

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Universitäres Herz- und Gefäßzentrum

Prof. Dr. Dr. Hermann Reichenspurner

Physische und Psychische Erholung nach Aortenklappenersatz Konventionell versus Interventionell

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Katharina Wosgien
aus Bremen

Hamburg 2021

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät am:
20.09.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr.
Götz H. Welsch**

**Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Dr.
Hermann Reichensperner**

Meinen Eltern und meiner Schwester gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	12
1.1	DIE AORTENKLAPPE	12
1.2	AORTENKLAPPENSTENOSE (AS)	12
1.2.1	Definition	12
1.2.2	Ätiologie und Epidemiologie	12
1.2.3	Pathophysiologie	13
1.3	AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZ (AI)	13
1.3.1	Definition	13
1.3.2	Ätiologie und Epidemiologie	13
1.3.3	Pathophysiologie	14
1.4	OPERATIONEN AN DER AORTENKLAPPE	14
1.4.1	Konventioneller biologischer Aortenklappenersatz (AKE)	14
1.4.2	Transkathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)	15
1.5	BEDEUTUNG DER ERHOLUNG	16
1.5.1	Messung physischer Erholung	17
1.5.2	Messung der psychischen Erholung	19
1.6	FRAGESTELLUNG DER STUDIE	23
2	METHODEN	24
2.1	STUDIENDESIGN	24
2.2	STICHPROBENAUSWAHL	24
2.3	RISIKOSTRATIFIZIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS (STS-SCORE)	25
2.4	ABLAUF DER UNTERSUCHUNGEN	27
2.5	UNTERSUCHTE PARAMETER	28
2.5.1	NT-ProBNP	28
2.5.2	Sechs-Minuten-Gehtest	29
2.5.3	Transthorakale und Transösophageale Echokardiographie	32
2.5.4	Short-Form Health Survey (SF-12)	36
2.5.5	Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D)	38
2.5.6	EQ-5D-3L	40
2.5.7	Time-Trade-Off	42
2.6	INTERVENTION: OPERATION AN DER AORTENKLAPPE	42
2.6.1	AKE	42
2.6.2	TAVI	43
2.7	STATISTISCHE AUSWERTUNG	45
2.7.1	Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)	46
2.7.2	NT-proBNP	47
2.7.3	Echokardiographische Parameter	50
2.7.4	LVEF (%)	50
3	ERGEBNISSE	51
3.1	ALLGEMEINE RESULTATE	51
3.1.1	Alter	51
3.1.2	Geschlecht	52
3.1.3	STS-Score (%)	52
3.1.4	OP-Indikation, Verfahren und Zugangsweg	54
3.1.5	Mortalität	54
3.1.6	Weitere Patientencharakteristika	56
3.2	PHYSISCHE ERHOLUNG	58
3.2.1	6-Minuten-Gehtest	58
3.2.2	NT-proBNP	63
3.2.3	Echokardiographische Parameter	66
3.3	PSYCHISCHE ERHOLUNG	71
3.3.1	SF-12	71
3.3.2	HADS-D (Hospital Anxiety and Depression – Deutsche Version)	75
3.3.3	EQ-5D-3L	80
3.3.4	Time-Trade-Off	84

3.4	KORRELATION PHYSISCHER UND PSYCHISCHER PARAMETER	86
3.4.1	Physische Parameter untereinander	86
3.4.2	Psychische Parameter untereinander	89
3.4.3	Psychische mit Physische Parametern	95
4	DISKUSSION	101
4.1	CHIRURGIE DER AORTENKLAPPE – INDIKATION ZUR INTERVENTION BEI AORTENKLAPPENSTENOSE 101	
4.2	PRÄOPERATIVE BESTIMMUNG DES OPERATIONSRIKOS UND „HEART TEAM“	102
4.2.1	Das Heart Team	102
4.2.2	Präoperative Risikoeinschätzung	102
4.3	AKTUELLE LEITLINIEN FÜR EINEN AORTENKLAPPENERSATZ	105
4.4	KRITERIEN UND DEFINITION DER ERHOLUNG	107
4.5	DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE	108
4.5.1	Physische Erholung	108
4.5.2	Psychische Erholung	118
4.6	AUSBlick	128
4.7	LIMITATIONEN UND VORTEILE DER STUDIE	133
4.8	SCHLUSSFOLGERUNG	135
5	ZUSAMMENFASSUNG	138
6	SUMMARY	139
7	LITERATURVERZEICHNIS	140
8	DANKSAGUNG	182
9	LEBENS LAUF	183
10	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	184

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: FLUSSGESCHWINDIGKEITEN DER AORTENKLAPPENSTENOSE	34
ABBILDUNG 2: HANCOCK BIOPROTHESE MEDTRONIC.....	43
ABBILDUNG 3: ZUGANGSWEGE FÜR DEN TRANSKATHETERGESTÜTZTEN AORTENKLAPPENERSATZ.....	44
ABBILDUNG 4: SKIZZE ZUR VORGEHENSWEISE ZUR STATISTISCHEN AUSWERTUNG DES 6MWT	46
ABBILDUNG 5: SKIZZE ZUR VORGEHENSWEISE DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG DES NT-PROBNP IM GLM.....	48
ABBILDUNG 6: ALTERSVERTEILUNG INNERHALB DER GESAMTEN PATIENTENKOHORTE (N = 117).....	51
ABBILDUNG 7: ALTERSVERTEILUNG IN DEN PATIENTENGRUPPEN AKE (N = 66) UND TAVI (N = 51)	52
ABBILDUNG 8: VERTEILUNG DES STS-SCORE (%) IN DER GESAMTEN PATIENTENKOHORTE (N = 117).....	53
ABBILDUNG 9: VERTEILUNG VON AKE- UND TAVI-PATIENTEN HINSICHTLICH DES STS-SCORE (N = 117)	53
ABBILDUNG 10: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE IM SECHS-MINUTEN-GEHTEST	59
ABBILDUNG 11: OPERATIONSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE IM 6-MINUTEN-GEHTEST: AKE (N = 66) VS. TAVI (N = 51).....	61
ABBILDUNG 12: GEHSTRECKENDISTANZ VON AKE- UND TAVI-PATIENTEN IM GLM: AKE (N = 55) VS. TAVI (N = 31).....	62
ABBILDUNG 13: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE VON NT-PROBNP: MÄNNER (N= 74) VS. FRAUEN (N= 43).....	63
ABBILDUNG 14: OPERATIONSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE VON NT-PROBNP: AKE (N=66) VS. TAVI (N=51)	64
ABBILDUNG 15: ZEITLICHER VERLAUF DES NT-PROBNP IM GLM IN ABHÄNGIGKEIT DES OP-VERFAHRENS:.....	66
ABBILDUNG 16: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE DER LVEF: MÄNNER (N = 74) VS. FRAUEN (N = 43).....	67
ABBILDUNG 17: OPERATIONSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE DER LVEF: AKE (N = 66) VS. TAVI (N = 51).....	68
ABBILDUNG 18: VERLAUF DER GESAMTMITTELWERTE DER LVEF ABHÄNGIG VOM OP-VERFAHREN IM GLM:	69
ABBILDUNG 19: MAXIMALER DRUCKGRADIENT (P _{MAX}) BEI AKE- UND TAVI-PATIENTEN (AKE N = 66; TAVI N = 51).....	70
ABBILDUNG 20: MITTLERER DRUCKGRADIENT (P _{MEAN}) BEI AKE- UND TAVI-PATIENTEN (AKE N=66; TAVI N=51).....	71
ABBILDUNG 21: SUMMENSKALA DER KÖRPERLICHEN LEBENSQUALITÄT: AKE (N = 66) VS. TAVI-PATIENTEN (N = 51).....	74
ABBILDUNG 22: SUMMENSKALA DER PSYCHISCHEN LEBENSQUALITÄT: AKE (N = 66) VS. TAVI-PATIENTEN (N = 51).....	75
ABBILDUNG 23: SKALA DER ANGST BEI AKE- UND TAVI-PATIENTEN: AKE (N = 66) VS. TAVI-PATIENTEN (N = 51).....	78
ABBILDUNG 24: SKALA DER DEPRESSIVITÄT BEI AKE- UND TAVI-PATIENTEN: AKE (N = 66) VS. TAVI (AKE = 51).....	79
ABBILDUNG 25: SUBJEKTIVE EINSCHÄTZUNG DES GESUNDHEITZUSTANDS: AKE (N = 66) VS. TAVI (N = 51).....	82
ABBILDUNG 26: EQ-INDEX BEI AKE- UND TAVI-PATIENTEN: AKE (N = 66) VS. TAVI (N = 51)	83
ABBILDUNG 27: TIME-TRADE-OFF BEI AKE- UND TAVI-PATIENTEN: AKE (N = 66) VS. TAVI (N = 51).....	85
ABBILDUNG 28: PRÄOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN LVEF UND 6MWT (N=117)	86
ABBILDUNG 29: PRÄOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN NT-PROBNP UND LVEF (N = 117).....	87
ABBILDUNG 30: POSTOPERATIVE KORRELATIONEN ZWISCHEN 6MWT UND NT-PROBNP (N=117)	87
ABBILDUNG 31: POSTOPERATIVE KORRELATIONEN ZWISCHEN LVEF UND 6MWT (N = 117).....	88
ABBILDUNG 32: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN NT-PROBNP UND LVEF (N = 117).....	88
ABBILDUNG 33: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN EQ-INDEX UND KÖRPERLICHER LEBENSQUALITÄT (N=117).....	89
ABBILDUNG 34: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN EQ-VAS UND KÖRPERLICHER LEBENSQUALITÄT (N = 117).....	90
ABBILDUNG 35: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN EQ-INDEX UND DER PSYCHISCHEN LEBENSQUALITÄT (N=117).....	91
ABBILDUNG 36: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN ANGST UND PSYCHISCHER LEBENSQUALITÄT (N = 117)	91
ABBILDUNG 37: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN EQ-VAS UND KÖRPERLICHEN LEBENSQUALITÄT (N=117)	92
ABBILDUNG 38: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN EQ-INDEX UND KÖRPERLICHER LEBENSQUALITÄT (N = 117)	93
ABBILDUNG 39: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN ANGST UND KÖRPERLICHER LEBENSQUALITÄT (N=117).....	93
ABBILDUNG 40: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN DEPRESSIVITÄT UND KÖRPERLICHER LEBENSQUALITÄT (N = 117).94	
ABBILDUNG 41: PRÄOPERATIVE KORRELATIONEN ZWISCHEN KÖRPERLICHER LEBENSQUALITÄT UND 6MWT (N = 117).....	95
ABBILDUNG 42: PRÄOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN EQ-VAS UND 6MWT (N=117).....	96
ABBILDUNG 43: PRÄOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN EQ-INDEX UND 6MWT (N = 117).....	96

ABBILDUNG 44: PRÄOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN LVEF UND KÖRPERLICHER LEBENSQUALITÄT (N=117)	97
ABBILDUNG 45: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN KÖRPERLICHER LEBENSQUALITÄT UND 6MWT (N=117)	98
ABBILDUNG 46: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN DEPRESSIVITÄT UND 6MWT (N=117).....	99
ABBILDUNG 47: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN EQ-INDEX UND 6MWT (N=117)	99
ABBILDUNG 48: POSTOPERATIVE KORRELATION ZWISCHEN EQ-VAS MIT 6MWT (N = 117).....	100

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: PARAMETER DES STS SCORES.....	26
TABELLE 2: NT-PROBNP REFERENZWERTE DES ANALYSIERENDEN LABORS DES UKE.....	29
TABELLE 3: DIE MODIFIZIERTE BORG-SKALA ZUR BESTIMMUNG DER ATEMNOT	30
TABELLE 4: STANDARDISIERTE SÄTZE ZUR ERMUTIGUNG DES PATIENTEN WÄHREND DES 6MWT	31
TABELLE 5: KRITERIEN DER AORTENKLAPPENSTENOSE IN DER ECHOKARDIOGRAPHIE.....	35
TABELLE 7: SF-12 FRAGEBOGEN MIT ANZAHL UND INHALT DER ITEMS	36
TABELLE 8: EINTEILUNG DER WERTE IM HADS-D FÜR ANGST SOWIE DEPRESSION.....	38
TABELLE 9: ITEMS UND DEREN INHALT FÜR HADS-ANGST	39
TABELLE 10: ITEMS UND DEREN INHALT FÜR HADS-DEPRESSION	40
TABELLE 11: DIE FÜNF DIMENSIONEN DES EQ-5D MIT INHALT DER JEWEILIGEN 3 LEVELS.....	40
TABELLE 12: KORRELATIONEN ZWISCHEN EJEKTIONSFRAKTION UND NT-PROBNP ZU DEN VIER MESSZEITPUNKTEN	49
TABELLE 13: ÜBERSICHT DER EINGRIFFE DER UNTERSUCHUNGSSTICHPROBE (N = 117).....	54
TABELLE 14: EIGENSCHAFTEN DER UNTERSUCHUNGSSTICHPROBE (N = 117).....	57
TABELLE 15: PRÄOPERATIVE KORRELATIONEN DER KÖRPERLICHEN LEBENSQUALITÄT (SF-12).....	90
TABELLE 16: PRÄOPERATIVE KORRELATIONEN DER PSYCHISCHEN LEBENSQUALITÄT (SF-12) (N = 117).....	92
TABELLE 17: POSTOPERATIVE KORRELATION DER KÖRPERLICHEN LEBENSQUALITÄT (SF-12) (N = 117)	94
TABELLE 18: POSTOPERATIVE KORRELATIONEN DER PSYCHISCHEN LEBENSQUALITÄT (SF-12) (N = 117).....	94
TABELLE 19: PRÄOPERATIVE KORRELATIONEN DES SECHS-MINUTEN-GEHTEST (N = 117)	96
TABELLE 20: PRÄOPERATIVE KORRELATIONEN DES NT-PROBNP (N = 117).....	97
TABELLE 21: PRÄOPERATIVE KORRELATIONEN DER LINKSVENTRIKULÄREN EJEKTIONSFRAKTION (N = 117).....	98
TABELLE 22: POSTOPERATIVE KORRELATIONEN DES SECHS-MINUTEN-GEHTEST (N = 117).....	100
TABELLE 23: POSTOPERATIVE KORRELATIONEN DES NT-PROBNP (N = 117).....	100
TABELLE 24: POSTOPERATIVE KORRELATIONEN DER LINKSVENTRIKULÄREN EJEKTIONSFRAKTION (N = 117).....	101
TABELLE 25: ENTSCHEIDUNGSMATRIX TAVI VS. AKE	107
TABELLE 26: EINFLUSSGRÖßEN AUF DIE GEHSTRECKE DES 6MWT	110
TABELLE 27: EINFLUSSGRÖßEN AUF DAS NT-PROBNP	113

Abkürzungsverzeichnis

2MWT	2-Minute-Walk-Test
12MWT	12-Minute-Walk-Test
6MWT	6-Minute-Walk-Test
95 % CI	95 % Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
ACB	Aortokoronarer Bypass
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
ANP	atriale natriuretische Peptid
ANOVA	Analysis of Variance (einfaktorielle Varianzanalyse)
ARNI	Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor
AS	Aortenklappenstenose
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide
bzw.	beziehungsweise
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CK-MB	Creatine Kinase Muscle-Brain Type
CI	Confidence Interval
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DSM	Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery
ECLIA	Elektrochemilumineszenz Immunoassay
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EROA	effektive Regurgitationsfläche
ESC	European Society of Cardiology
et al.	und andere [Autoren]
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
evtl.	eventuell
FDA	Food and Drug Administration
ggf.	gegebenenfalls
GLS	Global longitudinal strain
GLM	General Linear Model

HADS-D	Hospital Anxiety and Depression – Deutsche Version
HRQoL	Health Related Quality of Life
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ITS	Intensivstation
KCCQ-OS	The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kg	Kilogramm
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LSD	least significant difference
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
MCID	minimal clinically important difference
MGA	Multidimensional Geriatric Assessment
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MIC-AKE	Minimal-invasiver Aortenklappenersatz
min	Minuten
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMSE	Mini Mental State Examination
MLwHFQph	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire physical subscale
NDB	National data base
ng	Nanogramm
NOTION	Nordic Aortic Valve Intervention
NPR-C	Natriuretic peptide receptor-C
NT-proBNP	N-terminales Propeptid B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PARTNER	Placement of Aortic Transcatheter Valves
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronare Intervention
Pmax	Maximaler Druckgradient
Pmean	Mittlerer Druckgradient
PRO	Patient Reported Outcomes
PVL	paravalvular leak
RAND-36ph	RAND 36-item Health Survey physical functioning subscale
RCT	Randomised controlled trial

SAVR	surgical aortic valve replacement
SD	Standardabweichung
SF-12	Short-Form Health Survey - 12
SF-36	Short-Form Health Survey – 36
s. o.	siehe oben
sog.	sogenannt(e/er/s)
SPWT	Self-Paced-Walk-Test
STS	Society of Thoracic Surgeons
SURTAVI	Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation
SWT	Shuttle-Walking-Test
Tab.	Tabelle
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TEVAR	Thoracic Endovascular Aortic Repair
THV	Transcatheter Heart Valve
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TTO	Time-Trade-Off
QALY	Quality-adjusted Life Year
QoL	Quality of Life
VARC-2	Valve Academic Research Consortium-2
VAS	Visual Analogue Scale
vs.	versus, gegenüber
Vmax	Maximale Flussgeschwindigkeit
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Die Aortenklappe

Bei der Aortenklappe (Valva Aortae) handelt es sich um eine Taschenklappe, die zwischen dem linken Ventrikel des Herzens und der Aorta liegt. Anatomisch gesehen, ist sie ein Teil der Aortenwurzel und wird durch den aortoventrikulären Übergang nach kaudal begrenzt [1]. Sie besteht in der Regel aus drei halbmondförmigen Taschen („Semilunarklappen“) und wird als trikuspidale Aortenklappe bezeichnet. Die Aortenklappe kann auch in bikuspidaler Form vorliegen, welches der häufigste angeborene Herzfehler ist [2,3]. Die physiologische Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) beträgt 3-5 cm².

1.2 Aortenklappenstenose (AS)

1.2.1 Definition

Die Aortenklappenstenose ist eine angeborene oder erworbene Verengung des Ausflusstrakts des linken Ventrikels [4]. Unterschieden werden valvuläre, supra- und subvalvuläre Stenosen.

1.2.2 Ätiologie und Epidemiologie

Die Aortenklappenstenose (AS) ist das häufigste behandlungsbedürftige Vitium in Europa und Nordamerika. Die häufigsten Gründe der valvulären Aortenklappenstenose sind eine kalzifizierte Stenose der trikuspidalen Aortenklappe, eine bikuspidale Aortenklappe mit überlagerten kalzifizierten Veränderungen sowie eine rheumatisch bedingte Herzklappenerkrankung. Die Prävalenz der kalzifizierten Aortenklappenstenose beträgt in Deutschland schätzungsweise 2-7 % bei den über 65-Jährigen und steigt mit dem Alter [5]. Während die trikuspidale kalzifizierte AS bei den über 75-jährigen Patienten dominiert, ist die bikuspidale AS bei unter 65-Jährigen häufiger. Die rheumatisch bedingte AS ist in Europa und Nordamerika selten geworden [6], hat jedoch immer noch eine weltweite Verbreitung. Die mittlere Überlebensrate beträgt 2 Jahre nach Auftreten von Symptomen einer AS 50%. Nach 5 Jahren mit symptomatischer AS sind es noch 20% [7]. Die Aortenklappenstenose wird hauptsächlich verursacht durch solide Kalkablagerungen in den Taschen der Klappe [1]. Die Stenosierung der bikuspidalen Klappen tritt etwa 2 Jahrzehnte früher als bei den trikuspidalen Klappen auf. Dieses frühe Auftreten der Stenose wird mit ungünstigen Strömungsverhältnissen an der Klappe erklärt [8]. Insgesamt gilt der Grad der Klappenverkalkung als ein Prädiktor des klinischen Outcomes inklusive Herzversagen, Notwendigkeit eines Aortenklappenersatzes sowie Mortalität [9].

