliche IVSd-Wert aller Echokardiographiebefunde berechnet und als potentiell wahrer Wert betrachtet. Im Anschluss wurde die Abweichung jeder IVSd Angabe vom jeweils für den Patienten geltenden wahren Wert berechnet und daraufhin die durchschnittliche absolute und relative Abweichung aller IVSd-Angaben zum jeweiligen wahren Wert berechnet.

Alle Daten wurden mittels Microsoft Excel und Programm Research Electronic Data Capture (RedCap) erfasst und im Anschluss mit den Statistikprogrammen R und R-Studio ausgewertet und grafisch veranschaulicht.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenzahlen

Insgesamt wurden im angegebenen Zeitraum 417 Patienten mit einer Aortenklappenstenose, welche einer TAVI unterzogen wurden, aufgrund ihrer im präTAVI Echo erhobenen IVSd als Risikopatienten hinsichtlich einer Transthyretin-Amyloidose ausgemacht, die darüber hinaus über 60 Jahre alt waren und im näheren Einzugsgebiet der Uniklinik Köln wohnten.

Von den 417 gescreenten Patienten waren insgesamt 246 männlich (59%) und 171 weiblich (41%). Das durchschnittliche Alter der gescreenten Patienten betrug 80,9 Jahre bei TAVI (Median: 82 Jahre, Min. 61 Jahre, Max. 96 Jahre, SD: 6 Jahre).

Aus der Gruppe der 417 gescreenten Patienten wurden von insgesamt 284 (68,1%) Patienten die prä-TAVI Echokardiographiebefunde hinsichtlich der angegebenen IVSd zusätzlich kontrolliert:

Von ihnen wurden insgesamt 170 (59,9%) hinsichtlich ihrer IVSd als ≥ 12 mm bestätigt und für die Amyloidose-Nachsorge eingeplant. 114 (40,1%) Patienten konnten im Rahmen der Kontrolle nicht als ≥ 12 mm bestätigt werden und fielen somit aus dem Amyloidose-Screening heraus. Bei 133 (31,9%) der gescreenten Patienten fand keine weitere Kontrolle der in der prä-TAVI Echokardiographie angegebenen IVSd statt. Sie wurden für die Amyloidose-Nachsorge eingeplant.

Insgesamt wurden somit für 303 Patienten spezielle Amyloidose-Nachsorgetermine nach ihrer TAVI geplant.

Es fanden insgesamt 108 Nachsorgeuntersuchungen statt (35,8% im Verhältnis zu allen geplanten Terminen). Davon waren insgesamt 66 Patienten männlich (61%) und 42 weiblich (39%). Das durchschnittliche Alter bei TAVI aller Patienten, die zur Nachsorgeuntersuchung erschienen sind, lag bei 80,4 Jahren (Median: 81 Jahre, Min: 64 Jahre, Max: 92 Jahre, SD: 6 Jahre). Die Untersuchungen fanden durchschnittlich 67,2 Tage nach erfolgter TAVI statt (Median: 54 Tage, Min: 25 Tage, Max: 218 Tage, SD: 36,2 Tage).

Im Anschluss an die Nachsorgeuntersuchung fanden insgesamt 84 Skelettszintigraphien statt. Von den 84 Patienten waren insgesamt 52 männlich (62%) und 32 weiblich (38%). Die Skelettszintigraphie fand durchschnittlich 29,9 Tage nach der Nachsorgeuntersuchung statt (Median: 19 Tage, Min: 4 Tage, Max: 230 Tage SD: 33,2 Tage).

Die Patientenzahlen zu den jeweiligen Schritten des Amyloidose-Screenings gehen aus Abbildung 4 hervor.

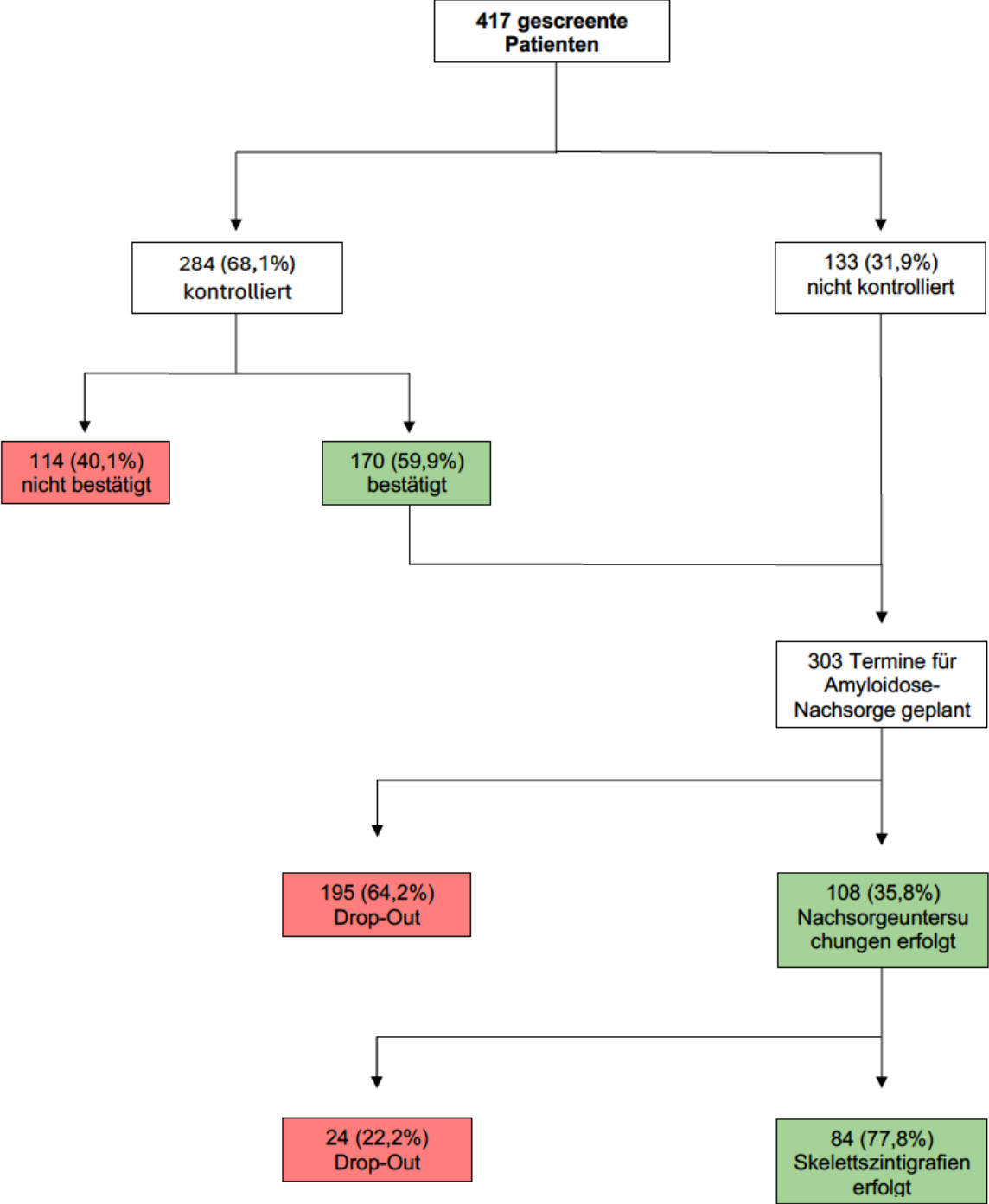


Abbildung 4: Grafische Darstellung der im Ablauf des Screeningprogrammes beobachteten Patientenzahlen

4.1.1 Zeitliche Entwicklung des Screenings

Insgesamt wurden durchschnittlich 13 Patienten pro Monat aus dem TAVI-Programm der Uniklinik Köln als passend für eine spezialisierte Nachsorge mit Empfehlung zur Skelettszintigraphie in der Herzinsuffizienz-Ambulanz ausgemacht und eingeplant (Min: 4 Patienten, Max: 22 Patienten, SD: 4,7).

Von den insgesamt 108 Follow-Up Untersuchungen, die im Anschluss an das Screening durchgeführt wurden, fanden durchschnittlich 4,32 pro Monat statt (Min: 1, Max: 13, SD 3,06). Weiterhin fanden durchschnittlich 3,11 Skelettszinigraphien pro Monat statt (Min: 1, Max: 9, SD: 2,21)

Bei den in Abbildung 5 dargestellten quartalsweise gebündelten Zahlen zur zeitlichen Entwicklung der Einschlusszahlen in den verschiedenen Schritten des Amyloidose-Screenings zeigt sich ein über den betrachteten Zeitraum hinweg weitestgehend konstanter Verlauf. Auffällig zeigt sich hierbei ein Rückgang der Zahl der gescreenten Patienten in Q2 2022 mit anschließender Normalisierung auf ein dem Durchschnittswert entsprechenden Niveau in Q3 2022. Dieser Rückgang übersetzt sich interessanterweise nicht in einen signifikanten Rückgang der Patientenzahlen in den Follow-Up Untersuchungen, welche den nächsten Schritt des Amyloidose-Screenings darstellen.

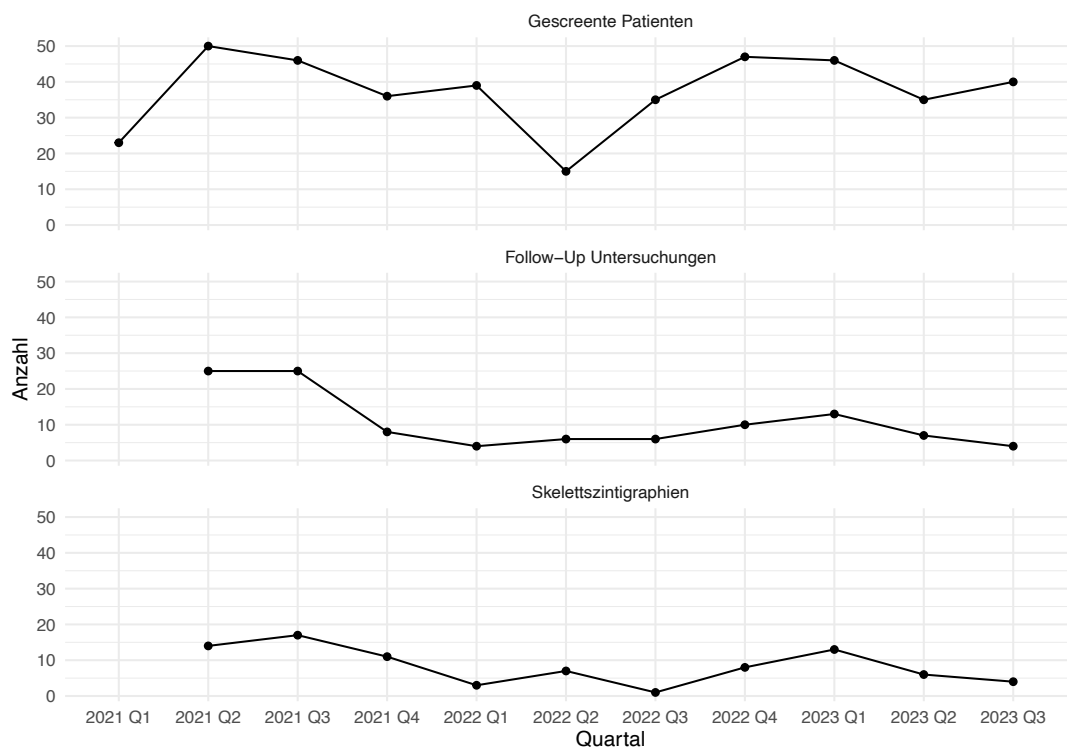


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Anzahl der Patienten bei Screening, Nachsorgeuntersuchung und Skelettszintigraphie. Zur anschaulicheren Darstellung wurden die Daten quartalsweise gebündelt.

4.2 Echokardiographisch erhobene IVSd bei Screening

Die interventrikuläre septale Wanddicke (IVSd), die in der prä-TAVI Echokardiographie bei insgesamt 417 Patienten bei Screening erhoben wurde, betrug durchschnittlich 13,9mm (Median: 14mm, Min. 12mm, Max. 23mm, SD: 1,8mm).

Innerhalb der Subgruppe der 284 kontrollierten Patienten betrug die bei Screening erfasste echokardiographisch erhobene interventrikuläre septale Wanddicke durchschnittlich 13,8mm (Median: 14mm, Min. 12mm, Max. 21mm, SD: 1,7mm).

In einem durchgeführten t-Test zeigte sich mit einem p-Wert von 0,91, dass es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der echokardiographisch erhobenen IVSd zwischen der Gruppe von Patienten, deren prä-TAVI Echokardiographie im Rahmen des Amyloidose-Screenings kontrolliert wurde und den verbleibenden Patienten, bei denen keine Kontrolle erfolgte, gab. Dies geht auch aus Abbildung 6 hervor.

Die Ergebnisse der Kontrolle der Echokardiographien der kontrollierten Gruppe sind daher als repräsentativ für die Gesamtzahl aller Echokardiographien anzusehen.

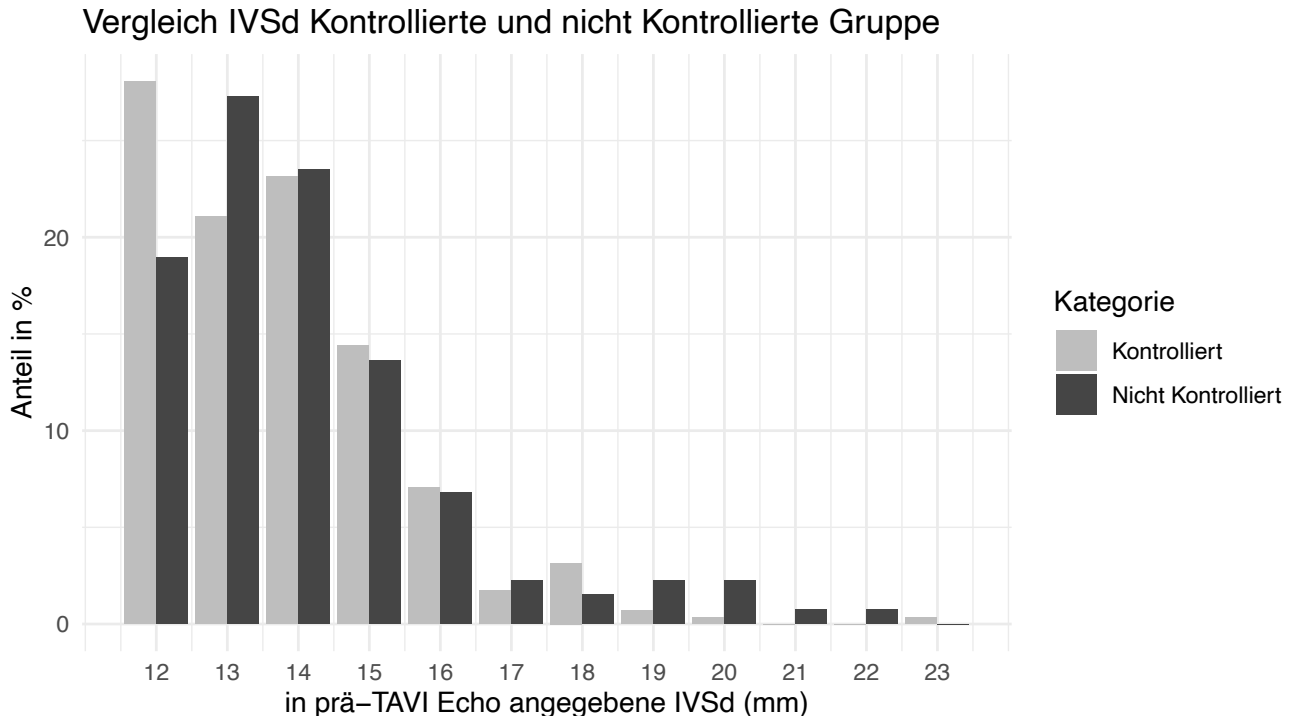


Abbildung 6: Überblick über die Verteilung der IVSd im prä-TAVI Echo. Vergleich zwischen der Nicht Kontrollierten Gruppe und der Subgruppe, die durch echokardiographisch erfahrene Ärzte kontrolliert wurde.