1.2.3 Pathophysiologie

Die Läsion der AS beginnt mit einer Verdickung und Sklerosierung der Klappensegel mit Progression zu einer hämodynamisch signifikanten Einengung, welche gewöhnlich präsent wird, wenn die KÖF weniger als 2 cm² beträgt [10]. Da es sich um eine chronisch fortschreitende Erkrankung handelt, bleiben die Patienten jedoch lange Zeit asymptomatisch [5, 13]. Es kommt als Ausdruck hämodynamischer Belastung zur Zunahme der ventrikulären Nachlast, was zu linksventrikulärer Hypertrophie und myokardialer Fibrose führt. Die Herzmuskelzellen vergrößern sich, das extrazelluläre Gewebe nimmt zu, und es kommt zu einem Anstieg der Herzmuskelmasse [12]. Dementsprechend wird die Entwicklung einer systolischen sowie diastolischen Dysfunktion begünstigt, die in eine Herzinsuffizienz mit zellulärer Degeneration und Fibrose münden kann [12]. Auf zellulärer Ebene findet ein konzentrisches Remodeling statt, sodass über eine Zunahme der relativen Wanddicke des Myokards die diastolische Funktion des linken Ventrikels zunehmend gestört wird [13]. Kann sich der Ventrikel im Laufe der Progression der Stenose noch an die erhöhten Druckverhältnisse adaptieren, so sind die Anpassungsmöglichkeiten bei Fortschreiten der erheblichen Nachlasterhöhung in absehbarer Zeit ausgeschöpft, und es kommt zur Reduktion der systolischen Funktion. Die Progression der Aortenstenose ist variabel. Im Durchschnitt nimmt die KÖF jährlich um 0,1 cm² ab. Zusätzlich kommt es zu einem jährlichen Anstieg des mittleren transvalvulären Druckgradienten um etwa 5-8 mmHg [16, 17]. Faktoren, welche mit einem Fortschreiten der AS assoziiert sind, sind Alter, Schweregrad der Verkalkung, Nikotinabusus, Befall des Mitralklappenannulus durch Kalk, metabolisches Syndrom sowie chronische Niereninsuffizienz [18-21]. Ein rapides Fortschreiten der AS ist assoziiert mit einem schlechteren Outcome [9].

1.3 Aortenklappeninsuffizienz (AI)

1.3.1 Definition

Die Aortenklappeninsuffizienz (AI) ist eine Schließungsunfähigkeit der Klappensegel. Dies führt zum Rückstrom von Blut aus der Aorta in den linken Ventrikel während der Diastole.

1.3.2 Ätiologie und Epidemiologie

Die Insuffizienz der Aortenklappe kommt in akuter und chronischer Form vor. Die chronische Aortenklappeninsuffizienz entsteht meist aufgrund einer bikuspid angelegten Aortenklappe, Anomalien der Aortenwurzel oder Aorta Ascendens. Sie kann über Jahre bis Jahrzehnte asymptomatisch bleiben. Degenerativ bedingte tri- und bikuspidale Aortenklappeninsuffizienzen sind in den westlichen Ländern die häufigsten Ursachen für eine AI [20]. Weitere primäre

Gründe kann eine infektiöse oder rheumatische Endokarditis sein, das genetisch bedingte Marfan-Syndrom oder eine infektiöse Genese wie z. B. Syphilis oder Staphylokokken. Die akute schwere AI wird meist primär verursacht durch infektiöse Endokarditis und - weniger häufig - durch eine Aortendissektion. Die Prävalenz der AI erhöht sich mit steigendem Alter. Eine mittel- bis hochgradige AI wurde bei 1,6% der Bevölkerung ≥ 65 Jahre dokumentiert [21]. Etwa 4% der asymptomatischen Patienten entwickeln im Verlauf Symptome einer Herzinsuffizienz oder einer linksventrikulären Dysfunktion [24, 25].

1.3.3 Pathophysiologie

Pathophysiologisch kommt zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels aufgrund der Regurgitation während der Diastole. Bei längerem Bestehen führt dies zu einer exzentrischen Hypertrophie des Herzmuskels. Der linke Ventrikel ist zunächst in der Lage, größere Blutvolumina aufzunehmen und auszuwerfen, ohne dass der enddiastolische Druck massiv erhöht werden muss. Dieser asymptomatische Zustand kann jahrelang andauern [24]. Der im Verlauf kompensatorisch erhöhte enddiastolische Druck beeinflusst jedoch negativ die Dilatation sowie Wandspannung des linken Ventrikels. Dies mündet schließlich in eine volumenbedingte myokardiale Dysfunktion, welche im Endstadium in eine manifeste Linksherzinsuffizienz resultiert [25].

1.4 Operationen an der Aortenklappe

1.4.1 Konventioneller biologischer Aortenklappenersatz (AKE)

Der erste erfolgreiche Aortenklappenersatz (AKE) wurde im Jahre 1960 von Harken et al. [26] berichtet. Mit der weiteren Evolution von prothetischen Herzklappen, sukzessiver Optimierung des kardiopulmonalen Bypasses mittels Herz-Lungen-Maschine sowie Myokardschutz durch Kardioplegie wurde der AKE zum Goldstandard der Therapie bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose oder -insuffizienz. Die klinischen Ergebnisse nach elektivem isoliertem Aortenklappenersatz haben sich in den letzten 20 Jahren signifikant verbessert [27]. Laut im Jahre 2010 veröffentlichtem Bericht der „Fourth European Association for Cardio-Thoracic Surgery“ zur Herzchirurgie bei Erwachsenen, bewegte sich die übergreifende operative Mortalität in einem Bereich von 1,2-14 %, abhängig von Patientenalter sowie dem allumfassenden individuellen Risikoprofil [28]. Beim isolierten AKE sowie bei geeigneten anatomischen Bedingungen ist die Methode der Wahl inzwischen der minimalinvasive Zugang (MIC-AKE) anhand einer oberen partiellen Sternotomie, da neben einem kosmetischen Benefit weitere Vorteile in geringeren Raten an Wundinfektionen, Schmerzen sowie Blutungen bestehen [29]. Zudem wird ein schnellerer Heilungsverlauf erzielt. Ebenfalls möglich ist ein Zugang über den zweiten Interkostalraum parasternal unterhalb der rechten Clavicula. Der

MIC-AKE hat in der Vergangenheit ausgezeichnete Ergebnisse gezeigt bezüglich Mortalität, Morbidität sowie Patientenzufriedenheit bei Schmerzreduktion, schnellerer Erholung sowie kürzeren Krankenhausaufenthalten [32-34]. Befürworter der traditionellen Aortenklappenchirurgie reklamieren, dass MIC-AKE technisch anspruchsvoller sowie der einzige Vorteil das kosmetische Ergebnis sei [35, 36]. Darüber hinaus haben eine längere Aortenabklemmzeit sowie kardiopulmonale Bypass-Zeit bei MIC-AKE [32, 37, 38] zu Bedenken bezüglich der Sicherheit bei älteren Hochrisikopatienten geführt [39, 40]. Die Aortenabklemmzeit als unabhängiger Prädiktor für die kardiovaskuläre Morbidität steigert die Morbidität mit einem Risiko von 1,4 % pro Minute [38]. Unter diesen Umstände können nahtlose Klappenprothesen den minimal-invasiven Ansatz der Aortenklappenchirurgie mittels verkürzter Operationszeit erleichtern [39]. Bei der „Perceval Sutureless Valve“ (Sorin Biomedica) handelt es sich um eine selbst-expandierende Prothese aus Rinderperikard, eingefügt in einen Nitinol Stent. Sie hat als nahtlose Aortenklappenprothese sehr gute postoperative Ergebnisse zur Klappenhämodynamik gezeigt bei gleichzeitig verkürzter Operationsdauer [42-44]. Die möglichen Vorteile von Perceval im Vergleich zum Transkathetergestützten Verfahren liegen in der reduzierten Inzidenz von PVL und reduzierter Rate an postoperativer Notwendigkeit von Schrittmacher-Implantationen, welche im Vergleich zum AKE jedoch immer noch höher liegen [43]. Die nahtfreie Klappentechnologie stellt eine praktikable Alternative für TAVI bei Hochrisikopatienten mit erschwerten anatomischen Verhältnissen (z.B. kleiner Aortenklappenannulus) dar [44].

1.4.2 Transkathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)

Im Jahre 2002 erfolgte die erste antegrade transseptale Implantation einer Transkatheter Herzklappe an Position der Aortenklappe durch Cribier et al. [45]. Die Transkathetergestützte Klappenimplantation (TAVI), über den Weg der retrograden femoralen Implantation [49, 50], gilt heute als neue etablierte Therapie für Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und einem hohen operativen Risiko [51-53], die sich nicht als Kandidaten für einen konventionellen Klappenersatz eignen. Während initial durchgeführte klinische Studien mit Verwendung von TAVI-Devices erster Generation noch beträchtliche prozedurale Komplikationen aufzeigten wie vaskuläre Komplikationen [51], zerebrale Ischämien [52] und hohe Raten an Schrittmacherimplantationen [53], zogen zunehmende chirurgische Expertise sowie verbesserte Transkatheter-Systeme einen weltweiten Trend an TAVI nach sich und hatte zur Konsequenz, dass TAVI bei Intermediate- bis hin zu Low-Risk Patienten als Therapie für den konventionellen Aortenklappenersatz vorgenommen wurde [57, 58]. Die im März 2019 veröffentlichte und industriegeförderte PARTNER-3 Studie verglich AKE und TAVI mit der Edwards Sapien 3 anhand von 1.328 randomisiert ausgewählten Patienten mit einem niedrigen operativen Risiko (STS < 4 %). Die Studie zeigt anhand des kombinierten primären

Endpunkts von Mortalität, Schlaganfall und Rehospitalisierung nach 1 Jahr statistisch eine Überlegenheit der TAVI-Methode. Dennoch verbleiben postoperative Schrittmacherimplantationen, paravalvuläre Insuffizienzen sowie die Haltbarkeitsdauer der Prothesen als wichtige Anforderungen an das interventionelle Verfahren.

1.5 Bedeutung der Erholung

Die meisten Studien, die den konventionellen Aortenklappenersatz mit der Transkathetergestützter Klappenimplantation vergleichen, analysieren als Marker für eine erfolgreiche Behandlung die Mortalitätsrate im Krankenhaus, prothesen-assoziierte Komplikationen, Kosten sowie langfristiges Überleben [59, 60]. In den letzten Jahren hat sich die Aufmerksamkeit weiteren Aspekten zugewandt wie z. B. Lebensqualität und postoperativem Erholungsprozess. Es existieren dementsprechend bisher nur wenige Studien zur körperlichen und mentalen Erholung in den ersten Monaten nach Operationen an der Aortenklappe. Im Fokus der Erfolgsvalidierung einer Operation steht auch die Lebensqualität des Patienten. Schnellstmögliches Ziel sollte die Rückkehr des Patienten zur vorherigen funktionalen Unabhängigkeit sein. Der sozioökonomische Status, d. h. Unterstützung, Ermutigung, soziales Leben, gemeinsame Familienaktivitäten und -unterhaltungen sind diesbezüglich ein wichtiger Bestandteil in der Beschleunigung der Genesung. Diese ist darüber hinaus geprägt von körperlichen, existenziellen sowie mentalen Herausforderungen bis zu neun Monaten postoperativ [58]. Körperliches Unwohlsein, Wundheilungsstörungen, gestörter Schlaf sowie psychosoziale Sorgen können dabei 7-14 Tage nach herzchirurgischen Operationen auftreten [59]. In der Praxis kommt es vor, dass Patienten über diese postoperativen Begleiterscheinungen nur teilweise aufgeklärt werden [63, 64]. Patienten mit Herzerkrankung können eine weite Spannbreite in der subjektiven Wahrnehmung ihres Krankheits- sowie Erholungsverlaufs entwickeln [65, 66]. Diese Wahrnehmungen sind wesentliche Faktoren für die individuelle Bewältigung der Erkrankung, da sie sowohl die Einhaltung des Therapieregimes als auch gesundheitliche Lebensqualität, psychosoziale Gesundheit sowie funktionale Erholung beeinflussen [64]. Die postoperative Erholung ist ein übergreifender dynamischer Prozess, der nicht nur körperliche, sondern auch psychische und soziale Gegebenheiten inkludiert. Ziel sollte die vollständige Wiederherstellung und darüber hinaus Verbesserung der präoperativen Leistungsfähigkeit sein. Dementsprechend gewichtig ist die präoperative Erfassung des mentalen sowie körperlichen Status des Patienten anhand geeigneter Messinstrumente.

1.5.1 Messung physischer Erholung

1.5.1.1 Der 6-Minuten Gehstest (6MWT)

Als funktionaler Gehstest hat sich der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) als Test der Wahl erwiesen, um die physische Belastbarkeit kardialer Patienten zu messen. Er wurde intensiv untersucht, korreliert am deutlichsten mit der Ausübung von Alltagsaktivitäten, verglichen mit anderen Gehstests (z.B. 2MWT, 12MWT, SWT oder SPWT) [65], und wurde zum ersten Mal im Jahre 1963 bei kardiologischen Patienten mit Herzinsuffizienz von Balke [66] sowie von Guyatt et al. [67] vorgestellt. Inzwischen dient er als Prädiktor für Letalität und Morbidität bei chronischen kardiopulmonalen Erkrankungen, wie z.B. chronischer Bronchitis [68], chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) [69–72], pulmonaler Hypertension [73] sowie Herzinsuffizienz [74–77]. Auch in der Herzchirurgie korreliert der 6MWT postoperativ mit dem Sauerstoffverbrauch [79, 81] und ist prognostischer Marker für die Mortalität nach Aortenklappenersatz [82-84], koronarer Revaskularisation [82], bei chronischer Herzinsuffizienz [86, 87] sowie Länge des Rehabilitationszeitraums [88, 89]. Der Wert des 6MWT sowie die ventrikuläre Herzfunktion werden als die zwei signifikanten Prädiktoren für das Überleben von herzchirurgischen Patienten angesehen [90, 91]. Auch bezüglich der Erfolgsbewertung von TAVI spielt der 6MWT eine große Rolle. Die sichere Durchführbarkeit des 6MWT bei High-Risk Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose wurde durch Studien bewiesen und zeigte eine signifikante Verbesserung des 6MWT nach erfolgreicher TAVI [92-94]. Eine präoperativ schlechtere funktionale Kapazität, gemessen durch den 6MWT, prognostiziert ein schlechteres klinisches Outcome nach 1 Jahr [81]. Eine kürzere Distanz im 6MWT kann zudem ein Marker für Frailty (Gebrechlichkeit) sein [95-97]. Frailty hat als häufiges Merkmal des fortgeschrittenen Alters eine hohe Prävalenz in der betroffenen Patientengruppe für TAVI/AKE und ist somit ebenfalls Prädiktor für das Outcome in der TAVI Population [98, 99]. Patienten der vielbeachteten PARTNER Studie, welche nicht fähig waren, den 6MWT auszuführen, hatten nach TAVI eine höhere Mortalitätsrate [97]. Insgesamt ist auch die Gehgeschwindigkeit im 6MWT als ein Indikator allumfassender physischer Vitalität anzusehen, da das Gehen kein Maximum an körperlicher Leistung abverlangt, sondern stets auf einem submaximalen Niveau verbleibt [98]. Gehen erfordert eine Integration von Zirkulation, Atmung, Nerven- sowie des muskuloskelettalen Systems [99] und kann somit als ideales Messinstrument für die körperliche Erholung im Zeitverlauf genutzt werden.

1.5.1.2 NT-proBNP

Das Brain Natriuretic Peptide (BNP) wurde 1995 [100] ursprünglich aus Extrakten des Gehirns von Schweinen isoliert [101], jedoch wurden die Herzmuskelzellen als Hauptquelle des

Hormons identifiziert. Das Herz produziert zwei Natriuretische Peptide: Atrial Natriuretic Peptide (ANP) und BNP. Beide Peptide wirken auf den gleichen peripheren Rezeptor, welcher Diurese, Vasodilatation sowie eine verminderte Sekretion von Renin und Aldosteron bewirkt, sodass es insgesamt Herzvor- und nachlast vermindert. BNP wird synthetisiert als ein Prohormon (proBNP) und bei dessen Sekretion in seine biologisch aktive Form BNP sowie das biologisch-inaktive NT-proBNP gespalten [105, 106]. Das NT-proBNP selbst hat physiologisch keine Bedeutung. Der wichtigste Stimulus für die kardiale Sekretion von NT-proBNP ist die Dehnung der kardialen Muskelzellen [104]. Bestimmte Hormone (wie z. B. Katecholamine, Angiotensin II sowie Endothelin) beeinflussen ebenfalls die Sekretion positiv durch parakrine und endokrine Wirkmechanismen [105]. Unabhängig von der Dehnung stimuliert auch Hypoxie die Freisetzung des Peptids [106]. Bei Dyspnoe unklarer Genese empfehlen dementsprechend die aktuellen ESC-Leitlinien bei Verdacht auf akute Herzinsuffizienz die Bestimmung von BNP und/oder NT-proBNP [107]. NT-proBNP dient somit als prognostischer Marker für die Beurteilung der Herzinsuffizienz [111-115] sowie für den Zustand nach oder bei Myokardinfarkt [116-120]. Genutzt, um Patienten mit valvulären Herzerkrankungen [121-124] zu beurteilen, ist NT-proBNP auch in der Herzchirurgie ein sinnvoller Marker für den präoperativen Status sowie die postoperative Erholung [125, 126]. Beispielsweise haben Patienten mit AS einen erhöhten Serumspiegel von NT-proBNP mit einer direkten Korrelation hinsichtlich Druckgradient, der Masse des linken Ventrikels, des endsystolischen Drucks im linken Ventrikel sowie einer inversen Korrelation mit der Aortenklappenöffnungsfläche [124]. Dies wird vor allem bedeutsam bei asymptomatischen Patienten mit echokardiographisch bestätigter hochgradiger Aortenklappenstenose, da NT-proBNP als Prädiktor für die Entwicklung von Symptomen und die zeitliche Notwendigkeit einer Operation herangezogen wird [125]. Es wurde nachgewiesen, dass BNP-Werte sowohl nach erfolgreichem chirurgischen Aortenklappenersatz [129, 130] als auch bei TAVI sinken und somit für die Prognose [128] und Erfolgsbewertung verwendet werden können [132-137]. Laut konsekutiven Messungen nach TAVI-Prozedur kam es innerhalb von 1-6 Monaten zu einem signifikanten Abfall des NT-ProBNP [131, 136]. Präoperativ hohe BNP-Plasmaspiegel sind mit langfristiger Mortalität nach TAVI unabhängig assoziiert [129], sinken jedoch frühzeitig nach der Intervention. NT-proBNP bietet zudem ein besseres Urteilsvermögen hinsichtlich der Mortalität nach 2 Jahren im Vergleich zu BNP als alleinigem Marker [129].

1.5.1.3 Echokardiographische Parameter

Für die klinische Entscheidung hinsichtlich der optimalen Therapie für einen Patienten mit Aortenklappenstenose ist eine umfassende echokardiographische Evaluation notwendig [135]: Morphologie der Klappe, Hochgradigkeit der Läsion, Aortenannulusdurchmesser, Größe und Funktion des linken sowie rechten Ventrikels, sowie weitere Komorbiditäten. Die

Echokardiographie mit ihrer Möglichkeit zur zwei- sowie dreidimensionalen Bildgebung, ermöglicht sowohl die Untersuchung der Klappenpathologie als auch der Hämodynamik und ist somit das Diagnostikinstrument erster Wahl bei Aortenklappenstenose [136].

1.5.2 Messung der psychischen Erholung

1.5.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Schwerpunkt in der Erfolgsbewertung medizinischer Versorgung hat sich in den letzten Jahren verschoben von der alleinigen Beachtung klinischer Indikatoren einer Krankheit (Symptome, Überleben) [137] hin zur patientenbezogenen und somit subjektiven Wahrnehmung des Gesundheitszustands und der damit verbundenen Therapie [138]. Die WHO veröffentlichte im Jahre 1995 ein internationales Assessment der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) [139]. Laut WHO ist Lebensqualität subjektiv [143-145]. Zudem ist sie multidimensional: physisch, psychisch, sozial und spirituell [146, 147]. Dieses Konstrukt von Lebensqualität gilt universell und interkulturell [139]. Weiterhin hat Lebensqualität positive sowie negative Dimensionen: Positive Dimensionen sind z. B. die Rollenfunktion des Menschen, seine Zufriedenheit und Mobilität. Negative Dimensionen schließen z. B. negative Gefühle, Abhängigkeit von Medikamenten sowie Müdigkeit und Schmerzen ein [145]. Das veröffentlichte Konzept der WHO stellt heute das Herzstück der „Patient Reported Outcomes“ (PRO) dar, d. h. in die Erfolgsbewertung einer medizinischen Therapie fließt die Patientenperspektive mit ein [145, 149]. PROs werden direkt vom Patienten berichtet und beinhalten Erfahrungen mit Versorgung und Therapie. Sie erfassen viele Bereiche wie z. B. Symptome, funktionalen Status, Zufriedenheit mit der Versorgung, Einhaltung der medikamentösen Therapie sowie die subjektiv wahrgenommene Lebensqualität [147]. Die US Food and Drug Administration (FDA) definiert PRO als jeglichen Bericht über den Gesundheitszustand, welcher direkt vom Patienten kommt, ohne dass ein Arzt oder eine andere Person diese interpretiert [148]. Patienten, Ärzte sowie das Gesundheitswesen sind dementsprechend interessiert an den Effekten von medizinischen Interventionen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität [149], sodass deren Messung Potenzial birgt für die Verbesserung der medizinischen Versorgung, aber auch für den direkten Vergleich des Behandlungsergebnisses von medizinischen Interventionen. Der SF-12 („12-Item Short-Form Health Survey“), eine gekürzte Version des SF-36, bietet eine Annäherung für das Erfassen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da er ein krankheitsunspezifisches Messinstrument darstellt [150]. Ein weiteres Messinstrument der PROs ist der EQ-5D Fragebogen, welcher entwickelt und erstmals vorgestellt wurde von der EuroQol Gruppe [151]. Dieser Fragebogen hat das Ziel, den selbsteingeschätzten Gesundheitszustand von Patienten zu erfassen und gleichzeitig einen klinischen sowie gesundheitsökonomischen Nutzwert mit sich zu bringen [151]. Mithilfe des EQ-5D soll ein

allumfassender Indexwert der jeweils individuellen Lebensqualität ermittelt werden, welcher die einzelnen Dimensionen der Gesundheit gegeneinander abwägt und miteinander inkludiert [156, 157]. Inzwischen ist der EQ-5D ein weit verbreiteter und genutzter Maßstab für den Gesundheitszustand, welcher in mehreren großen Gesundheitsstudien in der Bevölkerung genutzt wurde [158-160].