4.3 Nachträglich kontrollierte IVSd

Insgesamt wurden die Echokardiographiebefunde von 284 der 417 bei Screening erfassten Patienten hinsichtlich ihrer erfassten interventrikulären septalen Wanddicke zusätzlich durch echokardiographisch erfahrene Ärzte mit besonderem Fokus auf die Erfassung eines pathologischen Befundes für die IVSd nachträglich kontrolliert. Dabei erfolgte keine neue Echokardiographie, es wurde lediglich das reguläre prä-TAVI Echo erneut im Hinblick auf die IVSd ausgewertet.

Von den 284 kontrollierten Echokardiographien, welche im prä-TAVI Echo einen angegebenen Wert für die IVSd ≥ 12 mm aufwiesen, wurden insgesamt 170 (59,9%) bestätigt. 114 (40,1%) zeigten in der Kontrolle eine IVSd unter 12mm oder waren im Hinblick auf die Schallbedingungen bzw. Bildqualität der Echokardiographie so eingeschränkt, dass nicht zuverlässig eine IVSd ≥ 12 mm angegeben werden konnte.

4.3.1 Approval Rate

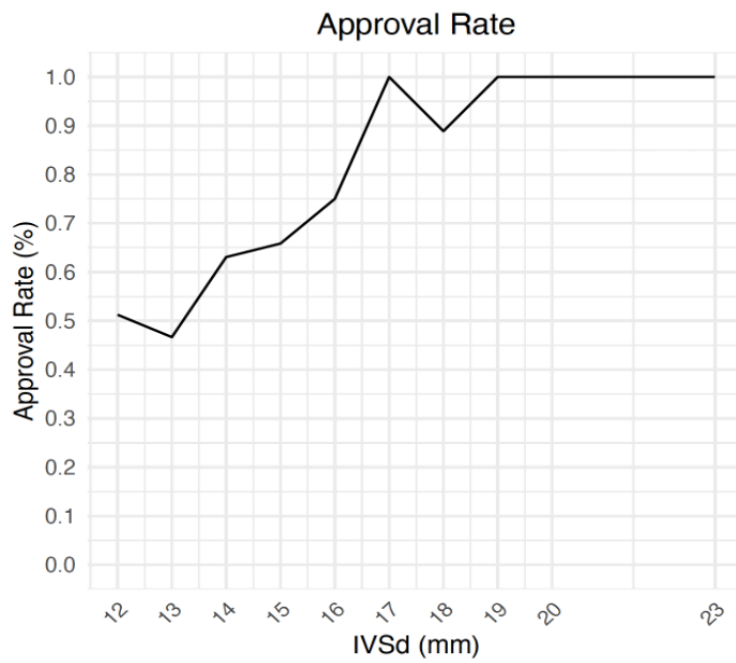
Die Approval-Rate bei allen kontrollierten prä-TAVI Echokardiographien betrug durchschnittlich 59,9%.

Besonders auffällig ist dabei die Approval Rate für Septumdicken, die initial mit 12mm und mit 13mm angegeben wurden:

51,3% der initial mit 12mm angegebenen Septumdicken entsprachen bei Kontrolle einer IVSd von ≥ 12 mm.

In der Gruppe der Patienten, bei denen die Septumdicke initial mit 13mm angegeben wurde, konnten 46,7% als ≥ 12 mm bestätigt werden. Bei einer initial mit 14mm angegebenen Septumdicke zeigt sich erstmals eine überdurchschnittlich hohe Approval Rate mit 63%.

Werden alle kontrollierten Echokardiographien entlang des Medians (14mm) in zwei Subgruppen unterteilt: Gruppe 1: IVSd 12mm oder 13mm (n=140), Gruppe 2: IVSd ≥ 14 mm (n=144) zeigt sich, dass in Gruppe 1 die Approval Rate insgesamt bei 52,1% liegt, während sie in Gruppe 2 insgesamt bei 69,4% liegt ($p < 0,01$).



IVSd (mm)	Anzahl	Approval Rate
12	80	0.5125000
13	60	0.4666667
14	65	0.6307692
15	41	0.6585366
16	20	0.7500000
17	5	1.0000000
18	9	0.8888889
19	2	1.0000000
20	1	1.0000000
23	1	1.0000000

Abbildung 7: Grafische Darstellung der Approval Rate für die jeweils im prä-TAVI Echo angegebene IVSd.

4.4 Analyse der Reliabilität der IVSd durch Betrachtung serieller Echokardiographie-Untersuchungen

Um ein besseres Verständnis für die Untersuchungsbedingungen und die Reliabilität des angegebenen Wertes für die interventrikuläre septale Wanddicke (IVSd) im beschriebenen Patientenkollektiv zu erlangen, wurden bei allen 417 initial gescreenten Patienten zusätzlich zu ihren prä-TAVI Echos sämtliche Echokardiographie-Untersuchungen ausgewertet, die in einem zeitlichen Abstand von maximal 90 Tagen zu ihrem prä-TAVI Echo in der Universitätsklinik Köln stattgefunden haben.

Hierfür wurden 467 weitere und somit insgesamt 884 Echokardiographie-Befunde hinsichtlich der angegebenen IVSd und den angegebenen Schallbedingungen im Rahmen der Untersuchung ausgewertet.

Pro Patient wurden durchschnittlich 2,1 Befunde ausgewertet (Median: 2, Min: 1, Max: 5, SD: 0,716).

4.4.1. Schallbedingungen

Die Schallbedingungen wurden in 702 Befunden als eingeschränkt (79,4%), 56-mal als gut (6,3%) und 76-mal als schlecht beschrieben (8,6%). In insgesamt 50 Befunden (5,6%) wurde keine weitere Angabe zu den Schallbedingungen gemacht.

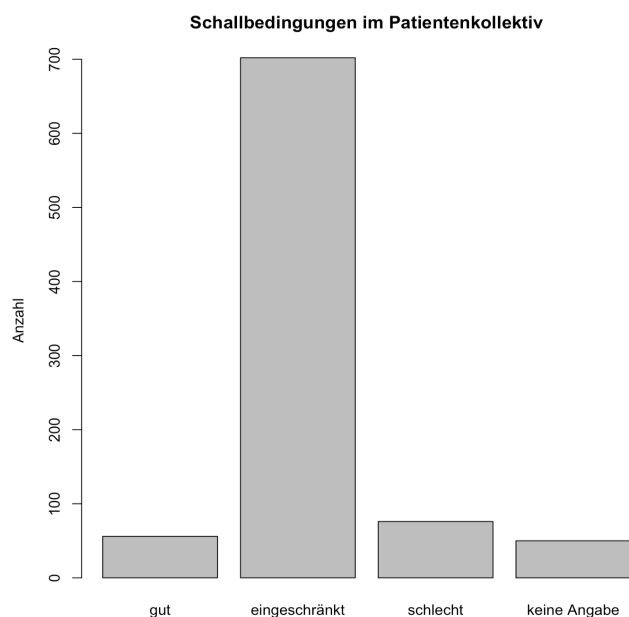


Abbildung 8: Grafische Darstellung der in den unter 4.4 beschriebenen Echokardiographien angegebenen Schallbedingungen

4.4.2 Verteilung der IVSd

Die echokardiographisch erhobene IVSd in allen unter 4.4 beschriebenen Befunden betrug durchschnittlich 13,7mm (Median: 13mm, Min: 8mm, Max:27mm, SD: 2,18mm).

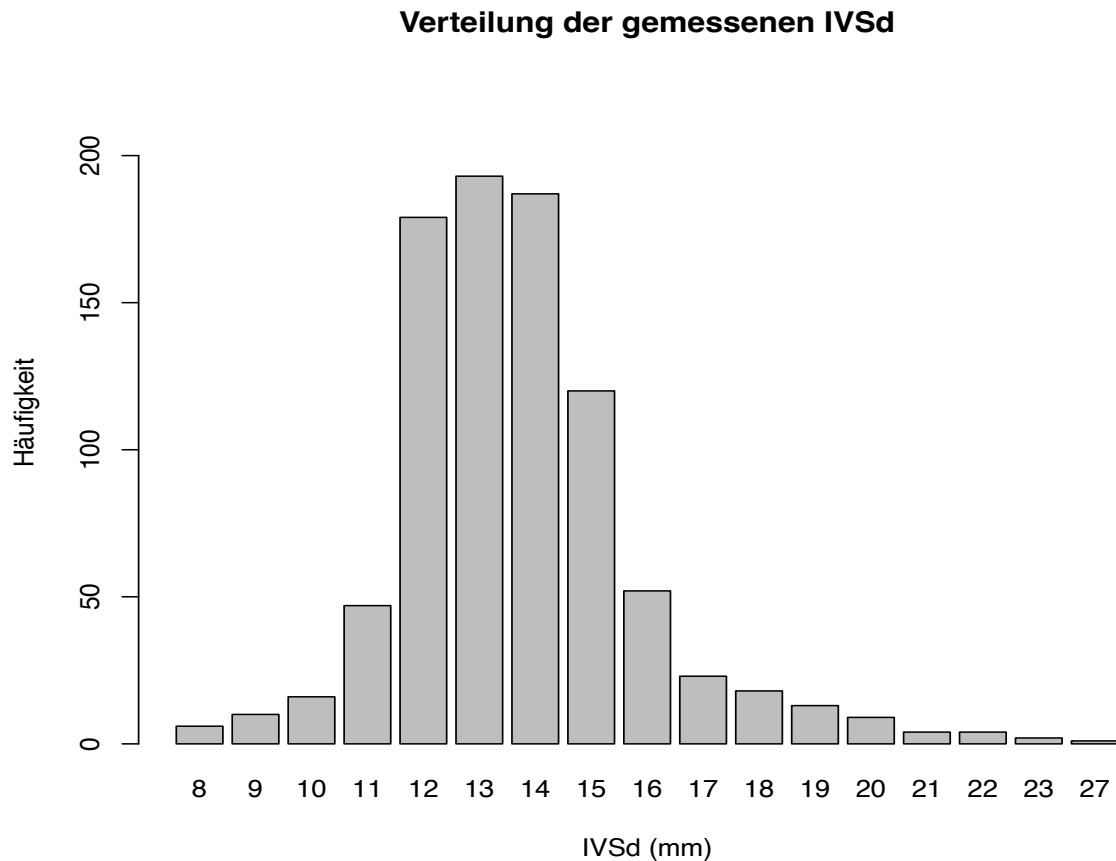


Abbildung 9: Grafische Darstellung der Verteilung aller gemessenen IVSd Werte der unter 4.4 beschriebenen Echokardiographien: 417 prä-TAVI Echos + 467 weitere Echokardiographien, die in einem Abstand von maximal 90 Tagen zum prä-TAVI Echo stattgefunden haben.

Die Gesamtgruppe aller IVSd-Angaben in den unter 4.4 beschriebenen Echokardiographiebefunden wurde hinsichtlich signifikanter Abweichung von der Gruppe der prä-TAVI Echokardiographiebefunde untersucht:

Dabei war der angegebene IVSd-Wert in der Gesamtgruppe signifikant niedriger als in den prä-TAVI Echokardiographien (siehe 4.2) bei einem p-Wert von 0,024.

4.4.3 Schwankungen der IVSd

Von den insgesamt 417 Patienten, bei denen weitere Echokardiographiebefunde in einem zeitlichen Abstand von maximal 90 Tagen um ihr prä-TAVI Echo ermittelt wurden, wurden bei insgesamt 342 Patienten (82%) weitere Echokardiographiebefunde gefunden. Dabei wurden bei Patienten, die mindestens 2 Echokardiographiebefunde aufwiesen, durchschnittlich 2,4 Echokardiographiebefunde ausgewertet.

Die Angaben der echokardiographisch erhobenen IVSd für jeden Patienten, der mindestens 2 auswertbare Echokardiographiebefunde aufwies, wurden in 7 verschiedene Kategorien eingeteilt:

1. 2 ausgewertete Befunde: Angegebene IVSd gleichbleibend
2. 2 ausgewertete Befunde: Angegebene IVSd steigend
3. 2 ausgewertete Befunde: Angegebene IVSd sinkend
4. ≥ 3 ausgewertete Befunde: Angegebene IVSd gleichbleibend
5. ≥ 3 ausgewertete Befunde: Angegebene IVSd steigend
6. ≥ 3 ausgewertete Befunde: Angegebene IVSd sinkend
7. ≥ 3 ausgewertete Befunde: Angegebene IVSd sowohl steigend als auch sinkend

Bei 108 (31,5%) der Patienten zeigten sich konstante Werte für die IVSd.

Kategorie	Anzahl Personen	Prozentualer Anteil
1	58	16,9
2	116	33,9
3	54	15,8
4	50	14,6
5	43	12,6
6	4	1,2
7	17	4,9

Tabelle 1: Verteilung der Untersuchten Patienten in die in 4.4.3 beschriebenen Kategorien anhand der Schwankungen der angegebenen IVSd in ihren Echokardiographiebefunden.

4.4.4 Analyse der Reliabilität

Durchschnittlich wichen die echokardiographisch erhobenen IVSd-Angaben von dem Mittelwert aller Messungen eines Patienten, die innerhalb von 90 Tagen um das prä-TAVI Echo durchgeführt wurden, um 1,3mm ab (Median: 1,2mm, Min: 0,4mm, Max: 4,5mm, SD: 0,8mm). Die relative Abweichung lag dahingegen bei durchschnittlich 9% (Median: 7,4%, Min: 2,3%, Max: 23,0%, SD: 5,0%).

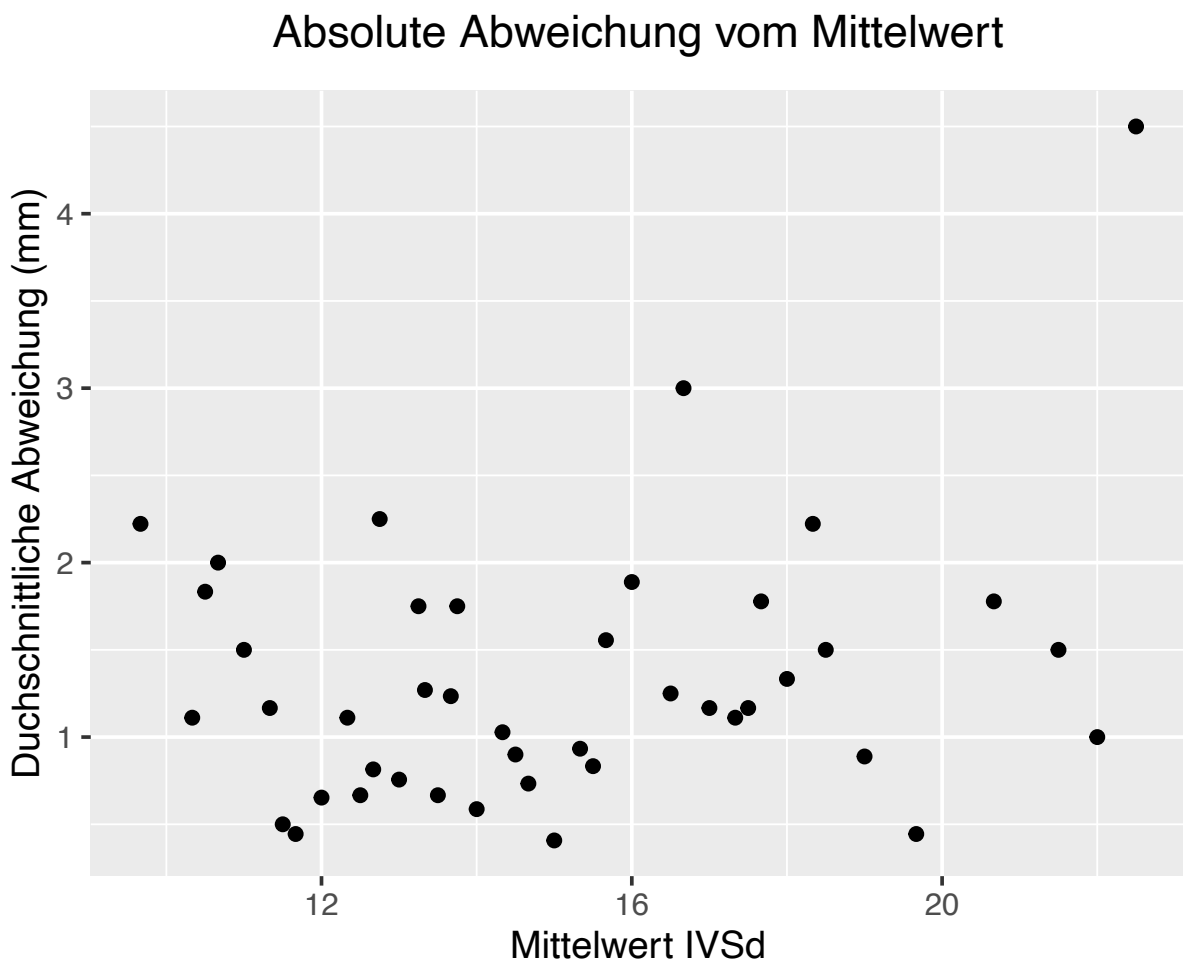


Abbildung 10: Absolute Abweichung vom Mittelwert: Es wurde der Mittelwert aller im angegebenen Zeitraum stattgefundenen Echokardiographien bestimmt und anschließend die durchschnittliche Abweichung aller Messungen zu diesem Mittelwert. Zur besseren Veranschaulichung werden alle absoluten Abweichungen vom jeweiligen Mittelwert kumulativ betrachtet.

Relative Abweichung vom Mittelwert

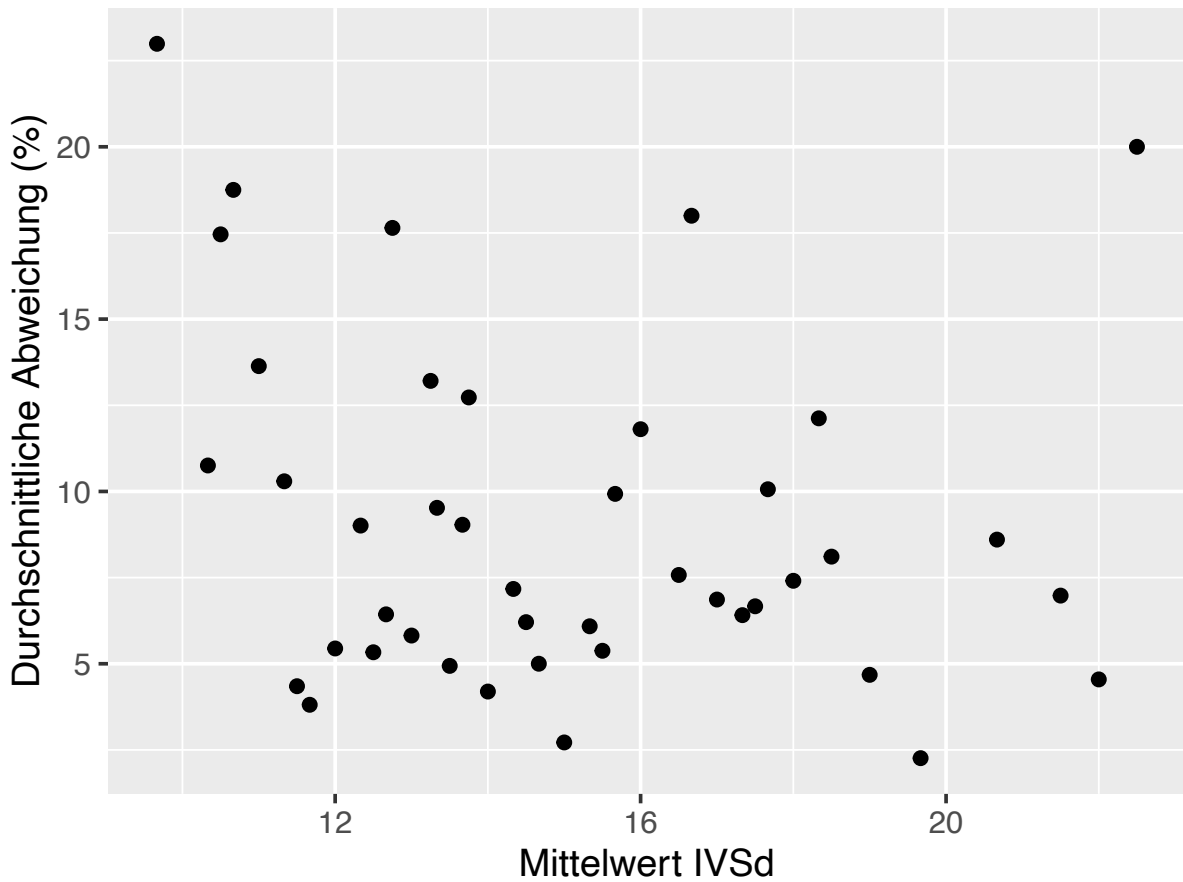


Abbildung 11: Relative Abweichung vom Mittelwert: Es wurde der Mittelwert aller im angegebenen Zeitraum stattgefundenen Echokardiographien bestimmt und anschließend die durchschnittliche Abweichung aller Messungen zu diesem Mittelwert. Zur besseren Veranschaulichung werden alle prozentualen Abweichungen vom Mittelwert für den jeweiligen Wert kumulativ betrachtet.

5. Diskussion

Im Rahmen des Promotionsprojektes und dem damit verbundenen implementierten Amyloidose-Screening, welches sich über einen Zeitraum von 2,5 Jahren erstreckt hat, lassen sich mehrere interessante Aspekte vor allem im Sinne von Barrieren beobachten:

Grundsätzlich lässt sich ein Screeningprogramm für ATTR bei Patienten nach TAVI Implantation im Setting eines tertiären universitären Zentrums in der klinischen Routine erfolgreich implementieren. Es konnte aber hinsichtlich der TAVI-Nachsorgetermine und somit auch hinsichtlich der speziellen TAVI-Nachsorge für Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen einer TTR-Amyloidose eine hohe Drop-Out Rate von 64,2% ausgemacht werden. Dahingegen war die Akzeptanz der Patienten, welche zur Nachsorgeuntersuchung erschienen sind, hinsichtlich einer zweizeitigen diagnostischen Skelettszintigraphie mit 77,8% hoch. Entsprechend niedrig verhielt sich daher die Drop-Out Rate für Patienten von der Nachsorgeuntersuchung zur Szintigraphie (1. und 2. Folgetermin im Rahmen des Amyloidose-Screenings, siehe 3.).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich die im klinischen Alltag erhobene interventrikuläre septale Wanddicke, als echokardiographischer Schlüsselparameter hinsichtlich der Initiierung für das TTR-Amyloidose Screening, nur sehr ungenau in Bezug auf den Grenzwert $\geq 12\text{mm}$ bzw. $< 12\text{mm}$ verhält. Dies gilt insbesondere für mit 12 bzw. 13mm angegebene Werte, welche sich in nachträglichen Kontrollen oft als $<12\text{mm}$ gezeigt haben. Schließlich wurde aufgrund der beobachteten Approval Rate die Variabilität bzw. Schwankung der echokardiographisch erhobenen IVSd in einem kurzen Zeitabstand untersucht, wobei eine womöglich grundsätzlich verminderte Reliabilität des Wertes im klinischen Alltag gezeigt werden konnte.

5.1 Betrachtung der Patientenzahlen im Kontext des implementierten Screening Schemas

Besonders auffällig bei der Betrachtung der Metadaten des implementierten Amyloidose-Screenings bei Patienten nach TAVI ist die Anzahl bzw. die prozentuale Rate des Nichterscheinens der Patienten zu den spezifischen Nachsorgeuntersuchungen:

Bei 303 eingeplanten Terminen erschienen insgesamt 108 Patienten (35,8%) zu ihren Nachsorgeuntersuchungen. Wichtig ist hierbei zu beachten, dass die spezifische ATTR-

Diagnostik im Rahmen des regulär für den Patienten eingeplanten Nachsorgetermins nach TAVI geplant wurde bzw. erfolgt ist. Der einzige Unterschied aus Sicht des Patienten – der am ehesten unbemerkt blieb – bestand darin, dass der Termin nicht in der regulären kardiologischen Ambulanz, sondern in der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Uniklinik Köln stattfand.

Mögliche Gründe für das Nichterscheinen sind neben dem Alter der Patienten (durchschnittlich 81,0 Jahre bei TAVI, siehe 4.1) und damit einhergehenden Komorbiditäten auch allgemeine altersbezogene Hürden im Sinne einer verringerten Mobilität und Gebrechlichkeit sowie mit der TAVI-Prozedur assoziierte Komplikationen.

TAVI-Assoziierte Komorbiditäten und Komplikationen, welche einen Einfluss auf die beobachteten Patientenzahlen haben könnten, werden im folgenden Kapitel näher beleuchtet.

Die Auswirkungen dieser Faktoren wurde versucht zu minimieren, indem nur Patienten im direkten Einzugsgebiet der Uniklinik Köln eingeschlossen wurden. Nichtsdestotrotz können bei einem derart funktionell eingeschränkten Patientenkontext auch kurze, innerstädtische Wege bei fehlendem sozialen Support ein Ausschluss für eine Nachsorgeuntersuchung sein. Auch ein Überschneiden der Nachsorge durch zuweisende Krankenhäuser sowie niedergelassene Kardiologen und Hausärzte, welche im Rahmen der Terminkoordination immer wieder von Patienten berichtet wurde, tragen zu einem verminderten Erscheinen im TAVI-Zentrum bei.

5.1.1 TAVI-Assoziierte Komorbiditäten und Komplikationen

Komorbiditäten

Insbesondere aufgrund des großen Zusammenhangs der hochgradigen Aortenklappenstenose und dem Alter der jeweiligen Patienten ergibt sich ein weites Spektrum an Komorbiditäten:

In einer multizentrischen klinischen Kohortenstudie fanden Playford et al unter 3400 untersuchten Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose bei 46% aller Patienten eine koronare Herzkrankheit, bei 20% aller Patienten lag ein Diabetes mellitus vor, 35% hatten Vorhofflimmern, 13% ein chronisches Nierenversagen, schließlich hatten 12% eine maligne Komorbidität.[90] Rudolph et al beobachteten bei 2100 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in 27% aller Fälle eine chronische Nierenerkrankung als Komorbidität.

Weiterhin hatten 22% der Patienten eine beginnende Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern bestand bei 16% sowie COPD bei 11% der untersuchten Patienten. [91]

Darüber hinaus berichten weitere Studien, dass bei 37-48% der Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose ebenfalls eine chronische Anämie vorliegt. [92, 93]

Aus den Komorbiditäten ergibt sich hinsichtlich der beobachteten Patientenzahlen insbesondere ein Einfluss hinsichtlich Funktionalität und Mobilität im Sinne der multimodalen altersassoziierten Gebrechlichkeit [94] (sog. Frailty) bei den Patienten:

Ein klinisch etablierter Parameter zur Erfassung der Funktionalität von Patienten ist der 6-Minuten-Gehtest. [95] Während Kontrolluntersuchungen in Kohorten von Erwachsenen mit regulärer Funktionalität üblicherweise Werte von 500-600m zeigten [96], erreichten Patienten, die kurz vor einer TAVI standen, üblicherweise Werte von ca. 200m [97], welche für eine deutlich eingeschränkte Mobilität und Funktionalität sprechen.

Die Gesamtheit der beschriebenen Komorbiditäten hat einen erheblichen Einfluss auf die altersassoziierte Gebrechlichkeit und damit insbesondere auch auf die Funktionalität und Mobilität der Patienten. Daraus ergeben sich erhebliche Patienten-zentrierte Hürden im Hinblick auf das Amyloidose-Screening: Eine starke Krankheitslast und verminderte Funktionalität machen es signifikant unwahrscheinlicher, dass Patienten planmäßig zu Kontroll- und Nachsorgeuntersuchungen erscheinen.