Auch der Time-Trade-Off (TTO) Fragebogen wird als Methode eingesetzt, um die Lebensqualität in der medizinischen Versorgung und Therapie zu messen, d. h. die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hier ist der Begriff des QALY (Quality-adjusted Life Year) relevant, welcher dem Produkt aus Lebensqualität sowie Lebenszeit entspricht. Diese beiden Aspekte der Gesundheit sollen in der Maßzahl QALY kombiniert werden. Der Begriff QALY entstand so erstmals im Jahre 1977 [161, 162]. Der TTO-Fragebogen ist auf direkte Weise mit dem Konzept von QALY kompatibel, bei welchem Lebenszeit und -qualität in einer Maßzahl kombiniert werden. Die Durchführbarkeit des TTO mit Patienten [163-165] sowie eine zufriedenstellende Reliabilität [162] wurden bestätigt. Insgesamt besteht in der Literatur Evidenz dafür, dass sich die körperliche sowie mentale Lebensqualität ermittelt durch den SF-12 nach einem Eingriff an der Herzklappe ein Jahr postoperativ signifikant verbessert [163]. Faktoren für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird unter anderem beeinflusst durch das Alter sowie den präoperativ erhobenen Status. So zeigte sich bei CABG-Patienten, dass ein Jahr postoperativ die Mehrzahl der Patienten eine gleichbleibende oder verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt, wobei der präoperativ erhobene Wert den größten Einfluss auf die Veränderung hatte [164]. Bezüglich des Zeitpunkts des Anstiegs der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, profitieren transfemorale TAVI-Patienten früher [165]. Hier zeigt sich bereits innerhalb von zwei Wochen postoperativ eine signifikante Verbesserung der mentalen und physischen QoL [165]. Im Vergleich zu AKE zeigte in diesem Zusammenhang eine Meta-Analyse, dass transfemorale TAVI 30 Tage postoperativ eine signifikant bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität - gemessen am SF-12 und EQ-5D – vergleichen zum AKE zeigte. Ein Jahr postoperativ gab es zwischen AKE und TAVI keinen Unterschied mehr [166]. Auch im Vergleich von transfemoraler/transaortaler TAVI und AKE (High-Risk) anhand des EQ-5D zeigen TAVI-Patienten zwar präoperativ signifikant schlechtere Werte, jedoch war dieser Unterschied bereits nach einem Monat postoperativ nicht mehr signifikant, was auf eine früh einsetzende Erholung hinweist. So auch in der Studie von Tokarek et al., welche im EQ-5D eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach 30 Tagen postoperativ verglichen zum AKE zeigt [167]. Bei sowohl AKE als auch TAVI wurde jedoch eine signifikante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands nach einem Jahr verzeichnet [168]. Auch fünf Jahre nach der Intervention profitieren TAVI-Patienten durch eine signifikante Verbesserung ihres Gesundheitszustandes ermittelt durch den EQ-VAS

sowie EQ-Index [169,170]. Der bedeutendste limitierende Faktor ist in diesem Zeitraum die eingeschränkte Mobilität [169]. Insgesamt zeigt sich die Datenlage hinsichtlich des – vor allem auch langfristigen - Effekts von TAVI versus AKE auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität noch unzureichend.

1.5.2.2 Depressivität

Die Depression (aus dem französischen „dépression“ – Senkung) zählt zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Aktuell gibt es geschätzt 3 Millionen Patienten mit Depression in Deutschland (Punktprävalenz 5-6 %) [171]. Die Lebenszeitprävalenz in den Ländern mit hohem Einkommen der Bevölkerung liegt bei ca. 15 % [172]. Die Symptomatik einer Depression betrifft Affektivität, Antrieb, formales und inhaltliches Denken, Psychomotorik sowie den Schlaf. Es gibt ausreichend Evidenz bezüglich Depression bei Patienten mit Herzerkrankung [173], vor allem für Patienten mit KHK [170-172]. Die prospektive DECADE-Studie (Depression Effects on Coronary Artery Disease Events) etablierte Depression als einen unabhängigen Risikofaktor für die Gesamtmortalität. KHK-Patienten mit Depression zeigten ein 3-fach erhöhtes Risiko für ein tödliches Ereignis innerhalb von 9 Jahren [177]. Auch bei älteren Patienten, die einen konventionellen oder transkathetergestützten Aortenklappenersatz erhalten, sind Symptome einer Depression verbreitet [174, 175]. Depression und Angst sind postoperativ bei AKE-Patienten mit einem schlechteren funktionalen Status korreliert [180]. Faria et al. wiesen in ihrer prospektiven Studie eine postoperative Prävalenz an Depression von 52 % nach sowie eine Assoziation mit postoperativen Komplikationen und Dauer des Krankenhausaufenthalts [181]. Bereits präoperativ leiden viele Patienten, welche eine Herzklappenoperation erhalten, an einer Depression [182], die oft unerkannt bleibt, jedoch assoziiert ist mit der Mortalität nach 6 Monaten [182]. Eine im Jahre 2018 veröffentlichte Studie von Drudi et al. [183] inkludierte erstmals TAVI-Patienten und untersuchte die Depression zu mehreren Zeitpunkten mit Adjustierung für kognitive Funktion sowie Frailty. Depression war signifikant mit der postoperativen Mortalität nach 30 Tagen sowie nach 12 Monaten bei TAVI- und AKE-Patienten assoziiert. Die depressiven Patienten hatten zudem häufiger komorbide Frailty sowie kognitive Defizite als nicht-depressive Patienten [183]. Eine persistierende Depression nach 6 Monaten erhöhte die Mortalität um das Dreifache. In der Studie mit 1.035 Patienten wurde bei insgesamt 33,8 % der TAVI- und 27,5 % der AKE-Patienten eine Depression festgestellt. Die American Heart Association (AHA) empfiehlt ein Routinescreening für alle kardialen Patienten [180, 181].

1.5.2.3 Angst

In der Psychiatrie wird Angst als Reaktionsform und physiologischer Bestandteil des Menschen gesehen. Man unterscheidet drei Angstformen: Real-, Existenz- sowie Binnenangst, zwischen denen es keine scharfe Abgrenzung gibt [186]. Eine Angststörung liegt vor, wenn Angst das Krankheitsbild bestimmt. Bezieht sich Angst auf spezifische Objekte oder Situationen, so spricht man von einer Phobie. Eine spezielle Form einer Phobie ist eine Panikstörung, welche beschrieben ist als anfallsweise auftretende Herzangst ohne kardiologischen Befund. Angst wird stets als ein psychosomatischer Vorgang betrachtet, d. h. als ein körperliches und seelisches Phänomen zugleich. Angststörungen sind mit einem um 26-41 % höheren Risiko für KHK assoziiert [183, 184] und mit einem um 41 % erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität sowie 35 % höherem Risiko für Herzversagen [187]. Studien haben zudem untersucht, inwieweit emotionale Aspekte wie Angst und Depression die funktionale Kapazität und kardiale Rehabilitation, gemessen am 6MWT, beeinflussen können. Unabhängig von der klinischen Verfassung von Patienten nach Herzklappen-Operation beeinflusst Depression negativ die Leistungsfähigkeit im 6MWT hinsichtlich Gehdistanz und Fatigue [189]. Simon et al. rekrutierten prospektiv 358 Patienten nach CABG und evaluierten den 6MWT zu Beginn und Ende der kardialen Rehabilitation. Auch hier wurde demonstriert, dass Angst und/oder Depression signifikant die zurückgelegte Gehstrecke negativ beeinflussen [190]. In einer Analyse [191] von 1.418 TAVI- und 7.979 AKE-Patienten, die vor dem Eingriff keine Angststörung oder Depression hatten, wurde gezeigt, dass die TAVI-Patienten postoperativ weniger zu Depression oder Angst neigten als die AKE-Patienten (23 % vs. 27 %). Die TAVI-Patienten waren verglichen mit den AKE-Patienten jedoch älter und hatten häufiger Diabetes sowie chronische Niereninsuffizienz. Insgesamt lässt sich unterstreichen, dass Angst und Depression als Faktoren identifiziert sind, welche die postoperative Erholung stark beeinflussen [178, 188]. Diese psychisch und emotional bedingten Aspekte mentaler Gesundheit können mit dem HADS-Fragebogen (Hospital Anxiety and Depression Scale) ermittelt und gerankt werden [193].

1.6 Fragestellung der Studie

Es sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

Zeitliche Aspekte der Erholung

- Wie schnell erholen sich die Patienten nach Operation an der Aortenklappe hinsichtlich physischer und psychischer Parameter?
- Gibt es einen Unterschied in der zeitlichen Erholung zwischen den Operationsverfahren AKE und TAVI?

Ausmaß der Erholung

- Gibt es einen Unterschied im Ausmaß der Erholung zwischen beiden Operationsverfahren AKE und TAVI hinsichtlich physischer und psychischer Variablen?
- Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der postoperativen Erholung nach Aortenklappenoperation?

Korrelationen

- Gibt es Zusammenhänge zwischen den physischen Parametern der Erholung?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen den psychischen Parametern der Erholung?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen den physischen und den psychischen Parametern der Erholung?

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine prospektive, klinische sowie nicht-randomisierte Längsschnittstudie mit dem Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg-Eppendorf als Studienzentrum. Die Studie hat das Ziel, den postoperativen Verlauf hinsichtlich der physischen sowie psychischen Erholung nach AKE und TAVI zu dokumentieren und zu vergleichen. Diesbezüglich wurden verschiedene somatische und mentale Messinstrumente verwendet, um mögliche Veränderungen dieser Parameter von präoperativ bis zu 1 Jahr postoperativ zeitlich sowie qualitativ erfassen zu können. Nach Vorlage des Forschungsvorhabens wurde die Studie von der Ethikkommission Hamburg genehmigt (Registrierungsnummer: PV5386). Die vorliegende Studie basiert auf der Arbeit von Petersen [122,194], welche sich in der Herzchirurgie auf den Vergleich der Erholung nach Aortenklappenersatz vs. Aortenklappenrekonstruktion fokussiert und mit der vorliegenden Arbeit im vergleichbaren Studiendesign fortgeführt wird.

2.2 Stichprobenauswahl

Für diese Studie wurden im Zeitraum Juni 2016 bis Juli 2017 alle Patienten rekrutiert, welche am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg einen elektiven Aortenklappenersatz aufgrund einer Aortenklappenstenose, -insuffizienz oder eines kombinierten Vitiums erhalten haben (n = 117). Bedingungen für den Einschluss waren ein Alter zwischen 60 und 80 Jahren und ein STS-Score zwischen 2 und 7 %. Zusätzlich zu dem offen-chirurgischen AKE und der interventionellen TAVI waren auch Kombinationseingriffe möglich (simultane Aortenchirurgie, kombinierte Klappeneingriffe sowie simultane Bypass-Eingriffe oder Perkutane Koronarintervention). 66 Patienten wurden in die AKE-Gruppe aufgenommen und 51 für die TAVI-Gruppe rekrutiert. Die Entscheidung für das jeweilige geeignete Verfahren (AKE oder TAVI) wurde für jeden einzelnen Studienpatienten individuell durch das multidisziplinäre Heart Team evaluiert und getroffen. Die Primären Endpunkte der Studie waren die mentale und körperliche Erholung. Die dafür genutzten Messinstrumente sowie Untersuchungen werden im Folgenden in der Methodik näher erläutert. Alle Studienteilnehmer haben schriftlich eingewilligt an der Studie und den damit verbundenen Untersuchungen teilzunehmen. Nach der schriftlichen Zustimmung wurden die präoperativen Daten des Patienten (Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie und Dyslipidämie, Vorliegen einer KHK, Herzrhythmusstörungen, Medikamente etc.) aus der elektronischen Patientenakte gesammelt und in der SPSS-Datenbank anonymisiert dokumentiert.

2.3 Risikostratifizierung des Patientenkollektivs (STS-Score)

Das Risikomodell der Society of Thoracic Surgeons (STS) dient zur Prognose für das Risiko von Mortalität und Morbidität nach verschiedenen Operationen am Herzen. Es bedient sich dabei demographischer sowie klinischer Variablen, die in der Berechnung des Risikowerts (%) kombiniert werden. Es wurden insgesamt 3 Risikomodelle aus der STS-NDB (National Data Base) entwickelt, die im Jahre 2007 in ihrer nach wie vor aktuellen Version¹ veröffentlicht wurde (Version 4.20) und sich unter <http://riskcalc.sts.org> berechnen lässt. Während zunächst nur eine Berechnung für isolierte Bypassoperationen verfügbar war, wurde das Score-Modell inzwischen um zusätzliche Risikoberechnungen von Klappenoperationen sowie eine Kombination der beiden genannten Eingriffe erweitert. Anhand dieser drei Kategorien kann das Risiko für insgesamt sieben verschiedene mögliche Eingriffe berechnet werden [195]:

CABG (Coronary Artery Bypass Graft)- Model

1. isolierter koronarer Bypass ("CABG only")

Klappen-Model

2. isolierter Aortenklappenersatz („AV Replace“)
3. isolierter Mitralklappenersatz („MV Replace“)
4. isolierte Mitralklappenrekonstruktion („MV Repair“)

CABG + Klappen-Model

5. Aortenklappenersatz + CABG („AV Replace + CABG “)
6. Mitralklappenersatz + CABG (“MV Replace + CABG “)
7. Mitralklappenrekonstruktion + CABG (“MV Repair + CABG)

Neben dem Eingriff selbst wurden präoperativ noch weitere Variablen benötigt, um das perioperative Risiko abschätzen zu können (Tab. 1). Diese Daten wurden aus der elektronischen Patientenakte erhoben.

¹ <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate> (Zugriff zuletzt am 24.11.2020, 20:44 Uhr)

Tabelle 1: Parameter des STS Scores

Art des Parameters	Parameter
Demographie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ▪ Geschlecht ▪ Ethnologie
Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gewicht ▪ Größe ▪ Diabetes ▪ Kreatinin Level präoperativ ▪ Dialyse ▪ Hypertension ▪ Endokarditis ▪ COPD ▪ Immunsuppressive Therapie ▪ pAVK ▪ Zerebrovaskuläre Erkrankungen
Vorherige kardiovaskuläre Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorheriger CABG ▪ Vorherige Klappenoperation ▪ Vorherige nicht-kardiale Intervention PCI
Präoperativer kardialer Status	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Myokardinfarkt ▪ Kardialer Status bei Aufnahme ▪ NYHA Klassifikation ▪ Kardiogener Schock ▪ Reanimation ▪ Arrhythmie ▪ Inotrope Medikamente
Hämodynamik und Katheter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl betroffener Gefäße ▪ Hauptstammstenose > 50% ▪ Ejektionsfraktion ▪ Aortenstenose ▪ Mitralklappenstenose ▪ Aortenklappeninsuffizienz ▪ Mitralklappeninsuffizienz ▪ Trikuspidalklappeninsuffizienz
Präoperative Medikation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inotrope Medikamente
Operativ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inzidenz ▪ Dringlichkeit der Operation ▪ IABP (Intraortale Ballonpumpe)

Auf Basis logistischer Regression [196] wurde dann die Risikoberechnung durchgeführt. Die Berechnung für den individuellen Risikowert des rekrutierten Patienten erfolgte auf der Homepage der Society of Thoracic Surgeons (<http://riskcalc.sts.org>). Verwendet wurde der Prozentwert für den Endpunkt „Risk of Mortality“. Gemeint ist das Risiko, innerhalb von 30 Tagen nach der Operation oder während des gleichen präoperativen stationären Aufenthalts

zu versterben. Ausgenommen davon sind Todesursachen, welche offensichtlich nicht Folge der Operation sind. Patienten mit elektivem Aortenklappenersatz, die nach Berechnung einen STS-Score zwischen 2 und 7 % erhielten und sich somit in einem niedrigen bis mittleren Operationsrisikobereich befanden [196], kamen als potentielle Studienteilnehmer in Betracht und wurden auf der Station persönlich kontaktiert.

2.4 Ablauf der Untersuchungen

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt [194]:

- Venöse Blutentnahme zur Bestimmung des Markers für Herzinsuffizienz (NT-proBNP).
- Durchführung des 6-Minuten-Gehtests auf einer geraden, ebenen 30-Meter Strecke auf einem Stationsflur des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg.
- Transthorakale oder transösophageale Echokardiographie.
- Eigenständiges Ausfüllen der vier psychologischen Fragebögen (EDQ-5, SF-12, HADS-D, Time-Trade-Off) in einem ruhigen Aufenthaltszimmer bzw. im Zimmer des Patienten.

Alle diese Untersuchungen wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

- Präoperativ
- 7- 10 Tage nach der Operation zum Zeitpunkt der Entlassung
- 6 Monate nach der Operation
- 12 Monate nach der Operation

Sofern nach Operationsplan des Universitären Herz- und Gefäßzentrums ein offenchirurgischer oder kathetergestützter Aortenklappenersatz bei einem Patienten zwischen 60 und 80 Jahren geplant war, wurde der jeweilige STS-Score berechnet. Lag der Score zwischen 2-7 % und war der Patient bereits stationär, wurde dieser in seinem Patientenzimmer besucht und die Studie ihm vorgestellt. Nach mündlicher sowie schriftlicher Einwilligung in die Studienteilnahme, konnten die präoperativen Messparameter erhoben werden. Die Studienpatienten wurden nach erfolgtem Aortenklappenersatz zur Überwachung für 1-2 zwei Tage auf die Intensivstation verlegt. Der weitere postoperative Aufenthalt wurde auf Normalstation verbracht. In Abhängigkeit von dem klinischen Zustand konnte der Patient 5-10 Tage nach der Operation in die Anschlussheilbehandlung entlassen werden. 1 Tag vor der geplanten Entlassung wurde das zuvor beschriebene präoperative Studienprotokoll nochmals durchgeführt. Alle Patienten wurden im Rahmen der Studie nach 6 sowie 12 Monaten erneut telefonisch oder schriftlich kontaktiert und zu einer Kontrolluntersuchung in das Universitäre Herz- und Gefäßzentrum Hamburg-Eppendorf eingeladen. Von 117 Patienten sind 9 nicht zur

Halbjahresuntersuchung sowie 1-Jahres-Untersuchung erschienen, bedingt durch lange Anfahrtswege und Immobilität. Bei diesen Patienten konnte kein Gehstest durchgeführt werden, die Fragebögen wurden über ein Telefonat beantwortet und der NT-proBNP sowie die Befunde der Echokardiographie wurden über den behandelnden Kardiologen angefordert. Dieses Protokoll wurde bei jedem Patienten zu jedem Messzeitpunkt in der gleichen Reihenfolge ausgeführt. Die einzelnen Messinstrumente werden im Folgenden ausführlicher beleuchtet.

2.5 Untersuchte Parameter

2.5.1 NT-ProBNP

Den teilnehmenden Patienten der Studie wurde jeweils präoperativ, postoperativ sowie 6 und 12 Monate nach dem Eingriff Blut im Serumröhrchen abgenommen, um den NT-proBNP-Wert (ng/l) bestimmen zu können. Somit sollte das Ausmaß der Belastung des Myokards und der Schweregrad einer möglicherweise bestehenden Herzinsuffizienz gemessen werden. Die NT-proBNP-Bestimmung hat eine hohe Sensitivität in der Diagnostik sowie einen hohen negativ prädiktiven Wert (97 %). Aufgrund dessen kann dieser Biomarker [192, 193], entsprechend den offiziellen Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) [107], zur Diagnostik der Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Aufgrund der verschiedenen Abbauwege hat NT-proBNP eine Halbwertszeit von 2 Stunden [199] und somit eine längere Halbwertszeit als BNP (20 Minuten) [200]. Bei Frauen scheinen die Plasmaspiegel von NT-proBNP sowie BNP im Vergleich zu Männern höher zu sein [196, 197]. Demgegenüber scheint Adipositas mit niedrigeren Plasmaspiegeln assoziiert [203]. Die Mechanismen dahinter sind nicht geklärt. Beide Plasmaspiegel erhöhen sich mit zunehmendem Alter. Bei Raumtemperatur beträgt die in-vitro Stabilität des Hormons bei Aufbewahrung in einem EDTA Röhrchen bei bis zu 3 Tagen. Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Bestimmung aus EDTA-Plasma. Nach der Blutentnahme wurde das EDTA-Röhrchen sofort mittels Rohrpost in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf verschickt. Aktuell existieren zwei kommerziell verfügbare Testverfahren für das natriuretische Peptid, welche in der klinischen Praxis und in der Laboranalyse verwendet werden. BNP kann mittels Fluoreszenz-Immunoassay gemessen werden. Das NT-proBNP wird hingegen mit Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) gemessen [204].

NT-proBNP hat mehrere Vorteile gegenüber BNP [112]:

- NT-proBNP hat eine längere Halbwertszeit in vivo
- NT-proBNP ist in vitro stabiler
- Das Probenmaterial von NT-proBNP kann als Vollblut, Serum oder Plasma für 72h im EDTA-Röhrchen gelagert werden bei Raumtemperatur

- Das Probenmaterial kann ohne Probleme mit der Laborpost versandt werden
- NT-proBNP kann besser als BNP als ein langfristiger Marker für die chronische Herzinsuffizienz herangezogen werden

Im Kontext der hier vorliegenden Studie wurde aufgrund oben genannter Vorteile der NT-proBNP Wert bei den Patienten bestimmt. Zu Vergleich und Einordnung der Testergebnisse der untersuchten Patienten dienen aktuelle Normwerte des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) bezüglich des NT-proBNP (Tab. 2, Stand: 11.09.2019).

Tabelle 2: NT-proBNP Referenzwerte des analysierenden Labors des UKE

Normwert	Einheit	Geschlecht	Alter
≤ 155.00	ng/l	weiblich	< 50 Jahre
≤ 84.00	ng/l	männlich	≤ 50 Jahre
≤ 248.00	ng/l	weiblich	> 50 Jahre
≤ 194.00	ng/l	männlich	> 50 Jahre

2.5.2 Sechs-Minuten-Gehtest

Zur Durchführung des Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) sind mehrere Protokolle vorhanden. Das am meisten verbreitete Protokoll wurde im Jahre 2002 von der American Thoracic Society (ATS) veröffentlicht [205]. Gemäß Leitlinien der ATS wurde der 6MWT in dieser Studie umgesetzt. Absolute Kontraindikationen für den 6MWT sind instabile Angina Pectoris sowie Ereignis eines Myokardinfarkts innerhalb des letzten Monats. Relative Kontraindikationen für die Durchführung des Gehtests ist eine Herzfrequenz in Ruhe von mehr als 120 pro Minute, ein systolischer Blutdruckwert von mehr als 180 mmHg als auch ein diastolischer Blutdruck von mehr als 100 mmHg. Jeder Patient entscheidet selbst über Intensität bzw. Gehgeschwindigkeit während des Tests. Der 6MWT ist schon bei Tausenden von älteren Patienten [201, 202] sowie Patienten mit Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie durchgeführt worden, und es sind keine unerwünschten Ereignisse aufgetreten [76, 203, 204], sodass der Test in der Durchführung als sicher gilt. In der hier vorliegenden Studie wurde der 6MWT auf dem Stationsflur des Universitären Herz- und Gefäßzentrums durchgeführt, welcher einer geraden, ebenen 30 Meter Strecke entspricht. Die Strecke wurde vor Durchführung des Tests exakt abgemessen. Start- sowie Umkehrpunkt der Strecke wurde für den Patienten deutlich sichtbar markiert. Zur Zeitmessung wurde eine Stoppuhr verwendet. Für den Fall, dass der jeweilige Patient während des Gehtest Beschwerden bekommt wie z. B. Dyspnoe oder Angina Pectoris, war zu jedem Zeitpunkt ein Stuhl in der Nähe, sodass sich der Patient hätte setzen

können. In der möglichen Situation eines gesundheitlichen Notfalls waren jederzeit sofortige Hilfemaßnahmen gewährleistet. Ein Vorrat von Sauerstoff, sublingualen Nitroglycerin, Albuterol sowie Aspirin war stets in unmittelbarer Nähe verfügbar. Ärztliches Personal sowie ein Defibrillator waren außerdem immer in Reichweite. Auch zu den postoperativen Untersuchungen waren diese Rahmenbedingungen gegeben. Die Patienten wurden für den Test vorbereitet, indem darauf geachtet wurde, dass sie feste Schuhe sowie komfortable Kleidung tragen. Benötigte Gehhilfen wie z. B. Rollator oder Gehstock durften benutzt werden. 2 Stunden vor Durchführung des Tests sollten sich die Patienten zudem nicht körperlich angestrengt haben. Bevor der Gehstest begonnen wurde, sollte jeder Teilnehmer mindestens 10 Minuten ruhig gesessen haben. In diesem Zeitraum wurden Kontraindikationen ausgeschlossen und Blutdruck sowie Puls gemessen und notiert. Daraufhin wurde der Patient zum Startpunkt der Gehstrecke begleitet und zum aktuellen Ausmaß der Dyspnoe befragt. Die Frage wurde mittels der modifizierten BORG-Skala veranschaulicht [210] (Tab. 3). Die Borg-Skala dient der Einteilung des Schweregrades einer Dyspnoe [194], welches in der Kardiologie [205-207] Pulmologie [208-210] und Sportmedizin [211-213] eingesetzt wird. Die Antwort des Patienten wurde ebenfalls dokumentiert.

Tabelle 3: Die modifizierte Borg-Skala zur Bestimmung der Atemnot
modifiziert nach: Borg GAV. Physical performance and perceived exertion. Lund; 1962. 64 p. [210]

Skala	Intensität der Atemnot
0	überhaupt keine Atemnot
0,5	sehr, sehr milde (knapp wahrnehmbar)
1	sehr milde
2	milde
3	mäßig
4	recht schwer
5	schwer
6	
7	
8	sehr schwer
9	sehr, sehr schwer (fast maximal)
10	maximale Atemnot

Den Patienten wurden dann folgende Anweisungen gegeben [194]:

„Das Ziel dieses Tests ist es, so weit wie möglich in 6 Minuten zu gehen. Sie gehen die markierte Strecke von 30 Meter Strecke rauf- und runter. Ihnen ist in diesem Zeitraum erlaubt, sich Ihre Kräfte selbst einzuteilen und Ihr Tempo selbst zu wählen. Wenn notwendig, dürfen Sie also langsamer werden, kurz anhalten oder eine Pause machen. Wenn Sie können, gehen Sie dann weiter. Machen Sie beim jeweiligen Umdrehen nach 30 Meter Strecke keine längere Pause, sondern gehen Sie ohne zu zögern weiter. Ich werde die Zeit stoppen und die Runden zählen. Es geht los, sobald Sie bereit sind.“ Die Zeit wurde gestoppt, sobald der Patient zu laufen begann. Er absolvierte die Strecke unbegleitet, sodass er in der Wahl der Geschwindigkeit nicht beeinflusst wurde. Als motivierenden Unterstützung wurden standardisierte Sätze verwendet, die dem Patienten während der 6 Minuten zugesprochen wurden, da gezeigt werden konnte, dass verbale Ermutigungen die Gehstrecke signifikant erhöhen [220] (Tab. 4).

Tabelle 4: Standardisierte Sätze zur Ermutigung des Patienten während des 6MWT (modifiziert nach Crapo RO et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002 Jul 1;166(1): 111-7 [205])

Nach 1 Minute	„Sie machen das gut. Es sind noch 5 Minuten.“
Nach 2 Minuten	„Machen Sie weiter so. Es sind noch 4 Minuten.“
Nach 3 Minuten	"Sie machen das gut. Sie haben die Hälfte der Zeit geschafft.“
Nach 4 Minuten	„Machen Sie weiter so. Es sind nur noch 2 Minuten übrig.“
Nach 5 Minute	„Sie machen das gut. Es ist nur noch 1 Minute.“
Nach 5 Minuten und 45 Sekunden	„In einem Moment werde ich Ihnen sagen zu stoppen. Wenn es soweit ist, halten Sie an, wo Sie sind und Ich komme dann zu Ihnen.“
Nach 6 Minuten	„Stopp!“

Falls Symptome auftraten wie Brustschmerzen, Krämpfe in den Beinen, starke Dyspnoe, Kaltschweißigkeit, blass-graues Hautkolorit oder taumelndes Gehen, wurde der Test sofort unterbrochen. Für den Fall, dass der Patient während der 6 Minuten stoppte, wurde die Zeit nicht gestoppt und dem Patienten gesagt, dass er sich gegen die Wand anlehnen könne, wenn

er möchte, er jedoch weiterlaufen solle, wenn er sich dazu fähig fühle [194]. Falls der Patient jedoch nicht weiter gehen konnte oder der Test abgebrochen werden musste aufgrund von Beschwerden, wie z. B. Brustschmerz, so wurde dem Patienten sofort ein Stuhl zum Ausruhen gebracht. Die verstrichene Zeit sowie die bewältigte Gehstrecke zum Zeitpunkt des Abbruchs wurden dokumentiert sowie der Grund des Abbruchs. Bei vollständigem Abschluss des Gehtests wurde der Patient erneut zur Dyspnoe mittels Borg-Skala befragt und die Frage gestellt, ob er noch weiter hätte laufen können. Wenn dies verneint wurde, wurde nach dem Grund gefragt. Blutdruck und Puls wurden unmittelbar nach dem Gehtest ebenfalls gemessen und aufgeschrieben. Die Gesamtstrecke in Metern wurde im Protokoll dokumentiert. Zur genaueren Einordnung der Resultate wurden die vorliegenden Werte mit einem Normwert abgeglichen, welcher nach der Formel von Troosters et al. [221] berechnet wurde [194]:

$$218 + (5,14 \times \text{Höhe (cm)}) - 5,32 \times \text{Alter (Jahre)} - (1,80 \times \text{Gewicht (kg)}) + (51,31 \times \text{Geschlecht (Männer = 1; Frauen = 0)})$$

Wichtig für Einordnung und Verständnis der Gehstrecke bezüglich des Wirkungseffekts der gewählten therapeutischen Maßnahme (AKE, TAVI), ist die Kenntnis, ab wann eine Differenz der Gehdistanz subjektiv auch vom Patienten erkannt wird. Dies wird „minimal clinically important difference“ (MCID) genannt und mit 54 Metern [72] definiert (95 % Konfidenzintervall) [194].

2.5.3 Transthorakale und Transösophageale Echokardiographie

Im Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg-Eppendorf gehören Transthorakale (TTE) sowie Transösophageale Echokardiographie (TEE) zu den Standarduntersuchungen vor der TAVI-Prozedur sowie vor einem herzchirurgischen Eingriff wie dem AKE.

Prä- sowie postoperativ wurde ein strukturiertes und standardisiertes TTE bei den rekrutierten Patienten stationär durchgeführt. Im Rahmen des Follow-Up nach 6 und 12 Monaten postoperativ wurden die Patienten gesondert eingeladen, und die transthorakale Echokardiographie wurde unter Berücksichtigung folgender Messungen durchgeführt:

- Grad und Morphologie der Aortenklappenstenose (AS) und -insuffizienz (AI)
- Klappenöffnungsfläche (KÖF)
- Maximale Transvalvuläre Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (AVmax)
- Maximaler und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (Pmax/Pmean)
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
- Grad und Morphologie des Mitralklappenvitiums (Insuffizienz, Stenose)
- Grad und Morphologie des Trikuspidalklappenvitiums (Insuffizienz, Stenose)

- Diameter der Aorta Ascendens, Aortenwurzel und des Linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT)

2.5.3.1 Erfassung des Grades der Aortenklappenstenose

Die Anzahl der Klappentaschen, Ausmaß der Klappenverdickung, Verschmelzung der Kommissuren, Kalzifikation sowie restriktive Bewegung der Klappentaschen werden in der langen und kurzen Achse der Bildgebung visualisiert [216, 217]. Bei den meisten erwachsenen Patienten mit Aortenklappenstenose, liegt eine trikuspidale Aortenklappe mit verdickten sowie kalzifizierten Taschen vor. Kommt es zu einer progressiven Reduktion der KÖF, so resultiert dies in einem erhöhten Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta sowie einer erhöhten Flussgeschwindigkeit über der Klappe. Die KÖF kann mittels Planimetrie gemessen werden, außer wenn eine deutlich kalzifizierte oder deformierte Klappe vorliegt [218-220]. Zusätzlich zur KÖF sind weitere Messungen von Bedeutung, welche den Durchmesser von Aortenring und -wurzel, die sinotubuläre Einmündung sowie die proximal ascendierende Aorta inkludieren. Patienten mit schwerwiegender Aortenklappenstenose können hinsichtlich der Aortenklappenöffnungsfläche eingeteilt werden in leichtgradig (KÖF > 1,5 cm²), mittelgradig (KÖF 1,0-1,5 cm²) sowie hochgradig (KÖF ≤ 1 cm²) [52, 53]. Die hochgradige Aortenklappenstenose kann weiterhin eingeteilt werden in eine Stenose mit normalem Fluss und hohem Druckgradient (P_{mean} > 40 mmHg) und eine mit niedrigem Fluss und niedrigem Druckgradienten (P_{mean} ≤ 40 mmHg, low flow low gradient).

2.5.3.2 Flussgeschwindigkeit und Druckgradienten

Maximale Flussgeschwindigkeiten von < 3,0, 3,0-3,9, und > 4 m/s werden als Grenzwerte herangezogen, um eine leicht-, mittel-, oder hochgradige AS zu differenzieren. Die genaue Form des Profils der maximalen Flussgeschwindigkeit (Abb. 1) gibt Aufschluss über die Hochgradigkeit. Mittels Continuous Wave (CW) – Doppler erfolgt die Erfassung der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe in der Systole. Bei Positionierung des Schallkopfs sollte darauf geachtet werden, dass das Signal des Dopplers und der Blutfluss möglichst parallel verlaufen [227]. Bei leicht- bis mittelgradiger AS wird die maximale Flussgeschwindigkeit (V_{max}) gewöhnlich während der frühen Auswurfphase des linken Ventrikels verzeichnet, während die V_{max} bei der hochgradigen AS eher in der mittleren Auswurfphase auftritt.

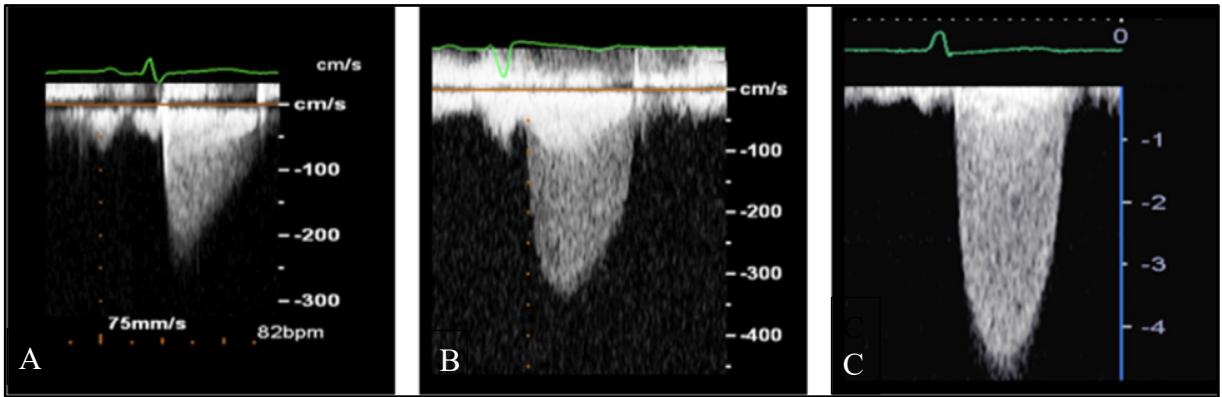


Abbildung 1: Flussgeschwindigkeiten der Aortenklappenstenose

A) Profil der maximalen Flussgeschwindigkeit einer milden AS mit einer Flussgeschwindigkeit von 2 m/s, B) mittelgradige AS mit einer Flussgeschwindigkeit von 2.3 m/s, C) hochgradige AS mit einer Flussgeschwindigkeit von 4.4 m/s [135].

Der Druckgradient entspricht der Druckdifferenz zwischen dem Ort des höheren Drucks (Aorta) und dem des geringeren Drucks (linker Ventrikel) und wird in mmHg angegeben. Die Doppler-Echokardiographie misst den mittleren und maximalen Druckgradienten. Anhand der direkten Messung der maximalen Geschwindigkeit des maximalen Blutflusses kann mittels der Bernoulli-Gleichung ($Dp = 4 \times V_{max}^2$) der maximale Druckgradient ermittelt werden (Abb. 3) [222, 223]. Der mittlere Druckgradient über der Klappe wird folglich über die Mittelung der maximalen Gradienten während der Systole berechnet [224, 225]. Mittlere Gradienten von < 20 mmHg, $20-39$ mmHg und > 40 mmHg werden als Grenzwerte betrachtet für leicht-, mittel- und hochgradige AS. Obwohl die AHA/ACC Leitlinien festlegen, dass eine hochgradige AS assoziiert ist mit einer Flussgeschwindigkeit > 4 m/s, einem Spitzengradienten von > 65 mmHg und einem mittleren Gradienten von > 40 mmHg [49], sollte immer die Aortenklappenöffnungsfläche als weiterer aussagekräftiger Parameter hinzugezogen werden.

2.5.3.3 Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF)

Die KÖF kann von der Hämodynamik mittels Doppler (funktionale KÖF) oder Planimetrie (anatomische KÖF) abgeleitet werden. Um die KÖF mittels Doppler berechnen zu können, wird die Kontinuitätsgleichung herangezogen. Folgende Parameter müssen hierfür bestimmt werden [230,232]

- Die prästenotische Maximalgeschwindigkeit (Geschwindigkeitszeitintegral VT1) mittels gepulster Doppler (pw-Doppler)
- Die intrastenotische Maximalgeschwindigkeit (Geschwindigkeitszeitintegral VT2) mittels Continuous-Wave-Doppler (cw-Doppler)
- Die Weite des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) unmittelbar unterhalb der Aortenklappe

Der Wert der anatomischen AVA wird ermittelt durch zwei- oder dreidimensionale Bildgebung in der kurzen Achse und mittels Bestimmung der Klappengrenzen während maximaler Öffnung in der Systole [218-220]. Bei 75 % der Patienten mit AS kann die KÖF mittels Planimetrie in der transthorakalen Echokardiographie ausgemessen werden. Bei der transösophagealen Echokardiographie ist dies bei bis zu 90 % der Patienten der Fall [135]. Die Kriterien hinsichtlich der Erfassung und Einteilung der hochgradigen Aortenklappenstenose sind folgend zusammengefasst [52, 138]:

Tabelle 5: Kriterien der Aortenklappenstenose in der Echokardiographie

Hochgradige Aortenklappenstenose mit normalem Flussprofil	Hochgradige Aortenklappenstenose mit niedrigem Flussprofil
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hochgradige Verdickung/Kalzifizierung der Klappe ▪ Deutlich restriktives Öffnen der Klappe ▪ Aortale Vmax ≥ 4 m/s ▪ Mittlerer Druckgradient ≥ 40 mmHg ▪ KÖF ≤ 1 cm² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hochgradige Verdickung/Kalzifizierung der Klappe ▪ Aortale Vmax 3 - 4 m/s ▪ Mittlerer Druckgradient 20-40 mmHg ▪ KÖF ≤ 1 cm²

2.5.3.4 Aortenklappeninsuffizienz in der Echokardiographie

Aufbauend auf der klinischen Evaluation, sollte die Diagnose der AI ebenso wie bei der AS mithilfe der transthorakalen Echokardiographie als Schlüsselmethode in einem weiteren Schritt bestätigt werden. Qualitative echokardiographische Kriterien der Aortenklappeninsuffizienz umfassen einen abnormalen bzw. großen Koaptationsdefekt, einen großen zentralen Jet im Farbdoppler sowie ein echodichtes Signal des Insuffizienzjets im CW-Doppler [233]. Als ein quantitatives Kriterium in der Echokardiographie ist die Vergrößerung der effektiven Regurgitationsfläche (EROA) (mm²) zu nennen und vor allem die Vergrößerung der Herzkammern anhand der Zunahme des diastolischen linksventrikulären Diameters (LVEDD) [233]. Bietet die echokardiographische Untersuchung nur unzureichende Informationen, oder sind die Informationen unstimmtig mit dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten, so kann darüber hinaus die kardiale Magnetresonanztomographie (CMRT) genutzt werden. Mit dieser Bildgebung können linksventrikuläre Funktion, linksventrikuläres Volumen und Schwere der Insuffizienz bestimmt werden.

2.5.4 Short-Form Health Survey (SF-12)

Der SF-12 ist eine gekürzte Version des SF-36. Dieser Fragebogen ist aus 12 Items des SF-36 aufgebaut, bezogen auf 8 Dimensionen, welche dennoch 80 % der Präzision der ungekürzten Version bringen [234].