Da in der Regel nur hoch-spezialisierte kardiologische Abteilungen TAVI-Interventionen durchführen, ist vor dem Hintergrund der beschriebenen Komorbiditäten anzunehmen, dass eine große Anzahl an Patienten bereits an eine kardiologische Abteilung eines anderen Krankenhauses angebunden war, bevor sie sich aufgrund des Interventionsbedarfs ihrer Aortenklappenstenose speziell an der Uniklinik Köln vorgestellt haben, wobei diese kardiologischen Abteilungen womöglich im Anschluss die weitere Versorgung nach der TAVI-Intervention übernommen haben.

Bei diesen Patienten erfolgte somit keine geplante Nachsorgeuntersuchung an der Uniklinik Köln und somit auch keine Möglichkeit zum Einschluss in das Amyloidose-Screening trotz Einordnung als Risikopatient.

TAVI-Assoziierte Komplikationen

TAVI-Assoziierte Komplikationen können einen großen Einfluss auf die im Rahmen des Implementierens des Amyloidose-Screenings beobachteten Patientenzahlen haben. Insbesondere durch einen möglicherweise verlängerten Krankenhausaufenthalt oder komplikationsbedingte Arztbesuche bzw. Krankenhausaufenthalte zwischen der TAVI und dem ersten regulären TAVI-Nachsorgetermin kann die im Rahmen des Amyloidose-Screenings erfolgte Klassifizierung als Risikopatient und somit folglich auch die spezialisierte Nachsorge in der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Uniklinik behindert werden.

TAVI-Assoziierte Rhythmusstörungen:

In einer Meta-Analyse von Siontis et al. wird die Inzidenz von Vorhofflimmern mit 11% während des Krankenhausaufenthaltes nach TAVI, sowie insgesamt 14% innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI beschrieben. [98] Weiterhin konnten klinisch relevante Bradyarrhythmien in 6% aller Fälle während des Krankenhausaufenthaltes nach TAVI und bei 2% aller Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Intervention beobachtet werden. [98]

Die häufigste Komplikation, die in diesem Kontext mit einer TAVI-Intervention einhergeht, ist das Auftreten eines Linksschenkelblocks. [99] Dabei ist die TAVI-assoziierte Inzidenz für das Auftreten eines Linksschenkelblocks abhängig von den individuellen anatomischen Gegebenheiten des Patienten, dem angewandten Verfahren (Femoral, Axillär etc.) und insbesondere von der implantierten Klappe. [99] Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Linksschenkelblocks im Rahmen einer TAVI beträgt dabei ca. 20% (6% bis zu 77%, je nach angewandtem Verfahren) [99], dabei persistieren 55% der aufgetretenen Schenkelblöcke über den Zeitraum von einem Monat hinaus. [99]

Darüber hinaus beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Implantation eines Schrittmachers innerhalb des ersten Jahres nach TAVI aufgrund des aufgetretenen Linksschenkelblockes durchschnittlich 17,5%. [100]

Das allgemeine Risiko für die Implantation eines Schrittmachers innerhalb von 30 Tagen nach einer TAVI-Intervention beträgt 6,7%. [101]

Schlaganfall

Besonders relevant im Kontext des Wahrnehmens der geplanten Nachsorgetermine zeigt sich auch das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls nach TAVI. Im Rahmen des STS-ACC TVT Registers wurden insgesamt 276.316 TAVI-Interventionen zwischen 2011 und 2019 ausgewertet. [102]

Die im Rahmen der Studie ausgemachte 30-Tage Inzidenz hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls im Anschluss an eine TAVI betrug dabei 2,3%. [102]

Weitere relevante Komplikationen

Genereux et al untersuchten in einer Metaanalyse aus insgesamt 16 Studien mit insgesamt 3519 erfassten Patienten den klinischen Verlauf und mögliche Komplikationen nach erfolgter TAVI. [103] Zusätzlich zu den bereits genannten möglichen Komplikationen nach TAVI-Intervention ist in diesem Zusammenhang besonders Folgendes relevant: Bei 20,4% der erfassten Patienten trat im Zusammenhang mit der TAVI ein akutes Nierenversagen auf (13,3% AKI Stufe 1, 7,1% Stufe 2/3). [103]

Zwar gibt es keine spezifisch erhobenen Daten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen TAVI-Interventionen und dem damit verbundenen Krankenhausaufenthalt und nosokomialen Infektionen, allerdings gelten nosokomiale Infektionen und insbesondere Pneumonien zu sowohl häufigen als auch schwerwiegenden Komplikationen. [104]

Grundsätzlich werden im Zusammenhang mit 0,5 – 1% aller Krankenhausaufenthalte das Auftreten einer Hospital-Acquired-Pneumonia (Nosokomiale Pneumonie) beobachtet. [105] Dabei ist das Risiko für das Auftreten einer Pneumonie im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt insbesondere dann erhöht, wenn dieser eine Operation bzw. Interventionen sowie einen Aufenthalt auf einer Intensivstation beinhaltet. In diesem Zusammenhang haben Xiang et al in einer Fall-Kontroll-Studie eine Inzidenz von 1,56% für das Auftreten einer Pneumonie bei Patienten nach einer Operation beobachtet. [106]

Die im hier beschriebenen Amyloidose-Screening eingeschlossenen Patienten gehören sowohl aufgrund ihrer kardiovaskulären Vorerkrankung als auch insbesondere aufgrund ihres Alters (Durchschnittlich 80,98 Jahre bei TAVI, siehe 4.1) sowohl zur Hochrisikogruppe für das Auftreten einer nosokomialen Pneumonie als auch für einen schweren komplikationsreichen Verlauf und zeigen eine deutlich überdurchschnittliche Pneumonie assoziierte Letalität. [107] Vor diesem Hintergrund scheint es sehr wahrscheinlich, dass nosokomiale Infektionen und insbesondere nosokomiale Pneumonien eine relevante Komplikation im Rahmen einer TAVI darstellen.

Insgesamt zeigt sich eine große Bandbreite an möglichen Komplikationen sowohl während der TAVI als auch im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit ihr nach der Intervention. Dabei scheint es schlüssig, dass die Komplikationen einen Beitrag dazu leisten, dass Patienten nicht im regulären Nachsorgeschema erscheinen:

Dies erklärt sich sowohl durch die verlängerte Liegedauer als auch mit der erhöhten Krankheitslast und folglich verminderten Funktionalität, die sich aus Komplikationen ergeben kann. Weiterhin können auch im Rahmen der zusätzlichen überschneidenden Versorgung von

Komplikationen in heimatnäheren Krankenhäusern typische Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt worden sein.

5.1.2 COVID-19 Pandemie

Die Implementierung des ATTR-Screenings nach TAVI für ausgemachte Risikopatienten fiel zeitlich exakt in den Zeitraum der COVID-19 Pandemie. Diese hatte sowohl wesentlichen Einfluss auf das Gesundheitsverhalten und insbesondere die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen auf Seiten der Patienten als auch auf die Möglichkeiten Gesundheitsleistungen im Zentrum anzubieten, wie TAVI-Prozeduren oder Nachsorgemöglichkeiten:

So konnte im Rahmen einer Querschnittsstudie mit über 2000 eingeschlossenen Patienten gezeigt werden, dass im Rahmen der COVID-19 Pandemie ein deutlicher Trend hin zu Nichtinanspruchnahme ärztlicher Leistungen bestand. [108] Dies traf insbesondere auch auf Patienten mit chronischen Erkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen) und besonders signifikant auf das Wahrnehmen bzw. Nichtwahrnehmen von fachärztlichen Terminen zu. [108] So wurde erhoben, dass 15,4% aller Personen mit Vorerkrankungen im Zeitraum von April 2020 bis November 2021 eine gesundheitliche Leistung nicht in Anspruch nahmen, trotz eines bestehenden Termines oder bestehender Beschwerden. Weiterhin berichteten 10% der Personen davon, dass mindestens ein Termin durch den Leistungserbringer (Arzt, Krankenhaus) in dieser Zeit abgesagt wurde. [108] Dabei wurde die Nichtinanspruchnahme auf Seiten der Patienten zu 55,1% mit der Pandemielage begründet, auf Seiten der Versorgungseinrichtungen zu 68,9%. [108]

Darüber hinaus bestand insbesondere zu Beginn der COVID-19 Pandemie speziell bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen der Trend, dass sie zunehmend von niedergelassenen Kardiologen betreut wurden, anstatt eine Vorstellung und ggf. Aufnahme in einer kardiologischen Klinik anzustreben. [109]

Diese Daten sind zwar insofern limitiert, als dass sie nicht spezifisch im Zusammenhang mit der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen nach TAVI erhoben wurden, allerdings scheint es schlüssig, dass aus dem im Rahmen der COVID-19 Pandemie veränderten Gesundheitsverhalten von Patienten mit Vorerkrankungen und insbesondere auch kardiovaskulären Vorerkrankungen zumindest teilweise auf das Gesundheitsverhalten der Patienten des Amyloidose-Screenings nach TAVI geschlossen werden kann.

Die vermehrte Nichtinanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, die im Rahmen der COVID-19 Pandemie beobachtet und beschrieben wurde, kann maßgeblich mit dazu beigetragen haben, dass Patienten nach ihrer TAVI-Intervention nicht zu Nachsorgeuntersuchungen erschienen und somit auch nicht einer spezifischen ATTR-Diagnostik unterzogen worden sind.

5.1.3 Betrachtung Studiendesign vergleichbarer Studien

Im Zusammenhang mit dem implementierten ATTR-Screening der Uniklinik Köln gibt es mehrere besonders relevante und zu betrachtende Studien, welche die Prävalenz bzw. Häufigkeit der Komorbidität von Aortenklappenstenose und Transthyretin-Amyloidose untersucht haben. Sie bilden also maßgeblich die Rationale hinter dem Vorhaben, das ATTR-Screening der Uniklinik Köln unter den vorselektierten Risikopatienten zu implementieren. Im Kontext der Patientenzahlen des implementierten Screenings, genauer noch des Erscheinens bzw. des Nichterscheinens zu den anberaumten Nachsorgeuntersuchungen, ist in diesem Zusammenhang daher besonders interessant, in welchem zeitlichen Zusammenhang die ATTR-Diagnostik, speziell die Skelettszintigraphie, mit der durchgeführten TAVI in den Studien stand:

Castano et al untersuchten insgesamt 151 Patienten mittels Skelettszintigraphie auf das Vorliegen einer Amyloidose. Dabei fand die Skelettszintigraphie innerhalb von 30 Tagen nach Durchführung der TAVI statt. Eine genauere Spezifizierung hinsichtlich des zeitlichen Ablaufs wird nicht angegeben. [86] Weiterhin untersuchten Scully et al 200 Patienten auf das Vorliegen einer Amyloidose, wobei die Skelettszintigraphie bereits vor der TAVI-Intervention stattfand. Hierbei ist jedoch nicht näher spezifiziert, in welchem zeitlichen Abstand die Skelettszintigraphie zur TAVI stand und insbesondere nicht, ob sie innerhalb des gleichen Krankenhausaufenthaltes stattgefunden hat. [87]

Nitsche et al untersuchten 407 Patienten mittels Skelettszintigraphie auf das Vorliegen einer Amyloidose. Dabei fand die Skelettszintigraphie vor Durchführung der TAVI statt. Der zeitliche Abstand wird dabei mit durchschnittlich 16 Tagen vor TAVI angegeben (IQR 2 bis 50 Tage). Es wird dabei nicht näher angegeben, ob und in wie vielen Fällen die Skelettszintigraphie während des gleichen Krankenhausaufenthaltes der TAVI stattgefunden hat. [89]

Schließlich haben Rosenblum et al 204 Patienten nach TAVI auf das Vorliegen einer Amyloidose untersucht. Die Skelettszintigraphie fand dabei innerhalb von 30 Tagen nach erfolgter TAVI statt. Auch hier werden keine spezifischeren zeitlichen Angaben zur Durchführung der Skelettszintigraphie gemacht. [88]

Es lassen sich also grundsätzlich zwei verschiedene Ansätze im Rahmen des Amyloidose-Screenings bei Patienten mit Aortenklappenstenose unterscheiden:

Durchführung der Skelettszintigraphie vor Durchführung der TAVI sowie die Durchführung der Skelettszintigraphie nach erfolgter TAVI (analog zum hier beschriebenen Ablauf des ATTR-Screenings, s. Abbildung 1).

Besonders relevant ist dabei, dass in keiner der vier genannten Studien Angaben zu den im Rahmen der Patientenrekrutierung und Nachuntersuchung aufgetretenen Hürden sowie zu den beobachteten Drop-Out Raten gemacht wurden.[86-89]

Dies lässt sich darauf zurückführen, dass es sich um akademisch zentrierte Studien handelt, deren Ziel es ist, die Koinzidenz von TTR-Amyloidose und Aortenklappenstenose möglichst genau zu erfassen. Insofern lassen sich zwar verschiedene Ansätze unterscheiden, jedoch lassen sich keine durch Daten gestützte Schlüsse hinsichtlich der Auswirkungen des Studiendesigns auf zu erwartende Patientenzahlen und Drop-Out Raten schließen.

Diese Tatsache untermauert die Notwendigkeit der Analyse der Effizienz eines Amyloidose-Screenings im beschriebenen Patientenkollektiv und somit auch die Relevanz des Forschungsvorhabens der hiesigen Promotionsarbeit.

5.1.4 Analyse der beobachteten Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Punkte 5.1 – 5.1.3

Insgesamt lässt sich im Rahmen des Amyloidose-Screenings ein deutlich kleineres Verhältnis aus gescreenteten Patienten zu Nachsorgeuntersuchungen beobachten als zunächst angenommen. Die Gründe hierfür sind vielseitig und lassen sich nur retrospektiv erörtern, nicht aber letztinstanzlich klären. Es erscheint dabei am naheliegendsten, dass hierfür ein Zusammenspiel der unter 5.1 – 5.1.3 erörterten Punkte verantwortlich ist.

In diesem ist Zusammenhang wichtig zu beachten, dass die grundsätzliche Akzeptanz hinsichtlich der Skelettszintigraphie zur Diagnostik einer potenziellen Amyloidose durchaus hoch war: 84 (77,8%) von 108 Patienten, die im Rahmen des Screenings zur speziellen TAVI-Nachsorge der Herzinsuffizienz-Ambulanz erschienen sind, konnten im Rahmen dieser einer Skelettszintigraphie zugeführt werden.

Sollte in Zukunft weiterhin eine spezialisierte Nachsorgeuntersuchung für TAVI-Patienten mit initial erhobenem Risiko hinsichtlich ATTR in der Herzinsuffizienz-Ambulanz und somit getrennt von Patienten ohne erhöhtes Risiko (TAVI-Nachsorge dann in der regulären

kardiologischen Ambulanz) erfolgen, so würde dies höchstwahrscheinlich auch künftig zu vergleichbaren Problemen aufgrund der oben genannten Faktoren führen.