Die 8 Dimensionen beinhalten [234]:

1. Körperliche Funktionsfähigkeit
2. Körperliche Rollenfunktion
3. Körperliche Schmerzen
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
5. Vitalität
6. soziale Funktionsfähigkeit
7. Emotionale Rollenfunktion
8. Psychisches Wohlbefinden

Jedes Item entspricht einer Frage in Fragebögen, bei welcher der Patient eine der Antwortmöglichkeiten ankreuzen soll, die am ehesten auf ihn persönlich zutrifft. In Abhängigkeit von der jeweiligen Frage können die Antwortmöglichkeiten von nominalen Antwortskalen („ja“ oder „nein“) bis hin zu sechs verschiedenen Optionen einer Antwort („immer - meistens - ziemlich oft - manchmal - selten - nie“) variieren (bezüglich des genauen Inhalts der Dimensionen, siehe Tabelle 6 [194]). Am SF-36 wurde zuvor kritisiert, dass dieser zu lang sei und dass es zu viel Zeit koste, ihn auszufüllen [235]. Der SF-12 wurde somit in den Vereinigten Staaten entwickelt, um eine kürzere Alternative zum SF-36 anbieten zu können, welche jedoch annähernd gleiche Präzision der Aussagekraft bringen sollte.

Tabelle 6: SF-12 Fragebogen mit Anzahl und Inhalt der Items (modifiziert nach Petersen J. Physische und Psychische Erholung nach Aortenklappenchirurgie. Rekonstruktion vs. Ersatz. Universität Saarland; 2015 [194])

Dimension	Item	Inhalt der Dimension
Körperliche Funktionsfähigkeit	2	Ausmaß der Beeinträchtigung der körperlichen Aktivitäten
Körperliche Rollenfunktion	2	Ausmaß der Beeinträchtigung der Arbeit oder anderer täglicher Aktivitäten
Schmerz	1	Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit

Dimension	Item	Inhalt der Dimension
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	1	Persönliche Beurteilung der allgemeinen Gesundheit
Vitalität	1	Ausmaß der Energie
Soziale Funktionsfähigkeit	1	Ausmaß der Beeinträchtigung der normalen sozialen Aktivitäten
Emotionale Rollenfunktion	2	Ausmaß, in dessen emotionale Probleme tägliche Aktivitäten beeinträchtigen
Psychisches Wohlbefinden	2	Allgemeine psychische Gesundheit

Der SF-12 repräsentiert somit einen Kompromiss zwischen den gewünschten Zielen der effizienten Praktikabilität im klinischen Alltag und der statistischen Genauigkeit. Er erfüllt den praktischen Zweck für einen Gesundheitsfragebogen, welcher auf 1-2 Seiten gedruckt, und in 2 Minuten oder weniger ausgefüllt werden kann [236]. Vier Items im SF-12 haben eine inverse Antwortreihenfolge (Fragen 1, 8, 9 und 10). Diese wurden zu besserem Vergleich untereinander umgestellt, sodass am Ende dieses Schritts höhere Werte für eine bessere Gesundheit sprachen. Dementsprechend wurden die Antwortmöglichkeiten auf die Frage Nr. 8 „Inwieweit haben die Schmerzen Sie in der vergangenen Woche bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?“ mit „1 = Überhaupt nicht“ und „5 = Sehr“ so umgepolt, dass die Werte „1 = Sehr“ und „5 = Überhaupt nicht“ repräsentieren. Gleichermaßen wurde mit den Fragen 1, 9 und 10 verfahren. Der SF-12 wird ausgewertet durch Addition der angekreuzten Items pro Subskala unter Beachtung ihrer Gewichtung [228, 230]. Es wurden also zuvor Indikator-Variablen (1/0) festgelegt und gewichtet. Für jeweils die körperliche Summenskala und die psychische Summenskala wurde ein Regressionskoeffizient einer Normstichprobe verwendet, welcher dann mit den erstellten Indikator-Variablen multipliziert wurde. Das entsprechende Produkt wurde anschließend zur dazugehörigen psychischen oder physischen Summenskala addiert bzw. subtrahiert. Die Summenskala der körperlichen Quality of Life (QoL) entsprach 56,6. Die Summenskala der psychischen Quality of Life (QoL) entsprach 60,8 [238]. Im letzten Schritt erfolgte eine Standardisierung der beiden Summenskalen. Dies dient dazu, die Ergebnisse einerseits besser untereinander zu vergleichen, dies aber auch über verschiedene Patientengruppen in unterschiedlichen Studien hinweg [235]. Die Summenskalen wurden dementsprechend in Werte von 0-100 transformiert. Die Ziffer 0 entsprach dem schlechtesten, Ziffer 100 dem bestmöglichen Wert. In der vorliegenden Studie wurde die Akutversion des SF-12 [239]

verwendet, wo in den Items bewusst Bezug auf Veränderungen in „der letzten Woche“ genommen wird. So sollten wöchentliche Veränderungen des Patienten dokumentiert werden.

2.5.5 Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D)

Bei dem Fragebogen „Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version“ – (HADS-D) handelt es sich um ein Messinstrument, welches mittels Selbstbeurteilung Angst und Depression in der somatischen Medizin ermittelt [240]. Im Jahre 1983 wurde er erstmals von Zigmond und Snaith [241] entwickelt. Der Aufbau gliedert sich in eine Angst- und Depressionsskala mit jeweils 7 Items. Die Items der Angstskaala erfragen weitgehend eine generalisierte Angststörung und nicht situationsbezogene oder spezifische Ängste (Phobien). Angststörungen, die längerfristig bestehen, können so besser erfasst werden [240]. Die Items der Depressionsskala inkludieren Symptome im Kontext einer Anhedonie, d. h. die Unfähigkeit, Freude zu empfinden. Die Fragen bezüglich Angst und Depression sind im Fragebogen unterteilt, und es ist wichtig, beide Subskalen separat zu bewerten. Zigmond und Snaith haben 1983 mit der Entwicklung des Fragebogens dementsprechende Cut-Off Werte definiert (Tab. 7). Diese sind wesentlich, um eine Orientierung bezüglich der Bewertung des Testergebnisses zu schaffen und zu vergleichen.

Tabelle 7: Einteilung der Werte im HADS-D für Angst sowie Depression

Punktwert im HADS-D	Interpretation
≤ 7 Punkte	unauffällig
8-10 Punkte	grenzwertig
≥ 11 Punkte <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11-14 Punkte ▪ 15-21 Punkte 	Auffällig <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwer auffällige Störung ▪ „sehr schwer“ auffällige Störung

Die englischsprachige Originalversion hat sich seitdem international durchgesetzt und bewährt. Herrmann et al. haben 1991 begonnen, eine deutsche Adaptation der englischen Originalversion zu entwickeln. Dies geschah mittels eigendurchgeführter Studien an kardiologischen Patienten, für die insgesamt 6.200 Patienten rekrutiert wurden (5.579 kardiologische Patienten sowie 621 Personen aus unterschiedlichen Vergleichskollektiven) [242]. Im Jahre 1995 erschien die 1. Auflage der Testdokumentation und Handweisung [193], 2005 dann die 2. Auflage [243]. Für die vorliegende Studie wurde die deutsche Version des HADS verwendet, die als Screening-Instrument dienen soll zur Entdeckung psychischer Krankheiten bei Patienten, welche primär somatisch erkrankt sind. Der HADS hat den Fokus auf nicht-körperliche Symptome, sodass es zu keiner Vermischung mit Symptomen physischer Erkrankungen kommt. Die Version soll nicht fälschlicherweise dazu dienen, eine

psychiatrische Diagnose zu stellen; dementsprechend werden beispielsweise für eine Depression nicht alle Diagnosekriterien [244] inkludiert, sondern müssten dazu weitere Fragen gestellt werden (z. B. bezüglich Appetit, Schlaf, Selbstverletzung etc.)n Der HADS-Fragebogen beschränkt sich auf die zwei Symptombereiche Angst und Depression. Dies liegt darin begründet, dass Angst und Depression zu den häufigsten vorkommenden Symptomkomplexen bei somatisch Kranken zählen. Außerdem wird damit die Kürze der Bearbeitung des Fragebogens gewährleistet. Zudem misst die deutsche Version des HADS zwischen Symptom- und Syndromebene [243]. Es sollen milde Störungsformen erfasst werden. Dies geschieht mittels eines dimensionalen Aufbaus, d. h. die jeweilige Subskala (Angst oder Depression) beruht auf den Symptomen. Ein kategoriales Niveau wird erreicht, wenn nachfolgend Summenwerte errechnet werden und erstmalig zwischen „Fällen“ und „Nicht-Fällen“ unterschieden wird, aber erst mittels diagnostischer Verfahren ein Syndromcharakter beschrieben werden kann [240]. Wie zuvor beschrieben, besteht der HADS aus insgesamt 14 Items innerhalb zwei Subskalen. Die Subskala Angst hat 7 Items (HADS-Angst), die Subskala Depression hat 7 Items (HADS-Depression). Jedes Item hat Antwortmöglichkeiten, welche vierstufig gegliedert sind (0-3), sodass durch Addition der einzelnen Items eine Summenskala im Wertebereich von 0-21 je Subskala möglich ist. Für die Erstellung der Summenskala fand zudem eine Umpolung der inversen Fragen der Angst- (A1, A2, A3, A6, A7) sowie der Depression-Subskala (D2, D3, D4, D5) statt, sodass 0 = nicht ängstlich/depressiv bedeutet und 3 = maximal ängstlich/depressiv. Hinsichtlich der statistischen Auswertung handelt es sich beim HADS-Fragebogen um eine Ordinalskala, bei der bestimmte Variablen charakterisiert werden, zwischen denen eine natürliche Rangfolge existiert [240] Für jede Subskala (HADS-D und HADS-A) werden verschiedene Aussagen erstellt. Symptome, die einer generalisierten Angststörung (beruhend auf DSM-III-R/ICD-10) entsprechen, wurden für die Angstskala (Item A1-A7) selektiert (Tab. 8).

Tabelle 8: Items und deren Inhalt für HADS-Angst

Items HADS-Angst	Inhalt
A1	Nervosität
A2, A3	Allgemeine Befürchtungen u. Sorgen
A4, A5, A6	Motorische Anspannung bzw. Entspannungsdefizite
A7	Panikattacken

Für die Subskala Depression (HADS-D) wurden die verschiedenen Symptome einer depressiven Störung (beruhend auf DSM III-R/ICD-10), im Sinne einer Anhedonie, erstellt (Tab. 9).

Tabelle 9: Items und deren Inhalt für HADS-Depression

Items HADS-Depression	Inhalt
D1, D2, D3, D6	Freudlosigkeit
D4	Verminderung des Antriebs
D5, D7	Interesseverlust

In den Ergebnissen konnte pro Subskala ein fehlendes Item ohne Verfälschungen toleriert werden. Die verschiedenen Items werden gezielt mit der „letzten Woche“ in Zusammenhang gebracht. So können in den jeweiligen Messzeitpunkten (z. B. alle 6 Monate) Veränderungen ermittelt werden und kann der Verlauf besser validiert werden.

Zur Testbewertung dienten die Cut-Off Werte von Zigmond und Snaith [241]. Für die Berechnung des Normwerts wurde eine alters- sowie geschlechtsspezifische Regressionsgleichung [245] angewandt [194]:

HADS-Angst: $2,930 + (\text{relativer Frauenanteil der Stichprobe}) \times 0,608 + (\text{mittleres Alter der Stichprobe}) \times 0,0168$

HADS-Depressivität: $1,749 + (\text{relativer Frauenanteil der Stichprobe}) \times (-) 0,115 + (\text{mittleres Alter der Stichprobe}) \times 0,063$ Der zeitliche Aufwand für das Ausfüllen des Fragebogens beträgt nicht länger als 5 Minuten, die Patienten haben in der hier vorliegenden Studie den Fragebogen selbstständig ausgefüllt.

2.5.6 EQ-5D-3L

Der EQ-5D beinhaltet ein deskriptives System, welches Gesundheit in 5 Dimensionen erfasst (Tab. 10) und bezieht sich somit auf die körperliche sowie mentale Lebensqualität [246].

Tabelle 10: Die fünf Dimensionen des EQ-5D mit Inhalt der jeweiligen 3 Levels

Dimension	Level
Mobilität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Probleme ▪ Einige Probleme ▪ An das Bett gebunden
Selbstversorgung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Probleme ▪ Einige Probleme ▪ Nicht in der Lage
Allgemeine Tätigkeiten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Probleme

Dimension	Level
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einige Probleme ▪ Nicht in der Lage
Schmerzen/körperliche Beschwerden	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine ▪ Mäßig ▪ extrem
Angst/Niedergeschlagenheit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht ängstlich/deprimiert ▪ mäßig ängstlich/deprimiert ▪ extrem ängstlich/deprimiert

Das Ergebnis des deskriptiven EQ-5D Systems wird als sog. „Health State“ bzw. Gesundheitszustand definiert. Außerdem enthält er eine Visuelle Analog Skala (VAS), auf die der Patient seinen allgemeinen Gesundheitszustand am betreffenden Tag bewertet und Werte zwischen 0 und 100 möglich sind. 0 entspricht dem schlechtmöglichen und 100 dem bestmöglichen Wert. Die VAS soll dazu dienen, die allumfassende Gesundheit der befragten Person zu ermitteln anstelle einzelner Sektionen. In der auch hier verwendeten Originalversion des Fragebogens beinhaltet jede der Dimensionen drei Level, welche jeweils für einen Schweregrad der Ausprägung stehen [151]. Kritisiert wird der EQ-5D-3L für seinen statistischen Deckeneffekt („high ceiling effect“) [239, 240]: Da es nur 3 Level der Antwortmöglichkeit pro Dimension gibt, ist der Anteil der Probanden hoch, welche präoperativ die bestmögliche Gesundheit angeben und unfähig sind, jegliche Verbesserung bezüglich ihres Gesundheitszustands noch zu verzeichnen. Dies ist in der neueren Version mit 5 Stufen je Antwortmöglichkeit (EQ-5D-5L) abgeschwächt [241, 242]. Der EQ-5D Fragebogen ist ein präferenz-basiertes Messinstrument, welches weit verbreitet genutzt wird, um Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu messen und zu bewerten [251]. Die 3L-Version wird beispielsweise im gesamten Englischen Gesundheitssystem als Teil des Programms für die PROs genutzt [252]. Der EQ-5D dient so der Bereitstellung von Werten, welche als Maßstab dienen zur ökonomischen Qualität und Bewertung der gesellschaftlichen Gesundheitsvorsorge. Diese Werte sind als „EQ Index“ bekannt [245, 246]. Der Index wurde auch in der vorliegenden Studie ermittelt und ausgewertet. Die 3L-Version des EQ-5D, welche hier verwendet wurde, kann 243 mögliche Gesundheitszustände erzeugen (35), verglichen zu den 3.125 möglichen Gesundheitszuständen in der 5L Version (55). Dazu werden die angekreuzten Antworten der fünf Dimensionen analysiert. Dies geschieht mittels einer Zuordnung der Werte 1-3, abhängig von Antwort bzw. Level der befragten Person pro Dimension, z. B. Ziffer 1 bei Level 1 hinsichtlich der Dimension Selbstversorgung. Anschließend bekommen diese Ziffern mittels Algorithmus einen gewichteten Punktwert zugeordnet [245, 247]. Diese Wertung vollzog sich im Rahmen von Studien für länderspezifische Stichproben anhand unterschiedlicher Bewertungstechniken. Der Index für

die EQ-5D-3L-Version wird berechnet, indem vom Zahlenwert 1 die Punktwerte des deskriptiven EG-5D Systems abgezogen werden, sodass der „Health State“ der befragten Person in einer Maßzahl von 0 (= schlechtmöglichst) bis 1 (bestmöglich) ausgedrückt wird. Der Score für die EQ Visual Analog Scale wird auf der Skala abgelesen mit möglichen absoluten Punktwerten von 0-100. Zusammenfassend hat man die Option, die Gesundheit des Patienten über den EQ-Index, das deskriptive System sowie über den EQ VAS-Score wiederzugeben.

2.5.7 Time-Trade-Off

Bei der Methode des Time-Trade-Off [153,255] wird der Befragte vor eine hypothetische Entscheidungsfindung gestellt. Er soll sich eine verbleibende Lebenserwartung von zehn Jahren vorstellen. Diese Zeit kann er/sie in seinem/ihrem aktuellen Gesundheitszustand verbringen. Alternativ können davon jedoch auch Lebensjahre abgegeben werden, um dafür indes in optimaler Gesundheit leben zu können. Es handelt sich dabei also um einen „Handel“ zwischen Lebenszeit und -qualität. Der Befragte soll auf einer horizontalen Skala die Lebensjahre ankreuzen, die er abgeben wollen würde, um für eine verkürzte Lebenszeit gesund leben zu können. Entscheidet sich der Befragte beispielsweise für eine Abgabe von 1 Jahr Lebenszeit, so entspräche dies einer Lebensqualität von 0,9. Die Wahrnehmung von Zeit wird beim TTO als linear betrachtet. Außerdem wird beim TTO angenommen, dass die Wahrnehmung des Schweregrads der Erkrankung unabhängig von der erlebten Krankheitsdauer ist [256]. Der TTO entspricht dem QALY-Konzept, bei welchem die Lebensdauer in Jahren gemessen wird und die Lebensqualität numerisch auf einer Skala von 0 – 10. Dabei entspricht der Wert 10 der bestmöglichen Lebensqualität (0 dem Tod). Multipliziert man beide Größen, ergibt sich der QALY-Wert. Der Time-Trade-Off Fragebogen gehört zur direkten Nutzenmessung und kann einen sofortigen Wert liefern. Die metrischen Variablen des Tests wurden mittels multipler T-Testungen analysiert und für beide Geschlechter sowie AKE und TAVI miteinander verglichen.

2.6 Intervention: Operation an der Aortenklappe

2.6.1 AKE

Für den kardiochirurgischen Eingriff befindet sich der Patient in Vollnarkose; der konventionelle Zugang besteht in einer medianen Sternotomie, welcher im Universitären Herz- und Gefäßzentrum primär nur bei weiteren simultanen Eingriffen durchgeführt wird. Beim MIC-AKE erfolgt der Zugang über eine partielle obere Sternotomie. Das Perikard wird längseröffnet,

es werden Perikard-Hochnähte gesetzt, und es wird der Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine vorgenommen. Dafür werden klassischerweise Aorta Ascendens sowie der rechte Vorhof kanüliert, und es schließen sich Perfusion in milde Hypothermie sowie die Aortenabklemmung an. Bei Vollheparinisierung wird das Herz mittels kardioplegischer Lösung antegrad stillgelegt, und es wird eine quere Aortotomie durchgeführt. Die erkrankte Aortenklappe wird in toto exzidiert, dabei werden Kalkbestände vollständig beseitigt. Nach kompletter Entfernung der nativen Klappe wird die neue



Abbildung 2: Hancock Bioprothese Medtronic

Aortenklappenprothese nach erneutem Ausmessen der notwendigen Prothesengröße mittels Einzelknopfnähten unter direkter Sicht implantiert. Die am häufigsten in dieser Studie verwendete Prothese war die Hancock-Prothese[®] Medtronic (Abb. 2). Die neu implantierte Klappenprothese wird im nächsten Schritt erneut auf einwandfreie Funktion überprüft, die zuvor durchgeführte Aortotomie unter Verwendung von einer doppelläufigen Prolene-Naht verschlossen und die Entlüftung über die Kardioplegie-Kanülierung vorgenommen. Die Blutzirkulation der Koronargefäße wird somit wieder aufgenommen, und das Herz beginnt spontan im Sinusrhythmus zu schlagen, sodass nach hinreichender Reperfuionszeit die extrakorporale Zirkulation durch die Herz-Lungen-Maschine schrittweise beendet werden kann. Währenddessen wird eine TEE durchgeführt mit Fokus auf den regelrechten Sitz der Aortenklappenprothese ohne Auftreten hämodynamisch relevanter Regurgitationen (paravalvular leak, PVL). Bei einem zufriedenstellenden Ergebnis wird der Patient von der Herz-Lungen-Maschine getrennt. Nach ausreichender Protamin-Applikation, welches das Heparin antagonisiert, werden Drainagen in das Mediastinum eingelegt, und es schließt sich der schrittweise Verschluss des Sternum mittels Drahtcerclagen sowie des Thorax an.

2.6.2 TAVI

Verschiedene Zugangswege stehen für die Durchführung der TAVI zur Verfügung: Der transfemorale retrograde Zugangsweg wurde im Patientenkollektiv dieser Studie als häufigster Zugangsweg genutzt. Als Alternative bietet sich der transapikale antegrade Zugangsweg mittels chirurgischer Mini-Thorakotomie an (Abb. 3). Möglich ist auch der transaortale,

transkarotische sowie sub-claviculäre Zugang. Die transfemorale TAVI wird im Hybrid-OP durchgeführt. Der Patient befindet sich üblicherweise in Analgosedierung. Die Arteria femoralis communis wird mittels Seldinger-Technik doppelpunktiert. Es folgt zunächst das Einbringen von zwei naht-vermittelten Verschlusssystemen („ProGlide“ oder „ProStar“), die dem späteren Gefäßverschluss dienen.

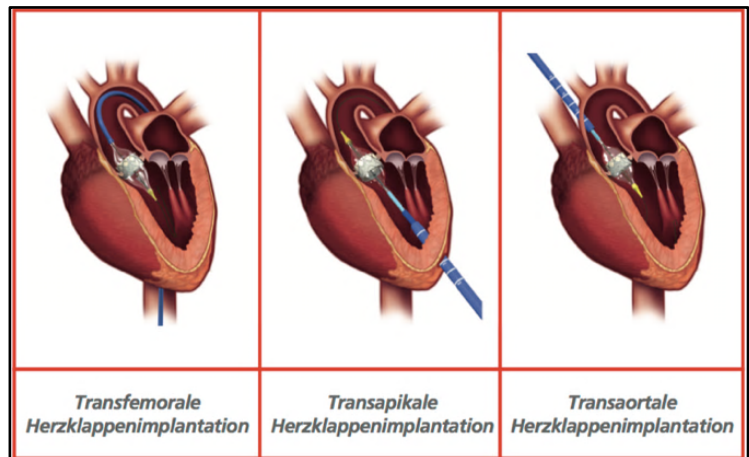


Abbildung 3: Zugangswege für den Transkathetertgestützten Aortenklappenersatz (entnommen aus: Edwards Lifesciences. Neue Behandlungsoptionen für Aortenstenose [257])

Zusätzlich wird ebenfalls die kontralaterale Vena Femoralis sowie Arteria Femoralis punktiert, um einen Führungsdraht in die Aortenwurzel zu platzieren. Außerdem wird ein venöser Führungsdraht bis zum rechten Vorhof vorgeschoben. Dies dient der Gefäßsicherung, sodass im Notfall ein Zugang für die Kanülen der Herz-Lungen-Maschine gewährleistet ist. Über die rechte Vena Jugularis wird ein temporärer Schrittmacher in den rechten Ventrikel angelegt. Die Aortenklappenstenose wird mittels Draht passiert mit anschließendem Einbringen eines Interventionsdrahts. In den meisten Fällen folgt nun eine einmalige Ballonvalvuloplastie (Aufdehnung bzw. Aufsprengung) der nativen Aortenklappe mittels eines Ballons unter „Rapid Pacing“ bei ca. 200 bpm (beats per minute), sodass für diesen Moment ein ventrikulärer Auswurf unterbunden wird. Die zuvor gewählte Aortenklappenprothese kann implantiert werden. Bei korrekter Position wird der Ballonkatheter entfernt. Anschließend wird das Ergebnis angiographisch sowie hämodynamisch durch eine TTE überprüft. Dabei wird der transvalvuläre Gradient gemessen und eine hämodynamisch relevante Insuffizienz ausgeschlossen. Ist das Ergebnis zufriedenstellend, so werden die Schleusen entfernt und wird Protamin gegeben. Die am Anfang punktierte Arteria Femoralis wird mittels vorgelegter Verschluss-Systeme verschlossen. Verschiedene Faktoren hinsichtlich der Anatomie fließen in die Entwicklung von TAVI-Devices ein wie z. B. der Zugangsweg der erkrankten Klappe [258], angrenzende Strukturen, Lage der Koronararterien sowie der Druckgradient, welcher die Verankerung der Prothese beeinflusst [259]. Seit der allerersten TAVI Prozedur wurden multiple Prothesen entwickelt und im Laufe der Zeit modifiziert. Funktion und Eigenschaften der gewählten Prothesen haben einen entscheidenden Einfluss auf Indikation und Prognose der Erkrankung. In dem sich rapide entwickelnden Feld der TAVI ist die Evaluation der Prothesen von großer Wichtigkeit. Aktuell wurden etliche Klappenprothesen neuerer Generationen vorgestellt, um Komplikationen der TAVI-Prozedur zu reduzieren. Die dieser

Studie vorliegenden Devices umfassen die Sapien 3 THV (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA), die Medtronic CoreValve Evolute R TV (Medtronic Incorporated, Minneapolis, Minnesota, USA), ACURATE Neo (Boston Scientific, Marlborough, USA), PORTICO Klappe (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) sowie das Lotus Valve System (Boston Scientific Corporation, Marlborough, USA).

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Version 25. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,050$ definiert. Quantitative Patientencharakteristika wurden durch den t-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Bei kategorialen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. bei wenigen Daten (erwarteter Wert < 5) der Exakte Test nach Fischer angewendet [194]. Im zeitlichen Verlauf des Follow-Up wurde für die Analyse der Unterschiede der t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Für die jeweiligen Unterschiede zwischen den Kohorten an den Messzeitpunkten wurde der t-Test für unabhängige Stichproben genutzt. Waren die Daten nicht normalverteilt, wurde der Mann-Whitney-U Test als nichtparametrischer Test angewandt und der Median anstelle der Standardabweichung (SD) angegeben. Überstieg der Wert der Standardabweichung numerisch den des Mittelwerts, so wurde der Median bzw. Konfidenzintervall 95 % mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angegeben. Bei der Auswertung des Sechs-Minütigen Gehtests, des NT-proBNP und der Ejektionsfraktion erfolgte die Analyse von Unterschieden zwischen AKE und TAVI sowie zwischen Männern und Frauen mithilfe eines General Linear Model (GLM) mit nachfolgendem Post-Hoc-Test nach LSD (least significant difference). Die Verbesserungen im postoperativen Verlauf wurden mithilfe einer ANOVA mit Messwiederholungen (General Linear Model = GLM Repeated Measurements) untersucht. Dabei dienten Variablen wie das OP-Verfahren (AKE, TAVI) sowie das Geschlecht (männlich, weiblich) als Zwischensubjektfaktoren. Die Prüfung auf Sphärizität der Variablen wurde in der Analyse stets mittels Mauchly-Test durchgeführt. Wurde die Annahme der Sphärizität nicht erfüllt, folgte eine Korrektur der Ergebnisse nach Greenhouse-Geisser Prozedur. Die Grenzen der Effektstärke (partielles η^2) wurden bis .01 für einen kleinen Effekt, .06 für einen mittleren Effekt und ab .14 für einen großen Effekt festgelegt [260]. Die Tests der mentalen Erholung (SF-12, EQ-5D, TTO, HADS-D) ergaben wie zuvor erläutert metrische Variablen (Score für physische und psychische Lebensqualität, EQ-Index und EQ-VAS, Anzahl der abzugebenden Jahre, Skala der Depressivität und Angst), sodass für die gruppenspezifischen Unterschiede der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt wurde und im zeitlichen Verlauf der t-Test für verbundene Stichproben. Auf die komplexere statistische Auswertung des Sechs-Minuten-Gehtests, des NT-proBNP sowie der

linksventrikulären Ejektionsfraktion (%) im GLM wird in den folgenden Abschnitten näher eingegangen.

2.7.1 Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)

In der Analyse sollte untersucht werden, ob sich die Gehstrecke des 6MWT innerhalb der vier verschiedenen Messzeitpunkte signifikant über die Zeit verändert, und ob sich diese Veränderung in den beiden OP-Gruppen und Geschlechtsgruppen signifikant unterschiedlich verhält. Für die Analyse wurde ein Allgemein Lineares Modell (General Linear Model, GLM) erstellt, Abb. 4. Zudem wurden multiple t-Tests durchgeführt, um die genauen Signifikanzen der Unterschiede der postoperativen Erholung hinsichtlich Operationsverfahren sowie Geschlecht zu ermitteln und darzustellen. 86 von 117 Patienten haben zu jedem Messzeitpunkt der Studie den 6MWT durchgeführt und wurden somit aufgrund der vollständigen Daten in das GLM eingeschlossen. Patienten, von denen keine Gehstrecke dokumentiert werden konnte, z. B. aufgrund vorzeitigen Versterbens oder Nichterscheinens zum Follow-Up, wurden von der Analyse ausgenommen. Um die Variable „Geschlecht“ als Zwischensubjektfaktor im GLM verwenden zu können, musste die Unabhängigkeit dieser Variable im Vorhinein bestätigt werden. Dazu wurde der Mann-Whitney-U Test durchgeführt, bei dem „Geschlecht“ als Gruppierungsvariable und jeweils STS-Score (%) und Alter (Jahre) als metrische Testvariable verwendet wurde. Mit einer asymptotischen Signifikanz (2-seitig)

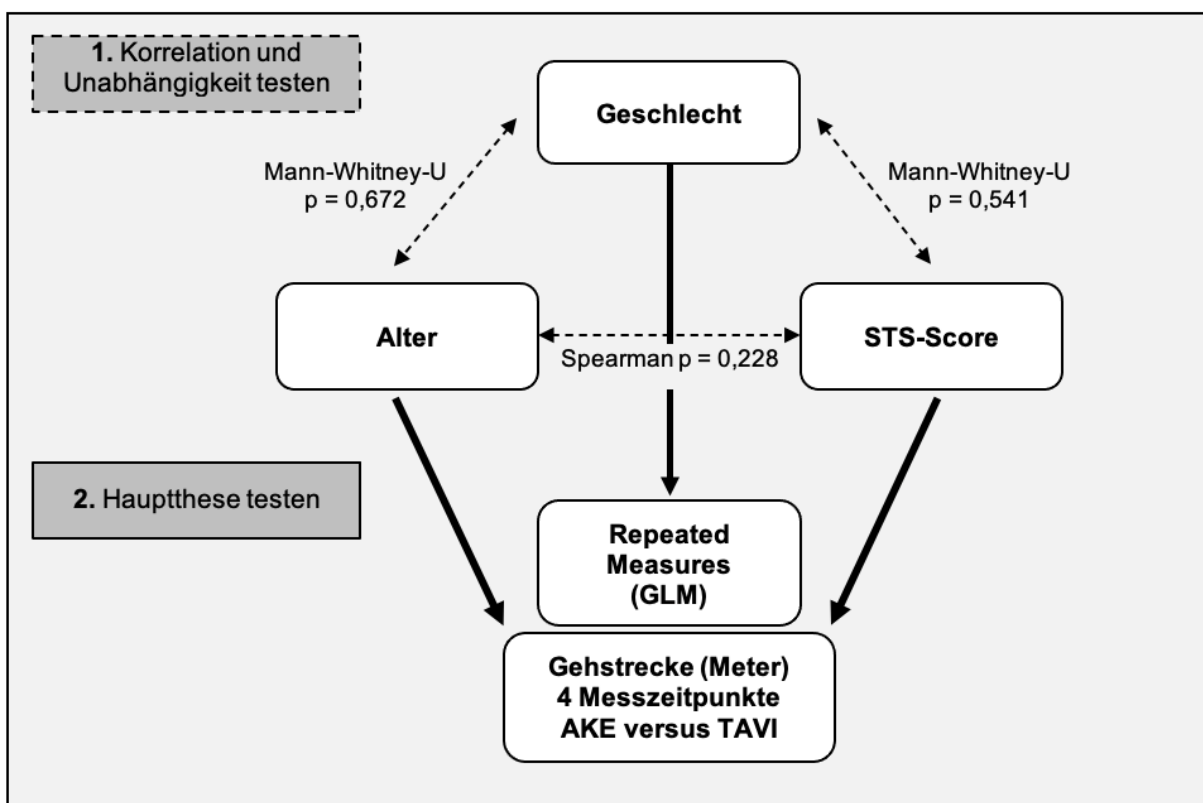


Abbildung 4: Skizze zur Vorgehensweise zur statistischen Auswertung des 6MWT

von $p = 0,672$ für das Alter in Jahren und $p = 0,541$ für den STS-Score in % zeigte der Mann-Whitney-U-Test, dass das Geschlecht nicht mit STS und Alter korreliert, und somit davon unabhängig ist. Es folgte die Analyse der Korrelation zwischen Alter und STS-Score nach Pearson sowie Spearman. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ergab einen Wert von $0,228$ ($p = 0,013$); dies bedeutet einen signifikant schwachen Zusammenhang der Variablen Alter und STS-Score zueinander. Alter sowie STS-Score als mögliche interessante Zwischensubjektfaktoren, jedoch identifizierte Störfaktoren, wurden somit nicht in das GLM einbezogen. Mittels Chi-Quadrat-Test wurde im nächsten Schritt die asymptotische Signifikanz zwischen den beiden OP-Verfahren bezüglich der Variable „Geschlecht“ getestet ($p = 0,627$). Es zeigte sich, dass die beiden Gruppen „AKE“ und „TAVI“ bezüglich der Geschlechterverteilung keinen signifikanten Unterschied aufweisen, sodass die Variable „Geschlecht“ als weiterer Zwischensubjektfaktor neben dem OP-Verfahren für das GLM mit wiederholten Messungen verwendet werden konnte. Gemäß dem durchgeführten Levene-Test zur Überprüfung der Varianzhomogenität konnten für dieses GLM eine Gleichheit der Varianzen angenommen werden. Der Test zeigte zu keinem der vier Messzeitpunkte eine Signifikanz (Gehstrecke präoperativ $p = 0,292$, postoperativ = $0,411$, ein halbes Jahr postoperativ = $0,947$, 1 Jahr postoperativ = $0,777$), $p > 0,050$. Die Signifikanz basierte auf dem Median. Es folgte der Mauchly-Test auf Sphärizität, der sich als höchst signifikant herausstellte ($p < 0,001$). Daher wurden die folgenden Ergebnisse der GLM-Analyse mit der Greenhouse-Geisser Prozedur korrigiert. Im Anschluss wurden Post-hoc-Tests (LSD) als Signifikanztests für jeweils das OP-Verfahren sowie für das Geschlecht durchgeführt, um Auskunft darüber zu erhalten, welche Mittelwerte sich signifikant voneinander unterscheiden. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,050$ festgelegt. Bei Unterschreitung dieses Wertes wurde eine Ablehnung der Gleichheit der Mittelwerte angenommen. Für die Analyse der Unterschiede im multiplen t-Test für verbundene Stichproben wurde die gepaarte mittlere Differenz verwendet.

2.7.2 NT-proBNP

In der Analyse des NT-ProBNP sollte ebenfalls untersucht werden, ob sich der Messwert über den Zeitraum des Follow-Up bei allen untersuchten Patienten signifikant verändert hat und ob es Unterschiede hinsichtlich dieser Veränderung in beiden OP-Kohorten (AKE und TAVI) gibt sowie ob das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung des Messwerts hat. Für die Analyse wurde GLM erstellt, Abb. 5. Im Anschluss wurden multiple t-Tests durchgeführt, um die genauen Signifikanzen der Unterschiede der postoperativen Erholung hinsichtlich Operationsverfahren sowie Geschlecht darzustellen. 84 von 117 Patienten haben zu jedem Messzeitpunkt der Studie eine Messung des NT-proBNP erhalten und wurden somit aufgrund der vollständigen Daten in das GLM eingeschlossen. Patienten, von denen kein Wert dokumentiert werden konnte, z. B. aufgrund eines vorzeitigen Versterbens oder Nicht-

erscheinens zum Follow-Up, wurden wie oben ausgeführt von der Analyse ausgenommen. Im Vorhinein wurde für das GLM die Korrelation zwischen den Variablen „Geschlecht“, „Alter“ sowie „Ejektionsfraktion“ (LVEF) bezüglich ihres Einflusses auf den NT-proBNP-Wert des Patientenkollektivs der AKE- sowie TAVI-Gruppe getestet. Eine etwaige Korrelation wurde mittels Mann-Whitney U Test sowie Spearman-Korrelationskoeffizient ermittelt. Die

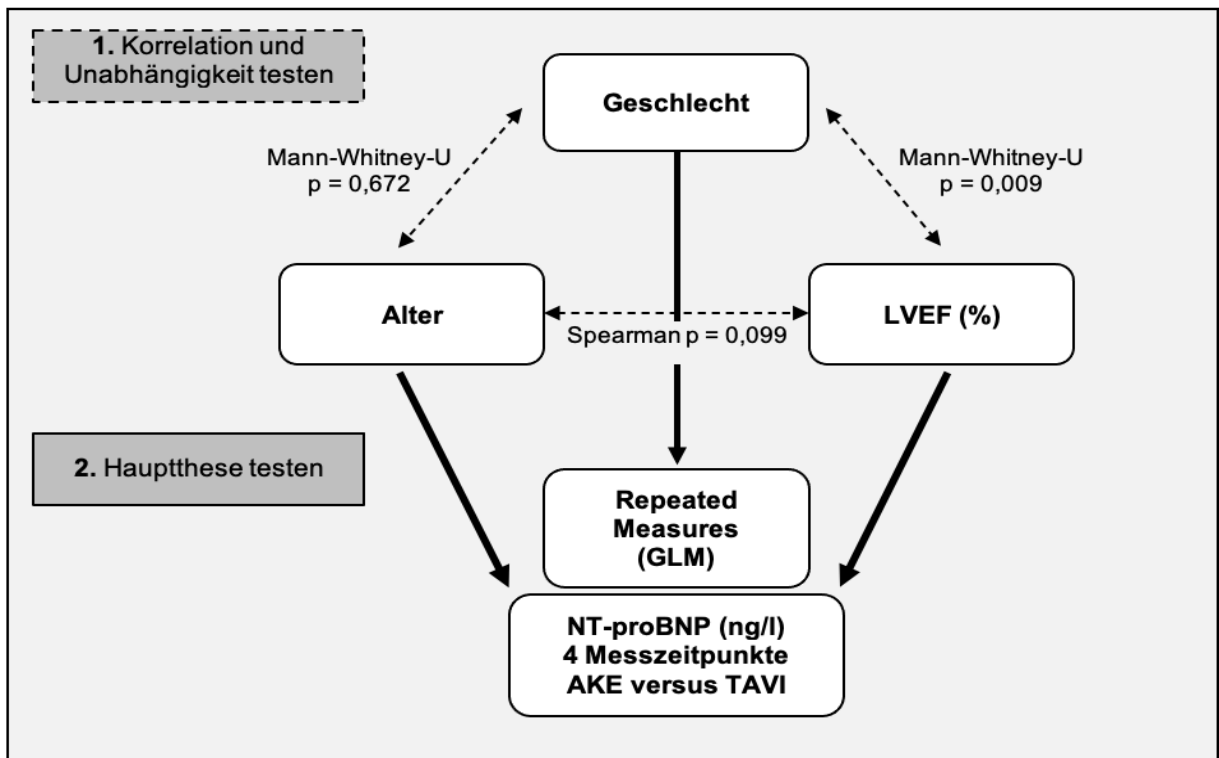


Abbildung 5: Skizze zur Vorgehensweise der statistischen Auswertung des NT-proBNP im GLM

Ejektionsfraktion (%) wurde darüber hinaus in beiden Interventionsgruppen auf Normalverteilung getestet. Darauf aufbauend wurde im zweiten Schritt analysiert, ob die extrahierten Variablen „Alter“ sowie „Geschlecht“ den NT-proBNP-Wert unterschiedlich beeinflussen. Beim Mann-Whitney-U Test wurde „Geschlecht“ als Gruppierungsvariable verwendet und jeweils LVEF (%) und Alter (Jahre) als metrische Testvariable. Mit einer asymptotischen Signifikanz (2-seitig) von 0,672 für das Alter (Jahre) und 0,009 für die LVEF (%) zeigte der Mann-Whitney-U-Test, dass die Variablen Geschlecht und Alter jeweils gleichmäßig in der gesamten Stichprobe verteilt sind, jedoch die Höhe der LVEF (%) eine Abhängigkeit zum Geschlecht aufweist. Die Männer hatten mit einem mittleren Rang von 52,76 % eine signifikant schlechtere LVEF (%) als die Frauen mit 69,74 % ($p < 0,050$). Als darauffolgender Schritt folgte die Analyse der Korrelation nach Pearson sowie Spearman in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv ($n = 117$) für die Variablen Alter und präoperative Ejektionsfraktion. Die Korrelation nach Pearson zwischen Alter und präoperativer LVEF betrug 0,146, der Korrelationskoeffizient nach Spearman 0,099 ($p = 0,288$). Alter und präoperativ ermittelte Ejektionsfraktion (%) waren somit nicht signifikant miteinander korreliert. Der Mann-Whitney-U Test zeigte jedoch, dass die Ejektionsfraktion (%) nicht gleichmäßig zwischen beiden Geschlechtern verteilt ist ($p = 0,009$).

Dies wurde mit einem Korrelationskoeffizienten zwischen Geschlecht und präoperativer Ejektionsfraktion von 0,243 ($p = 0,008$) bestätigt. Da die Ejektionsfraktion (%) als mögliche Kovariate somit die Bedingung der Unabhängigkeit vom Gruppenfaktor (Geschlecht, OP-Verfahren) nicht erfüllte, wurde sie in die folgende Analyse des NT-proBNP-Werts nicht inkludiert. Eine bestehende wechselseitige Korrelation zwischen der Ejektionsfraktion (%) und dem NT-proBNP Wert (ng/l) wurde jedoch zu jedem Messzeitpunkt bestätigt (Tab. 11), sodass dementsprechend auf die genaue Bedeutung der Ejektions-fraktion (%) in der Analyse der Echokardiographischen Parameter näher eingegangen wird.