Sollte die Risikostratifizierung über das hiesige Promotionsprojekt hinaus weiterhin vor der TAVI stattfinden, so müsste dies idealerweise durch ein speziell geschultes Case-Management erfolgen, welches sich auch explizit um die terminliche Koordinierung und insbesondere auch im direkten Kontakt mit den betroffenen Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes darum bemüht, die Notwendigkeit der Nachsorgeuntersuchung innerhalb der Uniklinik Köln zu ermöglichen, um eine Szintigraphie und somit eindeutige Amyloidose-Diagnostik und folglich evtl. auch Therapie zu ermöglichen.

Alternativ wäre es denkbar, die Risikostratifizierung zu einem standardmäßigen Element der Patientenversorgung im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes für die TAVI-Intervention zu machen. Möglich wäre eine Risikoabschätzung durch die Stationsärzte, welche im Falle der Zuordnung von Patienten zur Risikogruppe bereits vor der TAVI diesbezüglich mit den Patienten sprechen und die Notwendigkeit einer Diagnostik im Rahmen der spezialisierten TAVI-Nachsorge der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Uniklinik unterstreichen.

Unter Berücksichtigung der COVID-19 Pandemie und der unter 5.1.2 beschriebenen Folgen hinsichtlich des Gesundheitsverhalten der Patienten erscheint es darüber hinaus besonders sinnvoll, die Amyloidose-Diagnostik innerhalb des gleichen Krankenhausaufenthaltes durchzuführen, in dem die TAVI-Intervention stattfindet. Dies hätte zur Folge, dass die Zahl der Krankenhausaufenthalte bzw. Arztkontakte, die für die Diagnostik erforderlich wären, reduziert werden könnte.

Auch in Zukunft und in Anbetracht des Endes der pandemischen Lage der COVID-19 Pandemie wäre es dennoch in jedem Fall schlüssig, die Zahl der zur Diagnostik notwendigen Arztkontakte zu reduzieren. Insbesondere unter Betrachtung der Morbidität des Patientenkollektivs und der Vermutung, dass ein Teil der Nachsorgeuntersuchungen durch niedergelassene bzw. zuweisende Kardiologen und kardiologische Kliniken erfolgt ist.

Durch eine abgewandelte Strategie hinsichtlich Risikostratifizierung und Diagnostik könnte das Verhältnis der Zahl der Skelettszintigraphien zur Zahl der Patienten, denen ein grundsätzlich erhöhtes Risiko hinsichtlich des Vorliegens einer Amyloidose zugeschrieben wird, in Anbetracht der oben angeführten Argumente womöglich deutlich erhöht werden:

Dabei gilt es zu beachten, dass von insgesamt 303 geplanten Nachsorgeuntersuchungen in der HI-Ambulanz der Uniklinik nur insgesamt 108 Patienten regelgerecht erschienen sind. Somit konnte 194 Patienten (64,2%) keine spezialisierte Nachsorgeuntersuchung mit

anschließender Skelettszintigraphie angeboten werden. Besonders vor dem Hintergrund der hohen Akzeptanz hinsichtlich Skelettszintigraphie (siehe oben) ergibt sich daraus womöglich eine große Gruppe von Patienten, die aufgrund einer vorliegenden Amyloidose besonders von einer Skelettszintigraphie im Rahmen der spezialisierten TAVI-Nachsorge hätten profitieren können.

Denkbar wäre ein Amyloidose-Screening unter TAVI-Patienten analog zu den unter 5.1.3 beschriebenen Studien von Scully et al [87] sowie von Nitsche et al [89].

Weiterhin wird in Zukunft womöglich eine wesentlich differenziertere Risikostratifizierung unter allen TAVI-Patienten stattfinden können, als die im hier beschriebenen Screeningprogramm. Dabei gibt es bereits Scoring-Systeme zur vereinfachten Abschätzung des Risikos für das gleichzeitige Vorliegen einer Transthyretin-Amyloidose bei Patienten mit Aortenklappenstenose. [89]

Relevante Parameter sind dabei neben einem anamnestisch eventuell bekannten Karpaltunnelsyndrom, sowie eines erhöhten HS-TroponinT-Laborwertes insbesondere echokardiographisch zu erhebende Parameter. [89]

Daher erscheint es sinnvoll, die Risikostratifizierung im Rahmen des prä-TAVI Echos durchzuführen. Idealerweise im Rahmen eines Klinikstandards, der für alle Auswertungen von Echokardiographieuntersuchungen gilt, die orientierend vor TAVI-Interventionen durchgeführt werden. Dabei könnte von den Ärzten im Echokardiographielabor bei positiver Risikoabschätzung eine Mitteilung an den zuweisenden Arzt bzw. das zuweisende Krankenhaus zur Aufklärung über die Hintergründe und Notwendigkeit einer Szintigraphie zur Amyloidose Diagnostik und weiterhin an das Case-Management bzw. TAVI-Sekretariat der Uniklinik erfolgen. Falls vom Patienten erwünscht, könnte das TAVI-Sekretariat im Rahmen der Planung des Klinikaufenthaltes des Patienten direkt eine Skelettszintigraphie am Tag der Aufnahme des Patienten und somit bereits vor der TAVI-Intervention planen.

5.2 Interventrikuläre septale Wanddicke

Im Rahmen des Screeningprogrammes betrug die im prä-TAVI Echo erhobene interventrikuläre septale Wanddicke durchschnittlich 13,88mm (Median: 14mm, Min: 12mm, Max: 23mm, SD: 1,83mm). Dabei waren in 201 (48,1%) der 417 ausgewerteten Echokardiographiefunde eine IVSd von 12mm oder 13mm angegeben. Diese Angaben decken sich weitestgehend mit denen der Subgruppe der gescreenten Patienten, deren prä-TAVI Echokardiographie im Rahmen des Amyloidose-Screenings zusätzlich dahingehend überprüft wurde, ob die angegebene IVSd wirklich ≥ 12 mm ist:

In der für das gesamte Screening hinsichtlich IVSd repräsentativen kontrollierten Subgruppe (siehe 4.2) lag die angegebene IVSd im prä-TAVI Echo ebenfalls in 49,3% aller Fälle bei 12mm oder 13mm.

Vor diesem Hintergrund ist es also wichtig zu betrachten, inwieweit die für das Screeningprogramm festgelegte mindest-IVSd von 12mm besonders für diese Gruppe von Patienten mit einer angegebenen IVSd von 12mm oder 13mm (knapp 50% aller im Screening eingeschlossenen Patienten) zutrifft.

5.2.1 Analyse der Approval Rate

Hierfür wurden die prä-TAVI Echokardiographien von einem Großteil der eingeschlossenen Patienten von echokardiographisch erfahrenen Ärzten dahingehend nachkontrolliert, ob diese eine IVSd von mindestens 12mm zeigen und somit den angegebenen Kriterien des Amyloidose-Screenings entsprechen.

Die Verlässlichkeit der im prä-TAVI Echo angegebenen IVSd fällt wesentlich geringer aus als angenommen. Dieser Effekt gilt insbesondere vor dem Hintergrund des cut-off Wertes von 12mm, der für das Amyloidose-Screening gilt.

Dabei sind die Ergebnisse für die initial mit 12mm sowie mit 13mm angegebenen Patienten besonders relevant:

51,125% der mit 12mm angegeben und 46,67% der mit 13mm angegeben prä-TAVI Echokardiographiefunde konnten in der Kontrolle eine IVSd von ≥ 12 mm zugewiesen werden. Unter Anbetracht der oben genannten Verteilung der initial gemessenen IVSd Angaben wird deutlich, dass allein durch die große Zahl der fälschlicherweise mit ≥ 12 mm angegebenen Echobefunde in dieser Subgruppe ca. 25% aller insgesamt gescreenten Patienten

nicht den eigentlichen Kriterien für den Einschluss in das Amyloidose-Screening entsprachen.

Bei einer angegebenen Septumdicke von 12mm reicht bereits 1mm Abweichung, um in diesem Hinblick einen relevanten Unterschied für den weiteren Ablauf auszumachen. Besonders auffallend sind dabei die beobachteten Ergebnisse für prä-TAVI Echokardiographien, in denen die IVSd mit 13mm angegeben ist: 46,67% stellten sich nach Kontrolle als tatsächlich ≥ 12 mm dar, und somit 53,33% < 12 mm. Eine Abweichung von 2mm stellt relativ gesehen eine Abweichung von 15% und dementsprechend einen deutlichen Unterschied dar.

Werden alle kontrollierten Echokardiographien entlang des Medians (14mm) in zwei Subgruppen unterteilt: Gruppe 1: IVSd = 12mm bis 13mm (n=140), Gruppe 2: IVSd ≥ 14 mm (n=144) zeigt sich, dass in Gruppe 1 die Approval Rate insgesamt bei 52,14% liegt, während sie in Gruppe 2 insgesamt bei 69,4% liegt.

Zwar entsprechen mit 69,4% in der zweiten Subgruppe deutlich mehr Patienten den Einschlusskriterien für das Amyloidose-Screening, jedoch fällt auch hier die Zahl der positiv kontrollierten Patienten wesentlich niedriger aus als initial erwartet. Ein Grund hierfür könnten unter anderem die im Patientenkollektiv beobachteten Schallbedingungen sein. (siehe 4.4.1)

5.2.1.1 Mögliche Gründe der beobachteten Approval Rate

Dies ist insbesondere interessant, weil das Amyloidose-Screening in Zukunft womöglich regulär im klinischen Alltag anhand ausgewählter Risikoparameter weiterhin unter allen Patienten mit Aortenklappenstenose durchgeführt werden könnte. Dabei werden echokardiographische Parameter und insbesondere die interventrikuläre septale Wanddicke sicherlich eine zentrale Rolle spielen. Aufgrund der hohen Zahl grundsätzlich in Frage kommender Patienten ist es dabei nicht möglich, die dafür zu analysierenden prä-TAVI Echokardiographien nur von echokardiographisch besonders erfahrenen Ärzten durchführen zu lassen. Es werden also Ärzte mit unterschiedlichem Erfahrungs- und Kenntnisstand die beschriebenen Echokardiographien durchführen und auswerten. Dies führt dazu, dass die erhobenen Werte über alle Patienten hinweg von unterschiedlichen Untersuchern mit unterschiedlichem Erfahrungsstand erhoben werden und dementsprechend in ihrer Aussagekraft und Vergleichbarkeit Schwankungen unterliegen.

Besonders relevant in diesem Zusammenhang ist der sog. basale Septumwulst, welcher bei vielen Patienten an der aortalen Basis des interventrikulären Septums beobachtet wird. [110] Dieser entsteht durch die anatomischen Gegebenheiten im Rahmen der Kontinuität zwischen

interventrikulärem Septum und Aorta, wobei sich ein von der Aorta abgehendes fibröses Septum dem muskulären interventrikulärem Septum anlagert und somit zu einer Verdickung und falsch hoch bestimmten interventrikulären septalen Wanddicke führen kann. [111]

Die Prävalenz für das Vorliegen eines Septumwulstes unterliegt dabei besonders hohen Schwankungen im Hinblick auf das Alter der Patienten. Canepa et al beobachteten einen Septumwulst bei 16,7% aller Patienten in einem Alter von 78 Jahren oder höher. [112]

Dabei betrug das Verhältnis der Dicke des proximalen interventrikulären Septums (Stelle des Septumwulstes) zur Mitte des Septums bei Patienten mit Septumwulst durchschnittlich 1,8 während es bei Patienten ohne Septumwulst durchschnittlich 1,2 betrug. [112]

Das untersuchte proximale Segment des Septums maß bei Patienten mit Septumwulst durchschnittlich 16,4mm, während es bei allen anderen Patienten durchschnittlich 10,6mm maß. [112] Es ist daher bei Vorliegen eines basalen Septumwulstes davon auszugehen, dass dieser, falls nicht als solcher erkannt, die bestimmte IVSd enorm verfälscht. Dies stellt auch einen möglichen Grund dafür dar, warum die Approval Rate der in 5.2.1 beschriebenen Subgruppe oberhalb des Medians (14mm) bei 69,4% liegt, obwohl eine Abweichung von mindestens 3mm (mindestens 21,4% relative Abweichung bei 14mm IVSd) vorliegen muss, falls die Schallbedingungen eine zuverlässige Bestimmung der IVSd zulassen.

Das mittlere Alter bei TAVI aller Patienten, die im Rahmen des Amyloidose-Screenings für eine diagnostische Skelettszintigraphie infrage kamen, lag bei 80,98 Jahren. (siehe 4.1) Daher ist es naheliegend, dass das Vorliegen eines Septumwulstes im beschriebenen Patientenkollektiv eine häufige und signifikante Störvariable bei der Bestimmung der IVSd im hier beschriebenen Amyloidose-Screening darstellt.

5.2.1.2 Folgen der beobachteten Approval Rate

Bei dem aktuell vorliegenden Design des Amyloidose-Screenings sollte in Zukunft erwogen werden, den cut-off Wert für die im prä-TAVI Echo erhobene IVSd von 12mm auf 14mm anzuheben.

Der vorgeschlagene neue cut-off Wert leitet sich neben der beobachteten Approval Rate auch aus der Zahl der damit erfassten Patienten ab:

Je größer die initial beobachtete IVSd, desto häufiger war die Septumdicke tatsächlich ≥ 12 mm. Weiterhin nimmt dadurch auch die Zahl der potenziell zu screenenden Patienten ab und macht das Konzept effizienter. In der Subgruppe aller gescreenten Patienten, deren prä-TAVI Echo nochmals kontrolliert wurde, lagen 144 von 284 (50,7%) bei einer Septumdicke von ≥ 14 mm. Bei allen gescreenten Patienten waren es 216 von 417 (51,7%). Dementsprechend würde also in Zukunft nur noch in etwa die Hälfte der aktuell gescreenten Patienten für das

Amyloidose-Screening in Frage kommen. Allerdings liegt die Approval Rate für diese Subgruppe mit 69,4% absolut betrachtet 17,26% höher als in der Subgruppe der Patienten, bei denen die initial bestimmte IVSd 12mm oder 13mm betrug. Dies entspricht einer relativen Differenz von 33%.

Eine Anhebung des cut-off Wertes würde die Spezifität für das Vorliegen einer Myokardhypertrophie vor dem Hintergrund der aktuellen Rahmenbedingungen des Amyloidose-Screenings dementsprechend also deutlich erhöhen.

Dies würde jedoch gleichzeitig für eine niedrigere Sensitivität des Screenings sorgen. Dabei würden insbesondere frühere Stadien der Amyloidose weniger häufig erkannt werden, da myokardiale Amyloidablagerungen und somit eine vergrößerte interventrikuläre septale Wanddicke in frühen Stadien noch weniger ausgeprägt ist. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die signifikante Häufung von Amyloidosen im Patientenkollektiv mit IVSd \geq 12mm (siehe Einleitung: Castano et al 2017) im Rahmen von prospektiven Studien beobachtet wurde, in denen die Patienten im Rahmen ihrer Studienteilnahme sehr wahrscheinlich hauptsächlich von erfahrenen Untersuchern untersucht wurden. Eine Anhebung des cut-off im Rahmen der beobachteten Approval Rate bezieht sich dabei auf die Tatsache, dass bei vielen Patienten mit einer in der prä-TAVI Echokardiographie beschriebenen IVSd von 12 bzw. 13mm kein tatsächlich \geq 12mm messendes interventrikuläre Septum vorliegt und somit laut aktueller Studienlage auch kein signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich einer Amyloidose besteht.

Weiterhin hätten bei dem aktuellen cut-off Wert von 12mm ohne zusätzliche Kontrolle in der Subgruppe der Patienten, bei denen initial eine IVSd von 12mm oder 13mm bestimmt wurde, insgesamt 47,8% und somit knapp ein Viertel aller kontrollierten Patienten nicht den formalen Kriterien für eine Einplanung in das Amyloidose-Screening entsprochen. Es hätte also einen großen Teil von Patienten gegeben, denen zu Unrecht im Rahmen der speziellen TAVI-Nachsorge in der Herzinsuffizienz Ambulanz eine Skelettszintigraphie empfohlen worden wäre. Dies hätte nicht nur den signifikanten Effekt einer unnötigen Strahlenbelastung im Rahmen der Skelettszintigraphie für die Patienten, auch für das Gesundheitssystem bzw. die Klinik hätte sich aus der großen Zahl der fälschlicherweise angeratenen Skelettszintigraphien ein beträchtlicher wirtschaftlicher Verlust ergeben.

Darüber hinaus sollte, insbesondere falls weiterhin ein cut-off Wert von 12mm im Rahmen des Amyloidose-Screenings bestehen sollte, eine besondere Schulung des Personals im Echokardiographielabor erwogen werden, bei der Störfaktoren während der Bestimmung der IVSd explizit bei prä-TAVI Echos thematisiert werden.

5.2.2 Reliabilität der Bestimmung der IVSd

Aufgrund der in 4.3.1 und 5.2.1 – 5.2.1.2 beschriebenen Approval Rate nach Kontrolle der prä-TAVI Echokardiographien wurden unter der Annahme, dass die IVSd zeitlich zumindest kurzfristig stabil ist, aus dem beschriebenen Patientenkollektiv alle weiteren Echokardiographiebefunde ausgewertet, die zeitlich maximal 90 Tage von der prä-TAVI Echokardiographie entfernt liegen.

Dabei sollte ein besseres Verständnis für die generelle Zuverlässigkeit der echokardiographisch erhobenen IVSd gewonnen werden, da die Kontrollen und die bestimmte Approval Rate sich nur auf das Kriterium $\geq 12\text{mm}$ beziehen.

5.2.2.1 Schwankung der Werte

Um eine bessere Übersicht über die Schwankungen der IVSd-Angaben innerhalb der verschiedenen Echokardiographiebefunde eines jeweiligen Patienten zu erlangen, wurden die Patienten anhand des Verlaufs ihrer IVSd Angaben in 7 Kategorien (siehe 4.4.3, Abbildung 7) unterteilt.

Dabei ist auffällig, dass insgesamt nur ca. 31,5% aller untersuchten Patienten über verschiedene Echokardiographie-Untersuchungen hinweg eine konstant gleich angegebene IVSd aufwiesen.

Der Großteil der Patienten (46,4%) fiel in die Kategorien 2 und 5, die echokardiographisch erhobene IVSd war dementsprechend im zeitlichen Verlauf ansteigend.

18% aller Patienten zeigten eine im zeitlichen Verlauf sinkende IVSd und bei ca. 5% aller Patienten zeigten sich im Bezug zum prä-TAVI Echo sowohl steigende als sinkende Angaben zur Septumdicke.

Auch die Betrachtung der Schwankungen der Werte im Rahmen von 90 Tagen gibt einen qualitativen Hinweis darauf, dass die echokardiographisch erhobene IVSd womöglich eine insgesamt suboptimal geringe Reliabilität aufweist.

Zwar ist grundsätzlich eine weitere und auch schnelle Myokardhypertrophie und somit ein Anstieg der IVSd im Rahmen der pathophysiologischen Gegebenheiten der zugrundeliegenden Aortenklappenstenose oder einer fortschreitende Ablagerung von Amyloidfibrillen im Rahmen einer eventuell bestehenden Amyloidose möglich, allerdings erscheint dies im Rahmen des zeitlichen Kontextes unwahrscheinlich.

Auch eine im zeitlichen Verlauf sinkende Septumdicke ist nur eingeschränkt begründbar: So zeigt sich die im Rahmen einer Aortenklappenstenose auftretende pathologische Myokardhypertrophie zwar womöglich teilweise reversibel, allerdings nur in sehr eingeschränktem Maße und in einem üblicherweise deutlich längeren zeitlichen Verlauf von 6-12 Monaten. [27, 113]

Weiterhin sprechen insbesondere die Gruppe der Patienten, bei denen sowohl steigende als auch sinkende Angaben zur Septumdicke im Bezug zum prä-TAVI Echo vorliegen, sowie die Gegebenheit, dass nur ca. 1/3 aller Patienten eine innerhalb von 90 Tagen stabile Angabe zur echokardiographisch erhobenen IVSd aufweisen, für eine verminderte Reliabilität des Wertes.

5.2.2.2 Quantitative Analyse der Reliabilität

Zur Erlangung eines besseren Verständnisses für die Reliabilität der echokardiographisch erhobenen interventrikulären septalen Wanddicke muss zusätzlich zur qualitativen Analyse der Abweichung der Messwerte (siehe 4.4.2 - 4.4.3, 5.2.2.1) ein näherer Blick auf die quantitative Abweichung der jeweiligen Messwerte gelegt werden.

Dabei fällt auf, dass sich die absolute Abweichung über alle Mittelwerte hinweg recht konstant verhält (Abbildung 10) und bei durchschnittlich 1,33mm liegt. Der Großteil (53,4%) der beobachteten Abweichungen liegt dabei zwischen 1mm und 2mm.

Bei durchschnittlichen Septumdicken unterhalb des Medians liegt die durchschnittliche absolute Abweichung bei 1,2mm, während sie bei Septumdicken oberhalb des Medians bei durchschnittlich 1,44mm liegt.

Folglich zeigt sich die in Bezug auf den jeweiligen Mittelwert betrachtete relative Abweichung in der Gruppe der Patienten, deren durchschnittliche IVSd unterhalb des Medians lag, mit 10,12% bezogen auf die Gesamtgröße höher als die relative Abweichung aller Patienten oberhalb des Medians mit 8,06%.

Grundsätzlich ergeben sich aus der quantitativen Betrachtung der Reliabilität der echokardiographisch erhobenen IVSd Probleme, welche für die Zukunft des Amyloidose-Screenings bei Patienten mit Aortenklappenstenose von Bedeutung sein können:

Insbesondere bei in Bezug auf das Patientenkollektiv kleineren Werten der Septumdicke ist die relative Reliabilität überdurchschnittlich niedrig:

Dies zeigt sich im Kontext der beobachteten IVSd-Werte bei Screening bzw. Kontrolle (siehe 4.2, 4.3.1) passend zur beobachteten Approval Rate.

Zusätzlich zu den Problemen, die sich aus der Rate der fälschlicherweise mit 12mm angegebenen Septumdicken ergeben, lässt sich aus der beobachteten Reliabilität für kleinere Septumdicken schließen, dass womöglich ein bedeutender Teil an Patienten, die eigentlich regulär im Rahmen des Amyloidose-Screenings in die spezialisierte TAVI-Nachsorge hätten eingeplant werden sollen, aufgrund einer initial falsch niedrig angegebenen Septumdicke <12mm gar nicht erst gescreent wurde.

Bei größeren Werten, oberhalb des Medians, zeigt sich die durchschnittliche relative Abweichung mit 8% zwar niedriger, gleichzeitig gestaltet sich die absolute durchschnittliche Abweichung mit 1,45mm sogar höher als die der absoluten Abweichung aller Werte unterhalb des Medians. Somit präsentieren sich größer gemessene Septumdicken zwar in Relation zu ihrer Größe als stabiler, weisen absolut allerdings potenziell eine größere Abweichung auf.

Daher besteht im Rahmen des Amyloidose-Screenings in Zukunft auch bei einem potenziell höheren cut-off durch falsch hohe bzw. falsch niedrige Bestimmung der interventrikulären septalen Wanddicke die Gefahr, dass es auf der einen Seite zu ungerechtfertigten Patienteneinschlüssen kommt, auf der anderen Seite kann dies dazu führen, dass Patienten im Rahmen des Screenings nicht als Risikopatienten hinsichtlich einer Amyloidose erkannt werden und ihnen keine weiterführende Diagnostik und ggf. auch keine Therapie angeboten werden kann.

5.3 Implikationen

Die Gesamtheit der ausgewerteten Aspekte des implementierten Amyloidose-Screenings ergeben einige Implikationen für das zukünftige Amyloidose-Screening bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose.

Dabei müssen die beobachteten Patientenzahlen bzw. die Drop-Out Rate sowie die Approval Rate hinsichtlich der im prä-TAVI Echo angegebenen IVSd gemeinsam in ein überarbeitetes zukünftiges Konzept einfließen.

Aufgrund der beobachteten Approval-Rate und der hohen Rate der Patienten, bei denen im prä-TAVI Echo fälschlicherweise eine IVSd ≥ 12 mm gemessen wurde, sollte als initiale Risikostratifizierung ein modifizierter Ansatz gewählt werden:

Zukünftig sollte eine orientierende Amyloidose-Risikostratifizierung ein standardisiertes Element im Rahmen von prä-TAVI Echokardiographien darstellen. Um diese möglichst effizient und in einem akzeptablen zeitlichen Rahmen zu halten, sollte dabei weiterhin die erhobene interventrikuläre septale Wanddicke als routinemäßig erhobener Parameter im Mittelpunkt stehen. Dabei ergibt sich nach Auswertung der Daten der hiesigen Promotionsarbeit die Notwendigkeit für eine alternative Aufteilung:

Patienten mit einer Septumdicke < 12 mm werden weiterhin nicht aktiv bzw. spezifisch hinsichtlich einer Amyloidose untersucht.

Patienten mit einer Septumdicke von 12mm bzw. 13mm fallen in eine kritische Zwischengruppe: Um eine möglichst hohe Sensitivität der Septumdicke als Screeningparameter zu gewährleisten und Patienten in einem frühen Stadium einer Amyloidose zu erkennen, sollten diese Patienten nicht im Sinne eines grundsätzlich auf beispielsweise 14mm erhöhten cut-off Wertes aus dem Screeningprogramm ausgeschlossen werden. Vielmehr sollte eine differenzierte Herangehensweise gewählt werden: Die gemessene Septumdicke sollte in diesem Fall kritisch hinterfragt und ggf. wiederholt gemessen werden. Bei schwierigen Schallbedingungen oder unklaren Gegebenheiten im Rahmen der Bestimmung sollte ein erfahrener Untersucher hinzugezogen werden. Um die Risikostratifizierung nicht zu aufwändig zu gestalten, sollten erst, wenn an diesem Punkt weiterhin Unklarheit aufgrund der vorliegenden Echokardiographiefunde besteht, zusätzliche Parameter zur Risikostratifizierung herangezogen werden, wie beispielsweise der LV-Mass Index, Speckle-Tracking Analyse mit Fragestellung Apical Sparing oder die Sichtung elektrokardiographischer Untersuchungen im Hinblick auf typische Amyloidose-assoziierte Befunde, wie beispielsweise das Vorliegen eines Rechtsschenkelblockes (siehe 2.3). Ergibt sich aus den dann vorliegenden Befunden eine gesicherte IVSd ≥ 12 mm oder ein erhöhtes

Risiko aufgrund anderer Parameter bei nicht genau bestimmbarer IVSd, so werden die Patienten dem Amyloidose-Risikokollektiv zugeordnet.

Patienten mit einer echokardiographisch erhobenen IVSd von $\geq 14\text{mm}$ werden ohne weiterführende Untersuchungen dem Amyloidose-Risikokollektiv zugeordnet.

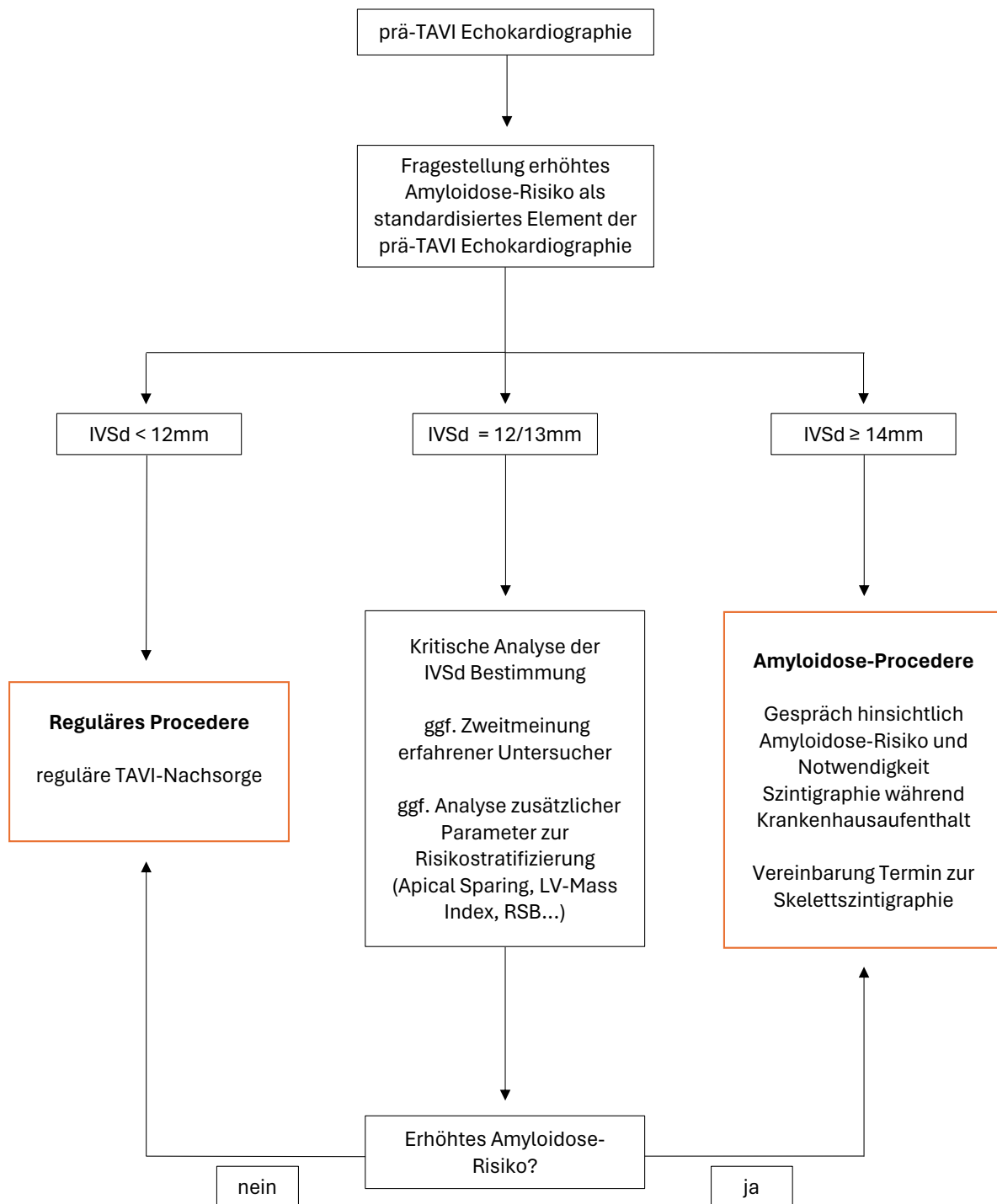


Abbildung 12: Aus den Ergebnissen der Promotionsarbeit abgeleiteter Vorschlag für den zukünftigen Ablauf der Risikostratifizierung im Rahmen des Amyloidose-Screenings

Aufgrund der beobachteten Drop-Outs wäre es aus Sicht der durchzuführenden Skelettszintigraphien zur Amyloidose-Diagnostik am zielführendsten, im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes der TAVI bereits eine Skelettszintigraphie durchzuführen.