Tabelle 11: Korrelationen zwischen Ejektionsfraktion und NT-proBNP zu den vier Messzeitpunkten

NT-proBNP	LVEF (%) präoperativ	LVEF (%) postoperativ	LVEF (%) ½ Jahr postoperativ	LVEF (%) 1 Jahr
präoperativ	rho: -.391 p = 0,000			
postoperativ		rho: -.244 p = 0,013		
½ Jahr			rho: -.325 p = 0,002	
1 Jahr				rho: -.252 p = 0,021

Die Varianzhomogenität als Voraussetzung für das GLM wurde mit dem Levene-Test überprüft. Ihm zufolge konnte für die folgende GLM-Analyse eine Gleichheit der Varianzen für den Gruppenfaktor „OP-Verfahren“ angenommen werden. Der Test zeigte keine Signifikanz für die vier Messzeitpunkte (präoperativ NT-proBNP $p = 0,744$, postoperativ NT-proBNP = 0,909, 6 Monate postoperativ NT-proBNP = 0,538, 1 Jahr postoperativ NT-proBNP = 0,583), $p > 0,050$. Die Signifikanz basierte auf dem Median. Der Levene-Test zeigte bezüglich des Gruppenfaktors „Geschlecht“ ebenfalls keine Signifikanzen (präoperativ NT-proBNP $p = 0,312$, postoperativ NT-proBNP = 0,570, 6 Monate postoperativ NT-proBNP = 0,825, 1 Jahr postoperativ NT-proBNP = 0,048), $p > 0,050$. Die Signifikanz basierte auf dem Median. Es folgt der Mauchly-Test auf Sphärizität, welcher sich bei beiden Gruppenfaktoren (OP-Verfahren und Geschlecht) als höchst signifikant herausstellte ($p < 0,010$), d. h. die Voraussetzung der Sphärizität war nicht gegeben. Daher wurden die folgenden Ergebnisse der GLM-Analyse mit der Greenhouse-Geisser Prozedur korrigiert. Im Anschluss wurden für jeweils das OP-Verfahren sowie das Geschlecht post-hoc-Tests (LSD) als Signifikanztests durchgeführt, um zu ermitteln, ob sich die Mittelwerte signifikant voneinander unterscheiden.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,050$ festgelegt. Bei Unterschreitung dieses Wertes wurde eine Ablehnung der Gleichheit der Mittelwerte angenommen.

2.7.3 Echokardiographische Parameter

Für die Auswertung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) wurde ebenfalls ein General Linear Model angewandt. Für die Variablen Pmax, Pmean und AVmax wurden multiple t-Tests für unabhängige sowie verbundene Stichproben durchgeführt. Von einem geschlechtsspezifischen Vergleich bezüglich Druckgradienten und Flussgeschwindigkeit wurde abgesehen.

2.7.4 LVEF (%)

Es sollte analysiert werden, ob sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion innerhalb der vier verschiedenen Messzeitpunkte signifikant über die Zeit verändert, und ob sich diese Veränderung in den beiden OP-Gruppen und Geschlechtsgruppen signifikant unterschiedlich verhält. Für die Analyse wurde ebenfalls ein Allgemein Lineares Modell (General Linear Model, GLM) erstellt. Im Anschluss wurden multiple t-Tests durchgeführt, um die genauen Signifikanzen der Unterschiede der postoperativen Erholung hinsichtlich Operationsverfahren sowie Geschlecht darzustellen. Das GLM wurde im gleichen Modell strukturiert wie zuvor bei Auswertung des sechsminütigen Gehtests sowie des NT-proBNP-Wertes geschehen. Zusätzlich wurde das Alter als metrische Kovariate mit in das Modell genommen. Trotz eines signifikanten Ergebnisses im Kolmogorow-Smirnow-Test, bedingt durch einzelne Ausreißer-Werte in der AKE-Gruppe, wurde in den folgenden Schritten der Analyse somit die Normalverteilung der Variable „LVEF“ in beiden Interventionsgruppen angenommen, basierend auf der deskriptiven Statistik. Dementsprechend wurde für den geschlechtsspezifischen sowie für den operationsspezifischen Vergleich der t-Test für unabhängige sowie verbundene Stichproben verwandt. Der Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen ergab lediglich für die Halbjahresuntersuchung einen nicht-signifikanten Wert ($p = 0,352$), sodass für die anderen Messzeitpunkte (präoperativ, postoperativ sowie 1 Jahr postoperativ) keine Gleichheit der Varianzen angenommen werden konnte. Der Mauchly-Test war höchst signifikant ($p < 0,0001$), sodass die folgenden Analysen unter Greenhouse-Geisser Prozedur korrigiert wurden. Auch hier wurden post-hoc-Tests (LSD) als Signifikanztests im Anschluss für jeweils das OP-Verfahren sowie das Geschlecht durchgeführt, um zu ermitteln, ob sich die Mittelwerte signifikant voneinander unterscheiden. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,050$ festgelegt. Bei Unterschreitung dieses Wertes wurde eine Ablehnung der Gleichheit der Mittelwerte angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Resultate

3.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter aller Patienten lag zum Zeitpunkt des Untersuchungseinschlusses bei $74,1 \pm 4,48$ Jahren. Der jüngste war 62 Jahre alt, der älteste Patient 80 Jahre. Der Median lag bei 75,0 Jahre. Es gab deutlich mehr Patienten, welche über 70 Jahre alt waren, als solche die unter 70 Jahren waren (Abb. 6). Es waren nur 6 Patienten aus der TAVI-Gruppe (11,8 %), und 17 Patienten aus der AKE-Gruppe (25,8 %) unter 70 Jahre alt. Der Großteil der Patienten (80,3 %) war 70 Jahre alt und älter. Das Durchschnittsalter lag in der TAVI-Gruppe bei 75,4 Jahren mit einem Median von 77,0. Das Durchschnittsalter in der AKE-Gruppe betrug 73,0 Jahre; der Median lag bei 74,0.

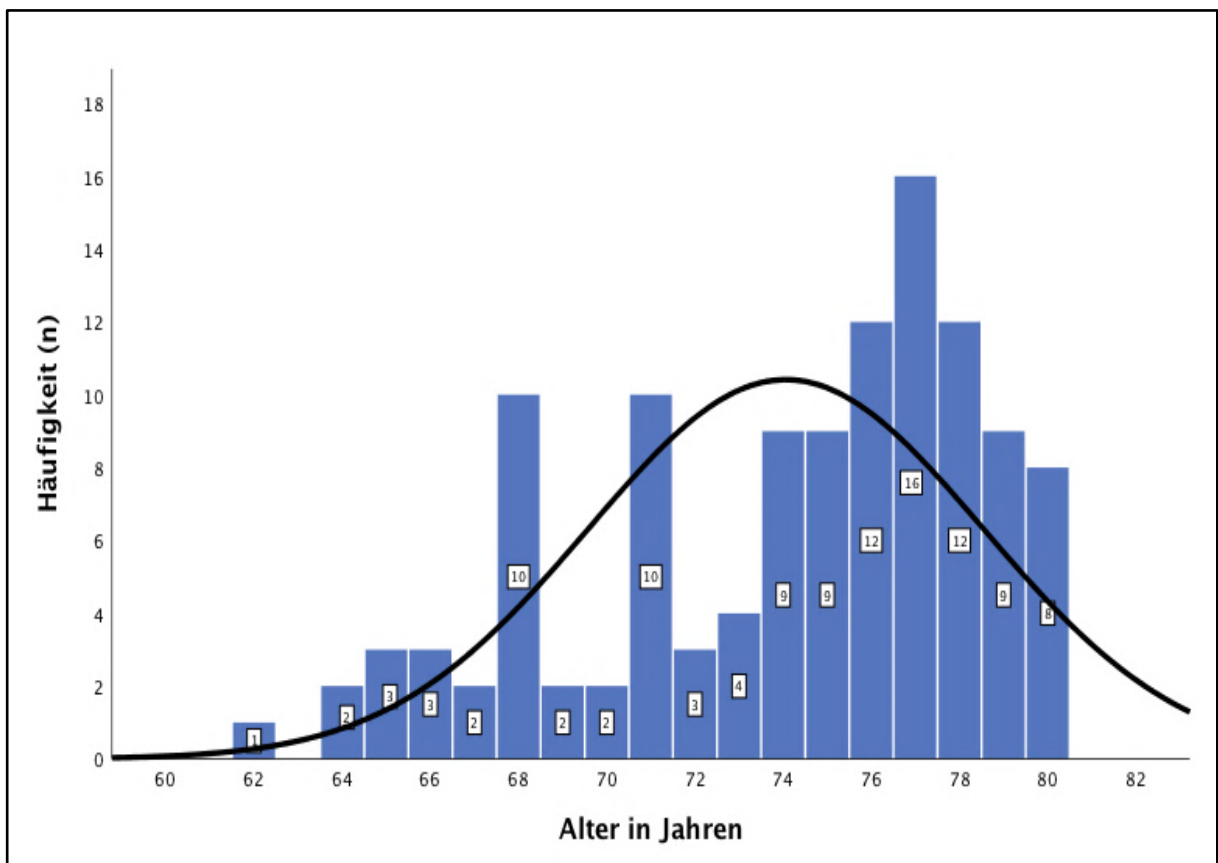


Abbildung 6: Altersverteilung innerhalb der gesamten Patientenkohorte (n = 117)

Von den TAVI-Patienten befanden sich 72,5 % in einem Alter von 75-80 Jahren, während nur 11,8 % unter 70 Jahre alt waren (Abb. 7). Der Anteil der TAVI-Patienten steigt mit dem Alter deutlich an, und überstieg in der Altersklasse 75-80 Jahre den Anteil der AKE-Patienten. Bezüglich des Alters unterschieden sich die AKE- und TAVI-Gruppe signifikant voneinander ($p = 0,002$), Tab. 13.

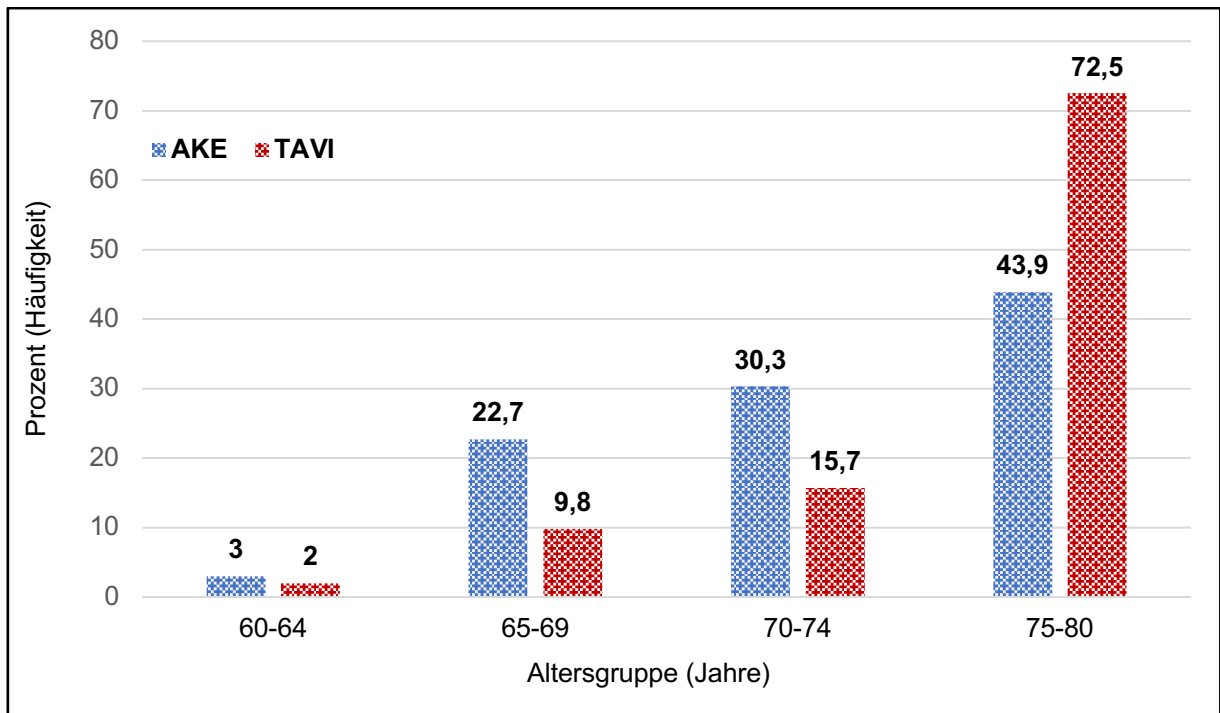


Abbildung 7: Altersverteilung in den Patientengruppen AKE (n = 66) und TAVI (n = 51)

3.1.2 Geschlecht

In der gesamten Patientenkohorte (n = 117) betrug der Anteil der Frauen 36,8 % (n = 43). Der Anteil der Männer lag dementsprechend bei 63,2 % (n = 74). In der AKE-Gruppe befanden sich zu einem Anteil von 34,8 % weibliche Probanden und in der TAVI-Gruppe waren es 39,2 % (p = 0,627).

3.1.3 STS-Score (%)

In der gesamten Patientenkohorte (n = 117) lag der durchschnittliche STS-Score (%) bei $3,36 \pm 1,14$ %. Der Median lag bei 3,25 %. Der höchste Wert lag bei 6,85 %, der niedrigste bei 2,00 %. Insgesamt hatten aber deutlich mehr Patienten einen STS-Score-Wert, welcher in der unteren Hälfte des eingegrenzten Bereichs lag (Abb. 8).

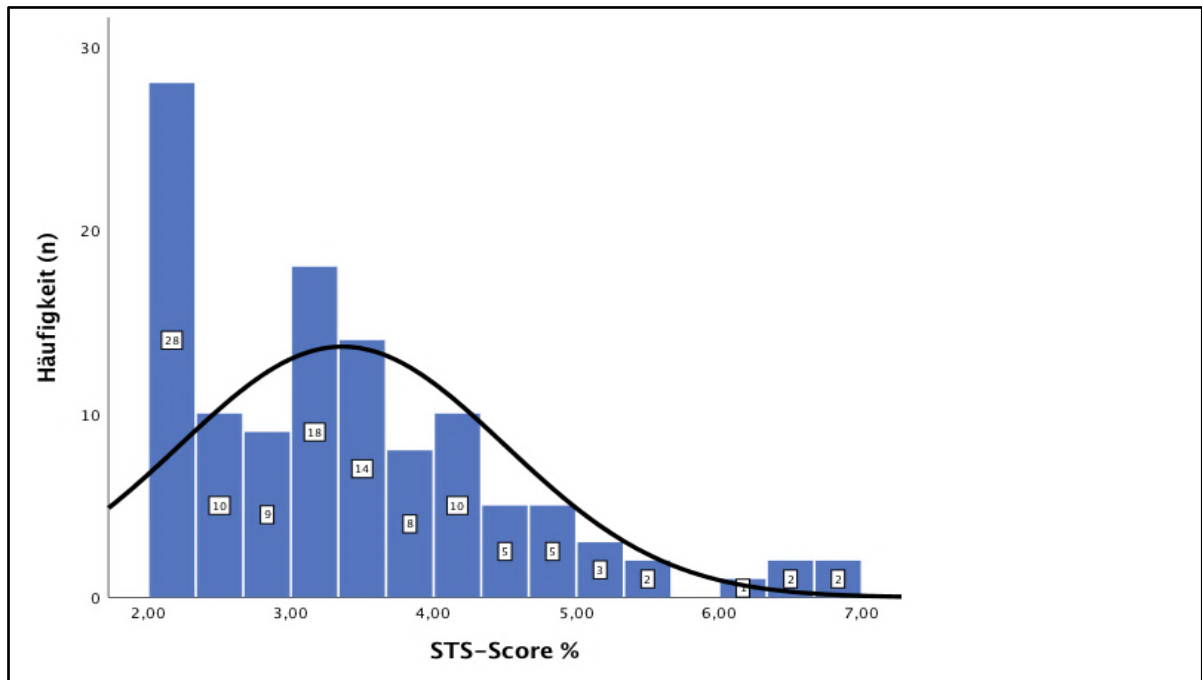


Abbildung 8: Verteilung des STS-Score (%) in der gesamten Patientenkohorte (n = 117)

In der Gruppe der AKE-Patienten lag der durchschnittliche STS-Score bei $3,01 \pm 0,89 \%$, der Median betrug $3,01 \%$. Die TAVI-Kohorte hatte einen durchschnittlichen STS-Score von $3,81 \pm 1,27 \%$. Der Median lag in dieser Gruppe bei $3,58 \%$. Einen Risiko-Score (%) von 2-4 % wiesen 83,3 % aller AKE-Patienten auf, während dies nur für 62,8 % aller TAVI-Patienten zutraf. Auf der anderen Seite hatten 37,2 % aller TAVI-Patienten und lediglich 16,7 % aller AKE-Patienten einen Risiko-Score (%) von 4-7 % (Abb. 9). AKE- und TAVI-Gruppe unterschieden sich dementsprechend signifikant bezüglich des STS-Scores (%) bei Studieneinschluss ($p < 0,001$; Tab. 13).

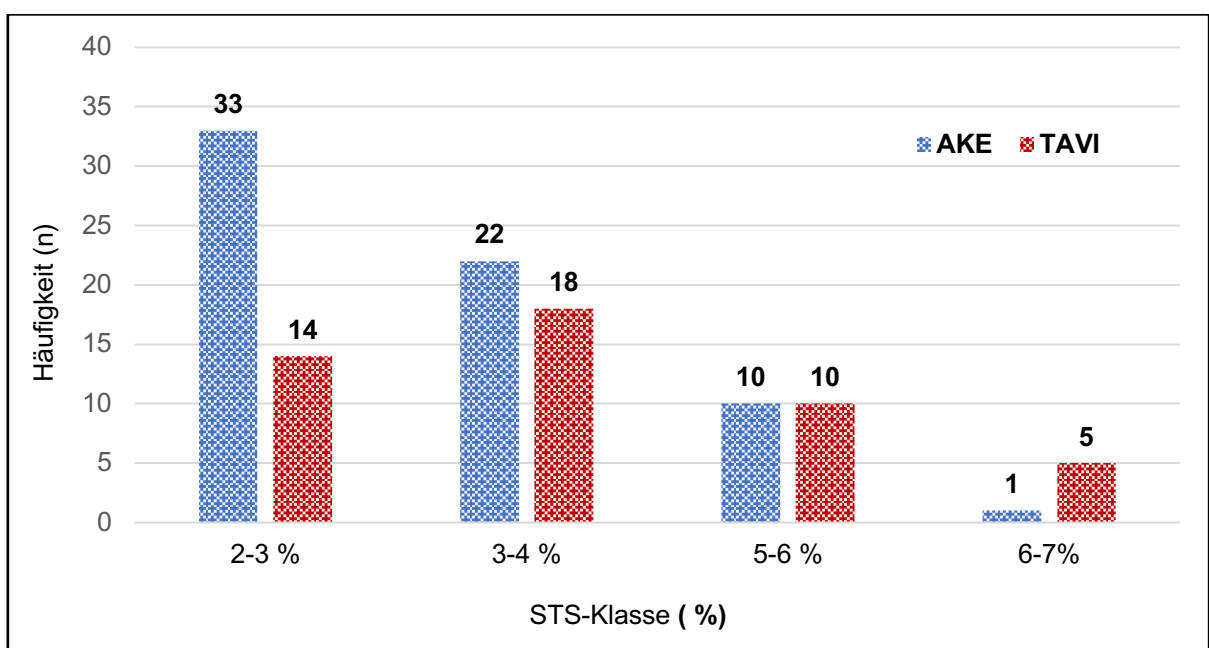


Abbildung 9: Verteilung von AKE- und TAVI-Patienten hinsichtlich des STS-Score (n = 117)

3.1.4 OP-Indikation, Verfahren und Zugangsweg

13 von 117 Patienten (4 TAVI; 9 AKE) erhielten eine neue Aortenklappe aufgrund einer hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz, während 104 Patienten (89,9 %) eine neue Aortenklappe infolge einer hochgradigen Aortenklappenstenose erhielten. Innerhalb des chirurgischen AKE gab es 5 Perceval-Prozeduren (4,3 %) und eine Aortenklappenrekonstruktion (AKR) (0,9 %). Perceval sowie AKR wurden in der Auswertung zum chirurgischen AKE gezählt.

Tabelle 12: Übersicht der Eingriffe der Untersuchungsstichprobe (n = 117)

Art des Eingriffs	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Isolierter Eingriff an der Aortenklappe	85	72,6
▪ Isoliert TAVI	▪ 47	
▪ Isoliert AKE	▪ 38	
AKE + Bypass	18	15,4
AKE + MKR/MKE	1	0,9
AKE + MKE + TKR	1	0,9
AKE + transanuläre Erweiterungsplastik	1	0,9
AKE + Eingriff Aorta Ascendens (Ersatz, Raffung, Aortenwurzel)	7	5,9
TAVI + MitraClip	2	1,7
TAVI + MitraClip + TEVAR	1	0,9
TAVI + Implantation Schrittmacher	1	0,9
Gesamt	117	100,0

Es wurden insgesamt 85 isolierte Eingriffe an der Aortenklappe vorgenommen (47 TAVI; 38 AKE). Der häufigste simultane Eingriff war der Aortenklappenersatz mit einer Bypassoperation (15,4 % aller Patienten). Ein Eingriff an der Aorta wurde bei 7 der AKE-Patienten simultan durchgeführt. Zwei der TAVI-Patienten erhielten simultan einen MitraClip. In Tabelle 14 sind die simultanen Eingriffe der Patientenkohorte aufgeführt. Weiterhin erhielten 74,5 % der TAVI-Patienten die neue Aortenklappe auf transfemoralem Zugangsweg, 15,7 % transapikal sowie 9,8 % mittels transaxillären Zugangs.