Dies bildet sich allerdings aktuell nicht im Rahmen der DRG (als pauschalisiertes Abrechnungsverfahren für medizinische Leistungen in Deutschland) für die hochgradige Aortenklappenstenose in Deutschland ab.

Findet vor diesem Hintergrund die Amyloidose-Diagnostik weiterhin getrennt vom Krankenhausaufenthalt zur TAVI statt, sollten gezielte Maßnahmen ergriffen werden, um die Drop-Out Rate möglichst gering zu halten:

Nach erfolgter Risikostratifizierung im Rahmen der prä-TAVI Echokardiographie erfolgt für die entsprechenden Patienten ein spezielles Amyloidose-Procedere. Idealerweise wird dabei der stationäre Aufenthalt zur TAVI bereits in einen inhaltlichen Zusammenhang mit dem bestehenden Amyloidose-Risiko gebracht und entsprechend gekennzeichnet.

Bei Patienten, die im Rahmen ihrer TAVI dem Amyloidose-Procedere zugeteilt werden, sollte bereits während des stationären Aufenthaltes ein erstes Gespräch durch den Stationsarzt hinsichtlich des Amyloidose-Risikos und der damit verbundenen Notwendigkeit für eine Skelettszintigraphie geführt werden. Weiterhin sollte unterstrichen werden, dass es sich bei der TTR-Amyloidose um ein spezielles Krankheitsbild handelt, welches außerhalb von großen medizinischen Zentren nicht ausreichend diagnostisch und therapeutisch abgebildet werden kann, weshalb es wichtig ist, dass die betroffenen Patienten zusätzlich zur Skelettszintigraphie zur spezialisierten TAVI-Nachsorge der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Uniklinik erscheinen und im Verlauf ggf. an diese angebunden werden.

Falls gewünscht, erfolgt noch während des stationären Aufenthaltes die Vereinbarung eines Termines für eine Skelettszintigraphie. Dies erfolgt idealerweise durch das TAVI-Sekretariat bzw. ein Case-Management. Um die Zahl der Arztkontakte und somit auch die potenzielle Drop-Out Rate gering zu halten, sollte angestrebt werden, die Skelettszintigraphie am gleichen Tag der spezialisierten TAVI-Nachsorge in der Herzinsuffizienz-Ambulanz durchzuführen.

Darüber hinaus sollte zukünftig angestrebt werden, aufgrund der Studienlage hinsichtlich Komorbidität von Aortenklappenstenose und TTR-Amyloidose (siehe 2.3) für Patienten mit Risikofaktoren (in diesem spezifischen Fall IVSd \geq 12mm) eine Amyloidosedagnostik in die DRG zur Behandlung der hochgradigen Aortenklappenstenose mit aufzunehmen, um großen medizinischen Zentren einen sinnvollen Diagnostikablauf zu ermöglichen, ohne dabei ökonomische Nachteile zu erfahren.

5.4 Limitationen der Arbeit

5.4.1 Beobachtete Patientenzahlen

Die möglichen Gründe für die beobachteten Drop-Outs im Rahmen der Implementierung des Amyloidose-Screenings lassen sich nur retrospektiv erörtern. Es fand keine systematische Erfassung von Komplikationen im Rahmen der TAVI oder der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus statt. Weiterhin sind auch Komorbiditäten des Patientenkollektivs nicht systematisch erfasst und daher nicht bekannt.

Die zur Analyse der beobachteten Patientenzahlen herangezogene und ausgewertete Studienlage bezieht sich auf die Gesamtpopulation aller Patienten mit Aortenklappenstenose, die eine TAVI erhalten haben. Die im Rahmen des Amyloidose-Screenings betrachteten Patienten stellen jedoch eine Subgruppe dieser Patienten dar, die zwar insbesondere im Hinblick auf das Mindestalter bei TAVI weitestgehend erfasst wird, allerdings könnten sich durch das Einschlusskriterium der IVSd ($\geq 12\text{mm}$) einige Schwierigkeiten ergeben: Die Septumdicke als Marker für Myokardhypertrophie kann neben einer Speichererkrankung (in diesem Fall daher als Screeningkriterium für Amyloidose-Screening) auch auf verschiedene weitere hypertrophe Kardiomyopathien bzw. auf chronischen Hypertonus und weitere schwere kardiovaskuläre Vorerkrankungen zurückzuführen sein, was die Subgruppe ggf. deutlich von der Gesamtpopulation aller TAVI-Patienten unterscheiden kann.

Weiterhin ist keine spezifische Einordnung der beobachteten Patientenzahlen möglich. Die Rate von Nichterscheinen im Rahmen der regulären TAVI-Nachsorge wurde nicht erfasst und kann dementsprechend auch nicht vergleichend herangezogen werden. Dementsprechend kann keine genaue Aussage darüber getroffen werden, ob das beobachtete Problem explizit unter den im Amyloidose-Screening erfassten Patienten auftritt oder generell im Rahmen aller TAVI-Nachsorgetermine zu beobachten ist.

5.4.2 Approval Rate

Im Rahmen der Kontrolle der angegebenen IVSd-Werte aus den ausgewerteten prä-TAVI Befunden wurde nur auf das Kriterium $\text{IVSd} \geq 12\text{mm}$ kontrolliert. Dementsprechend fand keine differenzierte Erfassung der tatsächlich gemessenen IVSd statt.

Daher ist ein direkter Schluss aus der Approval Rate auf die Reliabilität der echokardiographisch erhobenen Septumdicke nur bedingt möglich.

Weiterhin ist im Rahmen der Bestimmung der Approval Rate nicht systematisch erfasst, wie das Verhältnis zwischen kontrollierten Echokardiographieuntersuchungen, bei denen eine IVSd $< 12\text{mm}$ vorliegt und solchen, bei denen aufgrund der Schallbedingungen keine zuverlässige Angabe über die Septumdicke getroffen werden kann.

Dies spielt im klinischen Kontext, in dem die Approval Rate zu betrachten ist, allerdings eine weniger signifikante Rolle: In beiden Fällen ist keine IVSd von $\geq 12\text{mm}$ sicher anzugeben und dementsprechend die formalen Kriterien in das Amyloidose-Screening nicht erfüllt.

Für Rückschlüsse auf die Zuverlässigkeit der Erhebung spielt die diesbezüglich fehlende Erfassung eine große Rolle, da die qualitativen und insbesondere quantitativen Folgerungen nur eingeschränkt bewertbar sind.

5.4.3 Reliabilität der IVSd

Die interventrikuläre septale Wanddicke ist kein grundsätzlich stabiler Wert. Kardiovaskuläre Komorbiditäten, insbesondere arterielle Hypertonie und hypertrophe Kardiomyopathien, können sich durch Myokardhypertrophie und somit eine erhöhte und auch steigende IVSd zeigen. Weiterhin sind Speicherkrankungen, wie die im beschriebenen Screening-Programm gesuchten Amyloidosen, mit einer zunehmenden Septumdicke assoziiert.

Die darauffolgende Myokardhypertrophie ist in der Regel ein längerfristiger pathologischer Prozess, der sich über Jahre hinweg zeigt und meist ohne kurzfristige, rapide Ansprünge verläuft. Trotzdem kann auch bei dem zugrundeliegenden engen Zeitraum von 90-Tagen nur näherungsweise davon ausgegangen werden, dass die gemessene Septumdicke konstant bleibt und Veränderungen Rückschlüsse auf die Reliabilität der Messung erlauben.

Weiterhin ist im Hinblick auf die näherungsweise betrachtete Reliabilität keine Trennung zwischen Reliabilität und Interrater-Reliabilität möglich.

Die ausgewerteten Echokardiographieuntersuchungen stammen von zahlreichen verschiedenen Ärzten. Dabei wurden auch bei gleichen Patienten die Untersuchungen von mehreren Untersuchern durchgeführt. Es fand keine systematische Erfassung der Untersucher bzw. der Anzahl unterschiedlicher Untersucher statt.

Aufgrund der genannten Aspekte lässt sich die Reliabilität der IVSd entsprechend nur näherungsweise betrachten, da es sich um einen nicht grundsätzlich stabilen Wert handelt, der darüber hinaus im Verlauf von unterschiedlichen Untersuchern erhoben wurde.

Aus den gewonnenen Daten lassen sich allerdings verlässliche Rückschlüsse auf die

Reliabilität im Kontext des regulären klinischen Alltags gewinnen, da außerhalb von systematisch angelegten Studien die hier beschriebenen Bedingungen für die Erhebung der IVSd gelten und dies auch insbesondere auf den zukünftigen Verlauf des Amyloidose-Screenings bei Patienten mit Aortenklappenstenose zutrifft.

5.5 Weiterführende Forschung

Aus den Ergebnissen der Arbeit lassen sich verschiedene Ansätze für zukünftige Forschungsvorhaben ableiten:

Die Auswirkung des aktuellen Aufbaus des Amyloidose-Screenings und mögliche Vorteile eines veränderten Designs könnten in einer zukünftigen Studie miteinander verglichen werden. Dabei wäre es möglich, einen spezifischen Zeitraum des aktuellen Amyloidose-Screenings mit dem gleichen Zeitraum eines veränderten Aufbaus im Hinblick auf die beobachteten Patientenzahlen zu vergleichen, bei dem die Amyloidose-Diagnostik bereits im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes zur TAVI angeboten bzw. durchgeführt wird.

Zur Erfassung der Komorbiditäten und der TAVI-assoziierten Komplikationen der Patienten des Amyloidose-Screenings könnte in Zukunft erwogen werden, diese systematisch im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes der TAVI zu erfassen und auszuwerten.

Außerdem könnten bei Nachsorgeterminen spezifische Fragebögen zusätzlich von den Patienten ausgefüllt werden, die explizit auf die im Rahmen dieser Arbeit erörterten möglichen Gründe für die hohe Zahl an Patienten, die nicht zur Nachsorgeuntersuchung erscheinen, abzielen.

Auch im Hinblick auf die echokardiographische Bestimmung der IVSd ergeben sich mehrere weiterführende Fragestellungen. So könnte in Zukunft erwogen werden, die im Rahmen des Amyloidose-Screenings stattfindende Kontrolle der IVSd im prä-TAVI Echo weiterzuführen und dabei systematisch zu erfassen, in wie vielen Fällen die Schallbedingungen keine sichere Bestimmung zulassen. Darüber hinaus könnte im Rahmen der Kontrolle systematisch erfasst werden, wie hoch die eventuell abweichende IVSd wirklich ist, um somit ein tieferes und differenzierteres Verständnis für das Ausmaß der Abweichung zu gewinnen.

Schließlich ließe sich ein umfassenderes Bild hinsichtlich der Abgrenzung der Reliabilität und der Interraterreliabilität der echokardiographisch erhobenen IVSd zeichnen. Dafür könnte der zeitliche Abstand zwischen verschiedenen Echokardiographieuntersuchungen verkürzt

werden, bzw. diese im Rahmen einer Studie mehrfach hintereinander und/oder von verschiedenen Untersuchern durchgeführt werden. Dabei könnten Schwankungen der bestimmten IVSd weiterhin mit Schwankungen anderer Echokardiographisch erhobenen Parameter verglichen werden, um die spezielle Anfälligkeit der IVSd zu kontextualisieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Grimard, B.H., R.E. Safford, and E.L. Burns, *Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician, 2016. **93**(5): p. 371-8.
2. lung, B. and A. Vahanian, *Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history*. Heart, 2012. **98 Suppl 4**: p. iv7-13.
3. Weidemann, F. and G. Ertl, *Aortenklappenstenose*, in *DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert*, H. Lehnert, et al., Editors. 2015, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-7.
4. lung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. European Heart Journal, 2003. **24**(13): p. 1231-1243.
5. Eveborn, G.W., et al., *The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study*. Heart, 2013. **99**(6): p. 396-400.
6. Stewart, B.F., et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(3): p. 630-4.
7. Lindroos, M., et al., *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(5): p. 1220-5.
8. 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.
9. Aronow, W.S., K.S. Schwartz, and M. Koenigsberg, *Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients*. Am J Cardiol, 1987. **59**(9): p. 998-9.
10. Mohler, E.R., et al., *Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study*. Clin Cardiol, 1991. **14**(12): p. 995-9.
11. Goldbarg, S.H., et al., *Insights into degenerative aortic valve disease*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(13): p. 1205-13.
12. Zheng, K.H., E. Tzolos, and M.R. Dweck, *Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy*. Cardiol Clin, 2020. **38**(1): p. 1-12.
13. Rutkovskiy, A., et al., *Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(9).
14. Helske, S., et al., *Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process*. Curr Opin Lipidol, 2007. **18**(5): p. 483-91.
15. Dweck, M.R., N.A. Boon, and D.E. Newby, *Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(19): p. 1854-63.
16. Joseph, J., et al., *Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy*. Am J Med, 2017. **130**(3): p. 253-263.
17. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. Lancet, 2009. **373**(9667): p. 956-66.
18. Otto, C.M., et al., *2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2021. **143**(5): p. e72-e227.
19. Hatle, L., B.A. Angelsen, and A. Tromsdal, *Non-invasive assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound*. British Heart Journal, 1980. **43**(3): p. 284-292.
20. Bates, E.R., *Treatment options in severe aortic stenosis*. Circulation, 2011. **124**(3): p. 355-9.
21. Clavel, M.A., J. Magne, and P. Pibarot, *Low-gradient aortic stenosis*. Eur Heart J, 2016. **37**(34): p. 2645-57.
22. Reddy, Y.N.V. and R.A. Nishimura, *Paradox of Low-Gradient Aortic Stenosis*. Circulation, 2019. **139**(19): p. 2195-2197.

23. Sharma, N., A.K. Sachedina, and S. Kumar, *Low-flow, Low-gradient Severe Aortic Stenosis: A Review*. Heart Int, 2023. **17**(1): p. 8-12.
24. Genereux, P., et al., *The Mortality Burden of Untreated Aortic Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2023. **82**(22): p. 2101-2109.
25. Bach, D.S., et al., *Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2009. **2**(6): p. 533-9.
26. Grossman, W., D. Jones, and L.P. McLaurin, *Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle*. J Clin Invest, 1975. **56**(1): p. 56-64.
27. Rader, F., et al., *Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications*. Am J Med, 2015. **128**(4): p. 344-52.
28. Dweck, M.R., et al., *Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**(1): p. 50.
29. Lindman, B.R., et al., *Calcific aortic stenosis*. Nat Rev Dis Primers, 2016. **2**: p. 16006.
30. San Roman, J.A., et al., *The 'wait for symptoms' strategy in asymptomatic severe aortic stenosis*. Heart, 2020. **106**(23): p. 1792-1797.
31. Chung, C.J. and A.J. Kirtane, *Habitual Physical Activity*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2019. **12**(8): p. 790-792.
32. Marquis-Gravel, G., et al., *Medical Treatment of Aortic Stenosis*. Circulation, 2016. **134**(22): p. 1766-1784.
33. Rajamannan, N.M., et al., *Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway*. Circulation, 2005. **112**(9 Suppl): p. I229-34.
34. Cowell, S.J., et al., *A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis*. N Engl J Med, 2005. **352**(23): p. 2389-97.
35. 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.
36. Chockalingam, A., et al., *Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS)*. Am Heart J, 2004. **147**(4): p. E19.
37. Dalsgaard, M., et al., *Short-term hemodynamic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with severe aortic stenosis: a placebo-controlled, randomized study*. Am Heart J, 2014. **167**(2): p. 226-34.
38. Bull, S., et al., *A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial)*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(8): p. 834-41.
39. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. European Heart Journal, 2021. **43**(7): p. 561-632.
40. Boskovski, M.T. and T.G. Gleason, *Current Therapeutic Options in Aortic Stenosis*. Circ Res, 2021. **128**(9): p. 1398-1417.
41. Dahle, T.G., T. Kaneko, and J.M. McCabe, *Outcomes Following Subclavian and Axillary Artery Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2019. **12**(7): p. 662-669.
42. Blackstone, E.H., et al., *Propensity-matched comparisons of clinical outcomes after transapical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement: a placement of aortic transcatheter valves (PARTNER)-I trial substudy*. Circulation, 2015. **131**(22): p. 1989-2000.
43. Gleason, T.G., et al., *Subclavian/Axillary Access for Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement Renders Equivalent Outcomes as Transfemoral*. Ann Thorac Surg, 2018. **105**(2): p. 477-483.

44. Fröhlich, G.M., et al., *Local versus general anesthesia for transcatheter aortic valve implantation (TAVR) – systematic review and meta-analysis*. BMC Medicine, 2014. **12**(1): p. 41.
45. Wechalekar, A.D., J.D. Gillmore, and P.N. Hawkins, *Systemic amyloidosis*. Lancet, 2016. **387**(10038): p. 2641-2654.
46. Buxbaum, J.N., et al., *Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee*. Amyloid, 2022. **29**(4): p. 213-219.
47. Vaxman, I. and M. Gertz, *When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis*. Acta Haematol, 2020. **143**(4): p. 304-311.
48. Falk, R.H., R.L. Comenzo, and M. Skinner, *The systemic amyloidoses*. N Engl J Med, 1997. **337**(13): p. 898-909.
49. Falk, R.H. and S.W. Dubrey, *Amyloid heart disease*. Prog Cardiovasc Dis, 2010. **52**(4): p. 347-61.
50. Dubrey, S.W., et al., *Electrocardiography and Doppler echocardiography in secondary (AA) amyloidosis*. Am J Cardiol, 1996. **77**(4): p. 313-5.
51. Hassan, W., et al., *Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management*. Tex Heart Inst J, 2005. **32**(2): p. 178-84.
52. Argon, A., D. Nart, and F.Y. Barbet, *Cardiac Amyloidosis: Clinical Features, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Turk Patoloji Derg, 2023.
53. Martens, P., et al., *Electrical Dyssynchrony in Cardiac Amyloidosis: Prevalence, Predictors, Clinical Correlates, and Outcomes*. J Card Fail, 2022. **28**(12): p. 1664-1672.
54. Dubrey, S., et al., *Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation*. Br Heart J, 1995. **74**(5): p. 541-4.
55. Feng, D., et al., *Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis*. Circulation, 2009. **119**(18): p. 2490-7.
56. Zubkov, A.Y., et al., *Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication*. Neurology, 2007. **69**(11): p. 1136-41.
57. Vieira, M. and M.J. Saraiva, *Transthyretin: a multifaceted protein*. BioMolecular Concepts, 2014. **5**(1): p. 45-54.
58. Merlini, G. and V. Bellotti, *Molecular mechanisms of amyloidosis*. N Engl J Med, 2003. **349**(6): p. 583-96.
59. Maurer, M.S., et al., *Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey)*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(2): p. 161-72.
60. Buxbaum, J.N. and C.E. Tagoe, *The Genetics of the Amyloidoses*. Annual Review of Medicine, 2000. **51**(1): p. 543-569.
61. Rapezzi, C., et al., *Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview*. Nature Reviews Cardiology, 2010. **7**(7): p. 398-408.
62. Garcia-Pavia, P., et al., *Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*. European Heart Journal, 2021. **42**(16): p. 1554-1568.
63. Kittleson, M.M., et al., *2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2023. **81**(11): p. 1076-1126.
64. Yilmaz, A., et al., *Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK)*. Clin Res Cardiol, 2021. **110**(4): p. 479-506.
65. Cipriani, A., et al., *Low QRS Voltages in Cardiac Amyloidosis: Clinical Correlates and Prognostic Value*. JACC CardioOncol, 2022. **4**(4): p. 458-470.
66. Sperry, B.W., et al., *Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings*. Int J Cardiol, 2016. **214**: p. 477-81.
67. Phelan, D., et al., *Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis*. Heart, 2012. **98**(19): p. 1442-8.

68. Syed, I.S., et al., *Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Cardiac Amyloidosis*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2010. **3**(2): p. 155-164.
69. Shen, K., et al., *Chinese consensus on the diagnosis and treatment of immunoglobulin light-chain cardiac amyloidosis*. Chin Med J (Engl), 2023.
70. Gillmore, J.D., et al., *Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis*. Circulation, 2016. **133**(24): p. 2404-12.
71. Kim, Y.J., S. Ha, and Y.I. Kim, *Cardiac amyloidosis imaging with amyloid positron emission tomography: A systematic review and meta-analysis*. J Nucl Cardiol, 2020. **27**(1): p. 123-132.
72. Mallus, M.T. and V. Rizzello, *Treatment of amyloidosis: present and future*. Eur Heart J Suppl, 2023. **25**(Suppl B): p. B99-B103.
73. Tomasoni, D., et al., *Treating amyloid transthyretin cardiomyopathy: lessons learned from clinical trials*. Front Cardiovasc Med, 2023. **10**: p. 1154594.
74. Ackermann, E.J., et al., *Suppressing transthyretin production in mice, monkeys and humans using 2nd-Generation antisense oligonucleotides*. Amyloid, 2016. **23**(3): p. 148-157.
75. Benson, M.D., et al., *Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. N Engl J Med, 2018. **379**(1): p. 22-31.
76. Adams, D., et al., *Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. N Engl J Med, 2018. **379**(1): p. 11-21.
77. Fontana, M., et al., *Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2021. **14**(1): p. 189-199.
78. Maurer, M.S., et al., *Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2018. **379**(11): p. 1007-1016.
79. Bulawa, C.E., et al., *Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012. **109**(24): p. 9629-9634.
80. Gillmore, J.D., et al., *CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis*. N Engl J Med, 2021. **385**(6): p. 493-502.
81. Michalon, A., et al., *A human antibody selective for transthyretin amyloid removes cardiac amyloid through phagocytic immune cells*. Nature Communications, 2021. **12**(1): p. 3142.
82. Garcia-Pavia, P., et al., *Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid*. N Engl J Med, 2023. **389**(3): p. 239-250.
83. Grogan, M., et al., *Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System*. Journal of the American College of Cardiology, 2016. **68**(10): p. 1014-1020.
84. Mohammed, S.F., et al., *Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. JACC Heart Fail, 2014. **2**(2): p. 113-22.
85. Tanskanen, M., et al., *Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study*. Ann Med, 2008. **40**(3): p. 232-9.
86. Castano, A., et al., *Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement*. Eur Heart J, 2017. **38**(38): p. 2879-2887.
87. Scully, P.R., et al., *Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation*. Eur Heart J, 2020. **41**(29): p. 2759-2767.
88. Rosenblum, H., et al., *Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis*. Eur J Heart Fail, 2021. **23**(2): p. 250-258.
89. Nitsche, C., et al., *Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis*. J Am Coll Cardiol, 2021. **77**(2): p. 128-139.
90. Playford, D., et al., *Comorbidities and Symptom Status in Moderate and Severe Aortic Stenosis: A Multicenter Clinical Cohort Study*. JACC: Advances, 2023. **2**(4): p. 100356.

91. Rudolph, T.K., et al., *Impact of selected comorbidities on the presentation and management of aortic stenosis*. Open Heart, 2020. **7**(2).
92. Faggiano, P., et al., *Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process*. International Journal of Cardiology, 2012. **159**(2): p. 94-99.
93. Gracia Baena, J.M., et al., *Risk factors and comorbidities associated with severe aortic stenosis: A case-control study*. Revista Clínica Española (English Edition), 2021. **221**(5): p. 249-257.
94. Mack, M., *Frailty and aortic valve disease*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2013. **145**(3, Supplement): p. S7-S10.
95. Laboratories, A.T.S.C.o.P.S.f.C.P.F., *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 111-7.
96. Enright, P.L. and D.L. Sherrill, *Reference equations for the six-minute walk in healthy adults*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(5 Pt 1): p. 1384-7.
97. Imamura, T., et al., *Prognostic Impact of Baseline Six-Minute Walk Distance following Trans-Catheter Aortic Valve Replacement*. Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(7): p. 2504.
98. Siontis, G.C.M., et al., *New-onset arrhythmias following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis*. Heart, 2018. **104**(14): p. 1208-1215.
99. Muntane-Carol, G., et al., *How does new-onset left bundle branch block affect the outcomes of transcatheter aortic valve repair?* Expert Rev Med Devices, 2019. **16**(7): p. 589-602.
100. Regueiro, A., et al., *Impact of New-Onset Left Bundle Branch Block and Periprocedural Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(5): p. e003635.
101. Fadahunsi, O.O., et al., *Incidence, Predictors, and Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Analysis From the U.S. Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(21): p. 2189-2199.
102. Carroll, J.D., et al., *STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement*. J Am Coll Cardiol, 2020. **76**(21): p. 2492-2516.
103. Genereux, P., et al., *Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(25): p. 2317-26.
104. Lemiech-Mirowska, E., et al., *Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system*. Ann Agric Environ Med, 2021. **28**(3): p. 361-366.
105. Liu, J.Y. and J.K. Dickter, *Nosocomial Infections: A History of Hospital-Acquired Infections*. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2020. **30**(4): p. 637-652.
106. Xiang, B., et al., *Risk Factors for Postoperative Pneumonia: A Case-Control Study*. Front Public Health, 2022. **10**: p. 913897.
107. Cunha, B.A., *Pneumonia in the elderly*. Clin Microbiol Infect, 2001. **7**(11): p. 581-8.
108. Schafer, I., et al., *[Non-utilisation of medical services during the COVID-19 pandemic among persons with chronic diseases]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2023. **66**(3): p. 275-282.
109. Scheidt-Nave, C., et al., *Care for the chronically ill in Germany - The challenges during the COVID-19 pandemic*. J Health Monit, 2021. **5**(Suppl 10): p. 2-27.
110. Swinne, C.J., et al., *Age-associated changes in left ventricular outflow tract geometry in normal subjects*. Am J Cardiol, 1996. **78**(9): p. 1070-3.
111. Canepa, M., et al., *Distinguishing ventricular septal bulge versus hypertrophic cardiomyopathy in the elderly*. Heart, 2016. **102**(14): p. 1087-94.
112. Canepa, M., et al., *Prevalence, clinical correlates, and functional impact of subaortic ventricular septal bulge (from the Baltimore Longitudinal Study of Aging)*. Am J Cardiol, 2014. **114**(5): p. 796-802.

113. Nakamura, M. and J. Sadoshima, *Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy*. Nat Rev Cardiol, 2018. **15**(7): p. 387-407.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kontinuitätsgleichung zur Veranschaulichung des Zusammenhangs der Querschnittsfläche und der Strömungsgeschwindigkeit	13
Abbildung 2: mod. Bernoulli-Gleichung zur Berechnung des Druckgradienten	13
Abbildung 3: Grafische Darstellung des Ablaufes des Amyloidose-Screenings	32
Abbildung 4: Grafische Darstellung der im Ablauf des Screeningprogrammes beobachteten Patientenzahlen	36
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Anzahl der Patienten bei Screening, Nachsorgeuntersuchung und Skelettszintigraphie im zeitlichen Verlauf	37
Abbildung 6: Überblick über die Verteilung der IVSd im prä-TAVI Echo. Vergleich zwischen der Gesamtgruppe und der Subgruppe, die durch echokardiographisch erfahrene Ärzte kontrolliert wurde	38
Abbildung 7: Grafische Darstellung der Approval Rate für die jeweils im prä-TAVI Echo angegebene IVSd	40
Abbildung 8: Grafische Darstellung der in den unter 4.4 beschriebenen Echokardiographien angegebenen Schallbedingungen	41
Abbildung 9: Grafische Darstellung der Verteilung aller gemessenen IVSd Werte der unter 4.4 beschriebenen Echokardiographien	42
Abbildung 10: Reliabilitätsanalyse: Absolute Abweichung vom Mittelwert	44
Abbildung 11: Reliabilitätsanalyse: Relative Abweichung vom Mittelwert	45
Abbildung 12: Aus den Ergebnissen der Promotionsarbeit abgeleiteter Vorschlag für den zukünftigen Ablauf der Risikostratifizierung im Rahmen des Amyloidose-Screenings	64

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Untersuchten Patienten in die in 4.4.3 beschriebenen Kategorien anhand der Schwankungen der angegebenen IVSd in ihren Echokardiographiebefunden	43
---	----