3.1.5 Mortalität

Innerhalb des gesamten Zeitraums der Studie von einem Jahr sind 18 Patienten (15,4 %) verstorben. Dazu gehören 7 Patienten (5,98 %) aus der AKE-Gruppe und 11 Patienten (9,40%) aus der TAVI-Gruppe, sodass die AKE-Gruppe eine Mortalitätsrate von 10,60 % nach 1 Jahr aufweist und die TAVI-Kohorte eine solche von 21,56 %. 7 von 18 (38,89 %) Patienten

sind während des postoperativen Aufenthalts verstorben. Davon gehörten 5 Patienten der AKE-Gruppe an, von denen 3 Patienten während des Eingriffs eine simultane Bypassoperation erhalten haben. 2 der verstorbenen AKE-Patienten erhielten postoperativ eine ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung), bei 3 von den fünf verstorbenen AKE-Patienten war eine Re-Thorakotomie notwendig. Der erste, der fünf verstorbenen AKE-Patienten, ist postoperativ an Herzrhythmusstörungen bis hin zur elektromechanischen Entkopplung und folgenden zerebralen Insult verstorben. Bei dem zweiten AKE-Patienten verlief die ECMO-Explantation frustant, er verstarb an einem Rechtsherzversagen. Bei dem dritten AKE-Patienten bestand die Todesursache ebenfalls in einer Rechtsherzinsuffizienz sowie respiratorischer Globalinsuffizienz bei schwerer Pneumonie. Bei dem vierten AKE-Patienten war die Todesursache multifaktoriell bedingt durch eine notwendige Rethorakotomie bei Blutung aus der Aorta und akuten kardialen Versagen. Der letzte AKE-Patient verstarb im Zuge einer Resternotomie bei Blutung im Bereich der Aortenwurzel und fehlender Funktion des rechten Ventrikels. Hinsichtlich der während des stationären Aufenthaltes verstorbenen TAVI-Patienten handelte es sich bei dem ersten Patienten um eine hypoxisch getriggerte Asystolie bei therapierefraktärem ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) bei Pneumonie als Todesursache. Bei dem zweiten TAVI-Patienten war der Tod bedingt durch sekundäre Sepsis bei Gallenblasenperforation mit konsekutivem Multiorganversagen. 8 Patienten sind nach einem halben Jahr des Follow-Up verstorben, davon gehörten 7 Patienten der TAVI-Gruppe an und 1 Patient der AKE-Gruppe. Zum Zeitpunkt nach 1 Jahr postoperativ waren weitere 3 Patienten gestorben, 2 davon gehörten der TAVI-Gruppe an, 1 Patient der AKE-Gruppe. Der Tod der Studienpatienten wurde im telefonischen Follow-Up mit den Angehörigen festgestellt und dokumentiert. Bei 1 TAVI-Patienten war der Tod durch Progression einer malignen Erkrankung bedingt, bei allen anderen Patienten wurde im Follow-Up auf akute Kreislaufinsuffizienz durch mutmaßliches Herzversagen verwiesen. Ob es sich bei der Todesursache um einen plötzlichen Herztod gehandelt hat, oder der Tod Folge kardialer Dekompensation im Rahmen einer progredienten Herzinsuffizienz ist, konnte im telefonischen Follow-Up nicht eindeutig festgestellt werden. Bezüglich des Alters ($p = 0,692$) und STS-Scores ($p = 0,251$) gab es präoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Zahl der Überlebenden und der Anzahl der insgesamt verstorbenen Patienten. Auch hinsichtlich der körperlichen (NT-proBNP $p = 0,246$, 6MWT-Gehstrecke in Metern $p = 0,056$, LVEF $p = 0,699$) sowie der mentalen (körperliche Lebensqualität $p = 0,061$ psychische Lebensqualität $p = 0,282$, Angst $p = 0,440$, Depressivität $p = 0,834$, EQ-Index $p = 0,225$) Parameter gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Überlebende versus Verstorbene. Einzig bei der EQ-VAS schätzte die Gruppe der überlebenden Patienten ihren subjektiven Gesundheitszustand präoperativ signifikant besser ein als die der verstorbenen Patienten (62,24 vs. 52,11; $p = 0,023$).

3.1.6 Weitere Patientencharakteristika

Die beiden Patientenkohorten unterschieden sich zu Beginn der Studie signifikant bezüglich ihrer koronaren Herzerkrankung. Die TAVI-Patienten (37,3 %) hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses deutlich häufiger eine perkutane Koronarintervention (PCI) erhalten als die AKE-Patienten (19,7 %), $p = 0,035$. Ein TAVI-Patient erhielt während des stationären Aufenthalts eine PCI vor der TAVI. Ein weiterer TAVI-Patient erhielt eine PCI vier Tage später nach der TAVI. Außerdem war bei 15,7 % der TAVI-Patienten bei Aufnahme in die Studie schon eine Bypass-Operation erfolgt, während dies nur bei 1,5% der AKE-Patienten der Fall war ($p = 0,004$), Tab. 13. Bezüglich der präoperativen Nierenfunktion (gemessen am präoperativen Kreatinin-Wert in mg/dl ($p = 0,312$)), Stadium der Niereninsuffizienz ($p = 0,250$) sowie der Notwendigkeit einer Dialyse ($p = 0,869$) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten. Eine Niereninsuffizienz war definiert ab einem Kreatinin-Wert $> 1,6$ mg/dl. Auch hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionsgruppen. Die Patienten der TAVI-Kohorte hatten signifikant häufiger eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) als die AKE-Patienten ($p = 0,007$). Bezüglich der NYHA-Stadien (New York Heart Association) gab es präoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen ihnen ($p = 0,315$). In Bezug auf die präoperativen Daten der Echokardiographie unterschieden sich die Patientenkohorten signifikant hinsichtlich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Patienten der TAVI-Kohorte hatten präoperativ eine LVEF von $48,6 \pm 15,43$ %, während die AKE-Patienten eine LVEF von $55,9 \pm 10,21$ % aufwiesen ($p = 0,003$). In Anbetracht der operativen Daten unterschieden sich die beiden Patientenkohorten zudem signifikant bezüglich der Voroperationen am Herzen und/oder thorakalen Aorta (Tab. 13). Voroperationen am Herzen beinhalteten vorangegangene perkutane Koronare Interventionen, arterielle oder venöse Bypässe, Klappenersatz oder -rekonstruktion sowie Ersatz oder Raffung der Aorta Ascendens. 41,1 % der TAVI-Patienten wurden somit vor dem Ersatz der Aortenklappe schon mindestens einmal am Herzen und/oder der Aorta operiert, davon wurde in 19 Fällen eine PCI durchgeführt und in 8 Fällen eine (zusätzliche) Bypass-Operation. Zwei der TAVI-Patienten (3,9 %) hatten in der Vergangenheit schon einen Aortenklappenersatz erhalten und bekamen somit eine Valve-in-Valve Prozedur mit der CoreValve Evolut® Prothese von Medtronic. Bei den AKE-Patienten waren Voroperationen am Herzen und/oder Aorta zu 13,6 % vertreten ($p < 0,010$), davon in 13 Fällen eine PCI, ein Bypass und ein Aortenklappenersatz in der Vergangenheit. Hinsichtlich der Dauer der Operation gibt es einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$), da sich TAVI-Prozedur sowie der chirurgische AKE grundsätzlich anders gestalten und die TAVI-Operation deutlich kürzer abläuft.

Tabelle 13: Eigenschaften der Untersuchungsstichprobe (n = 117)

	TAVI (n = 51)	AKE (n = 66)	p - Wert
Allgemein			
Weibliches Geschlecht n (%)	20 (39,2%)	23 (34,8%)	0,627
Alter (Jahre)	75,4 ± 4,1	73,0 ± 4,5	0,002
Gewicht (kg)	80,2 ± 15,5	78,7 ± 15,6	0,880
STS-Score (%)	3,81 ± 1,27	3,01 ± 0,9	< 0,001
EuroSCORE II (%)	6,34 ± 5,1	3,4 ± 2,8	< 0,001
Koronararterien			
KHK n (%)	31 (60,8%)	30 (45,5%)	0,499
Z.n. PCI n (%)	19 (37,3%)	13 (19,7%)	0,035
Z.n. CABG n (%)	8 (15,7%)	1 (1,5%)	0,004
Niere			
Kreatinin-Wert (mg/dl)	1,36 ± 0,93	1,19 ± 0,71	0,132
Niereninsuffizienz (mg/dl)	12 (23,5%)	10 (15,1%)	0,250
Dialyse n (%)	2 (3,9%)	3 (4,5%)	0,869
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m ²)	16 (31,3%)	19 (28,7%)	0,762
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 4,76	26,9 ± 4,87	0,573
Arterielle Hypertonie	42 (82,4%)	54 (81,8%)	0,940
Diabetes Mellitus Typ II	17 (33,3%)	16 (24,2%)	0,279
Dyslipoproteinämie	30 (58,8%)	34 (51,5%)	0,431
Nikotinabusus	12 (23,5%)	20 (30,3%)	0,415
Systemerkrankungen			
pAVK n (%)	9 (17,6%)	2 (3,0%)	0,007
COPD n (%)	7 (13,7%)	9 (13,6%)	0,989
Vorhofflimmern n (%)	28 (54,9%)	30 (45,5%)	0,311
NYHA Klasse			
NYHA I	2 (3,9%)	2 (3,0%)	0,315
NYHA II	10 (19,6%)	22 (33,3%)	
NYHA III	33 (64,7%)	38 (57,6%)	
NYHA IV	6 (11,8%)	4 (6,1%)	
Insgesamt			
Echokardiographie			
Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) (cm ²)	0,78 ± 0,28	0,94 ± 0,49	0,051
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	35,76 ± 18,72	39,92 ± 14,84	0,735
Maximaler Druckgradient (mmHg)	59,1 ± 29,16	58,12 ± 24,45	0,963

	TAVI (n = 51)	AKE (n = 66)	p - Wert
Maximale Flussgeschwindigkeit (m/s)	3,71 ± 1,03	3,71 ± 0,84	0,996
Ejektionsfraktion Linker Ventrikel (%)	48,65 ± 15,43	55,94 ± 10,21	0,003
Mitralklappeninsuffizienz n (%)	47 (92,2%)	54 (81,8%)	0,108
- mittel- bis hochgradig	11 (21,6%)	6 (9,1%)	0,069
Aortenklappeninsuffizienz n (%)	33 (64,7%)	45 (68,2%)	0,694
- mittel- bis hochgradig	13 (19,7%)	11, (21,5%)	0,495
Operative Daten			
Voroperationen am Herzen und/oder Aorta n (%)	19 (37,3%)	7 (10,6%)	< 0,001
OP-Dauer (min)	150,04 ± 73,3	287,3 ± 89,89	< 0,001
Stationärer Aufenthalt insgesamt (Tage)	9,8 ± 12,5	9,59 ± 11,6	0,965
ITS Aufenthalt (Tage)	3,4 ± 8,1	3,2 ± 4,2	0,851

3.2 Physische Erholung

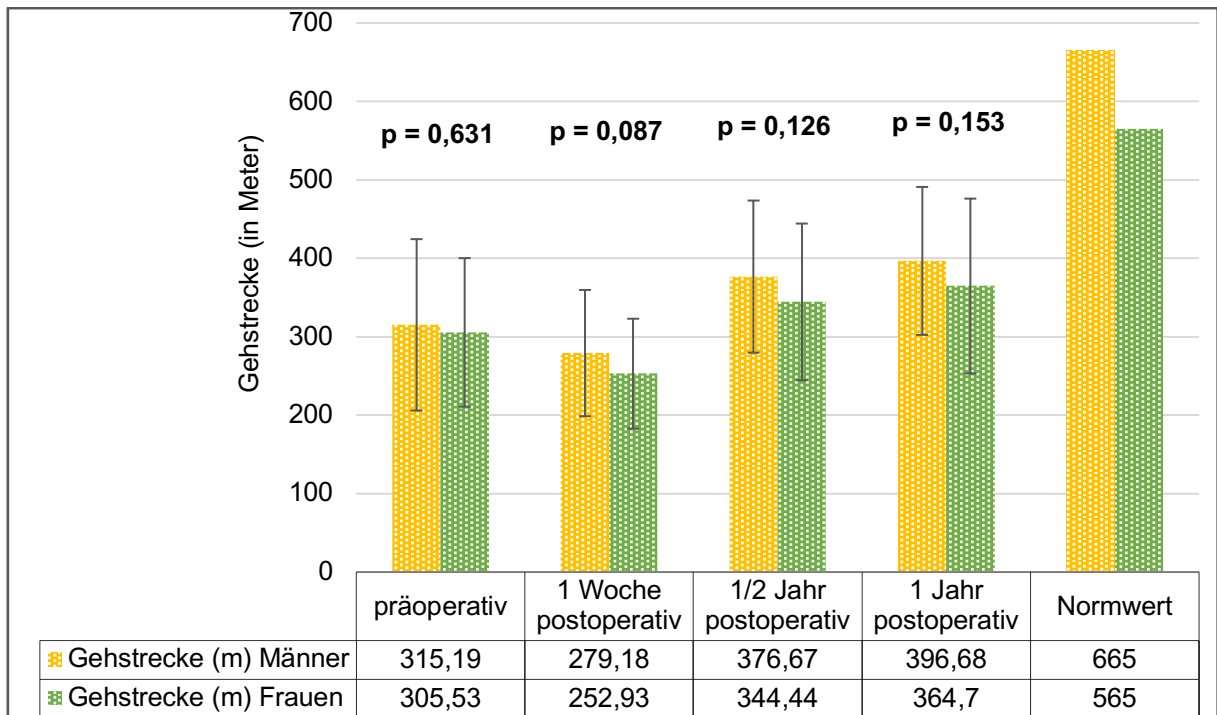
Im Folgenden werden die physischen Parameter der Erholung betrachtet und diesbezüglich ein geschlechtsspezifischer sowie operationsspezifischer Vergleich durchgeführt.

3.2.1 6-Minuten-Gehtest

Präoperativ wurde der 6MWT von 9 Patienten während der Durchführung abgebrochen. Eine pAVK war bei zwei Patienten der Abbruchgrund, beide gehörten der TAVI-Gruppe an. Der Abbruchgrund der weiteren 7 Patienten war jeweils Dyspnoe. 1 Jahr postoperativ musste insgesamt nur 1 Patient aus der TAVI-Kohorte den 6MWT abbrechen. Grund hierfür war ein Sturz wenige Wochen vorher. Die während der Durchführung abgebrochenen Gehstests wurden in die Analyse der Gehstreckendifferenz Männer vs. Frauen sowie AKE vs. TAVI inkludiert.

3.2.1.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Männer zeigten zum frühen postoperativen Messzeitpunkt im Vergleich zur präoperativen Messung der Gehstrecke eine signifikant kürzere Gehstrecke (- 36,01 Meter; 95 % CI: 18,10 – 63,21; - 11,42 %; p = 0,001). Diese Differenz war bei den Frauen noch stärker ausgeprägt (- 52,6 Meter; 95 % CI: 30,54 – 77,65; - 17,22 %; p < 0,001). Die Verbesserungen der Gehstrecke waren im Folgenden zu jedem Messzeitpunktvergleich bei beiden Geschlechtern signifikant.



**Abbildung 10: Geschlechtsspezifische Unterschiede im Sechs-Minuten-Gehtest
Männer (n = 74) vs. Frauen (n = 43)**

Bei den Männern kam es zwischen dem postoperativen Messzeitpunkt und der Halbjahresuntersuchung (+ 97,49 Meter; 95 % CI: 62,88 – 115,87; + 36,18 %; $p < 0,001$) sowie zur 1-Jahres-Untersuchung (+ 117,5 ± 87,41 Meter; + 42,01 %; $p < 0,001$) zu signifikant längeren Gehstrecken. Auch die gemessene Differenz zwischen der Halbjahresuntersuchung und der 1-Jahres-Untersuchung war signifikant (+ 20,01 Meter; 95 % CI: 3,523 – 34,96; $p = 0,017$). Insgesamt war bei den männlichen Probanden eine Verlängerung der Gehstrecke zwischen präoperativem Zustand und 1-Jahres Follow-Up von 81,49 Metern festzustellen (95 % CI: 38,83 – 86,09; + 25,85 %; $p < 0,001$). Bei den Frauen kam zwischen dem postoperativen Messzeitpunkt und der Halbjahresuntersuchung (+ 91,51 ± 77,28 Meter; + 34,92 %; $p < 0,001$) sowie zur 1-Jahres-Untersuchung (+ 111,77 ± 89,82 Meter; + 44,19 %; $p < 0,001$) zu signifikant längeren Gehstreckendistanzen. Auch die gemessene Differenz zwischen der Halbjahresuntersuchung und der 1-Jahres-Untersuchung war noch signifikant (+ 20,26 Meter; 95 % CI: 0,267 – 30,95; $p = 0,046$). Insgesamt war eine Verlängerung der Gehstrecke zwischen präoperativem Zustand und des 1-Jahres Follow-Up von 59,17 Metern zu verzeichnen (95 % CI: 20,64 – 67,66; + 19,37 %; $p < 0,001$). Die Differenz der Gehstrecke zwischen Männern und Frauen war nicht signifikant unterschiedlich und betrug präoperativ 9,6 Meter ($p = 0,631$), postoperativ 26,25 Meter ($p = 0,087$), ½ Jahr postoperativ 32,22 Meter ($p = 0,126$) und 1 Jahr postoperativ 31,98 Meter ($p = 0,153$). Innerhalb der TAVI-Gruppe (TAVI) ergab sich bei den Männern zu jedem Messzeitpunkt ebenfalls keine signifikant längere Gehstrecke im Vergleich zu den Frauen (präoperativ $p = 0,679$, eine Woche postoperativ $p =$

0,335, ein halbes Jahr postoperativ $p = 0,250$, ein Jahr postoperativ $p = 0,099$). Des Weiteren war bei beiden Geschlechtern die 6MWT-Strecke signifikant kürzer als der Normwert ($p < 0,001$). Innerhalb der AKE-Gruppe ergab sich bei den Männern zu jedem Messzeitpunkt keine signifikant längere Gehstrecke im Vergleich zu den Frauen (präoperativ $p = 0,969$, 1 Woche postoperativ $p = 0,193$, ½ Jahr postoperativ $p = 0,412$, ein Jahr postoperativ $p = 0,625$). Auch hier war bei beiden Geschlechtern die Strecke des 6-Minuten-Gehtestes signifikant niedriger als der errechnete Normwert ($p < 0,001$).

3.2.1.2 Operationsspezifische Unterschiede

Innerhalb der AKE-Gruppe ergab sich von präoperativ bis zur ersten Woche postoperativ eine signifikante Verschlechterung der Gehstrecke (- 69,45 Meter; 95 % CI: 55,05 – 97,70; $p < 0,001$). Dahingegen gab es in der TAVI-Gruppe nur eine leichte Verschlechterung der Gehstrecke, die nicht signifikant war (- 6,91 Meter; 95 % CI: 13,09 – 30,88; $p = 0,420$). Wiederum ergab sich in beiden Gruppen jeweils eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke von der 1. Woche postoperativ bis zum Halbjahreszeitpunkt ($p < 0,010$). Die AKE-Gruppe erreichte ein halbes Jahr postoperativ eine signifikant längere Gehstrecke als präoperativ (+ 45,96 Meter, 95 % CI: 18,61 – 52,26; + 13,02 %; $p < 0,001$). Die TAVI-Patienten erzielten in der gleichen Zeitperiode ebenfalls eine signifikante Verbesserung (+ 47,68 Meter; 95 % CI: 1,99 – 65,94; + 18,42 %; $p = 0,002$). Während sich die AKE-Gruppe vom Halbjahreszeitpunkt bis zur 1-Jahres-Untersuchung signifikant steigern konnte (+ 19,33 Meter; 95 % CI: 5,68 – 32,50; + 4,8 %; $p = 0,006$), war die Verbesserung in der TAVI-Gruppe nicht signifikant (+ 21,45 Meter, 95 % CI: 5,29 – 36,58; + 7 %; $p = 0,137$). Insgesamt hat sich die Gehstrecke der AKE-Gruppe (+ 65,29 Meter; 95 % CI: 32,54 – 73,57; + 18,49 %; $p < 0,001$) sowie der TAVI-Gruppe (+ 69,13 Meter; 95 % CI: 28,58 – 91,05; + 26,7 %; $p < 0,001$) vom präoperativen Messzeitpunkt bis 1 Jahr nach der Operation hochsignifikant verbessert. Hinsichtlich eines Unterschieds der Gehstrecke zwischen beiden OP-Kohorten gab es zu jedem einzelnen Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied (Abb. 11).

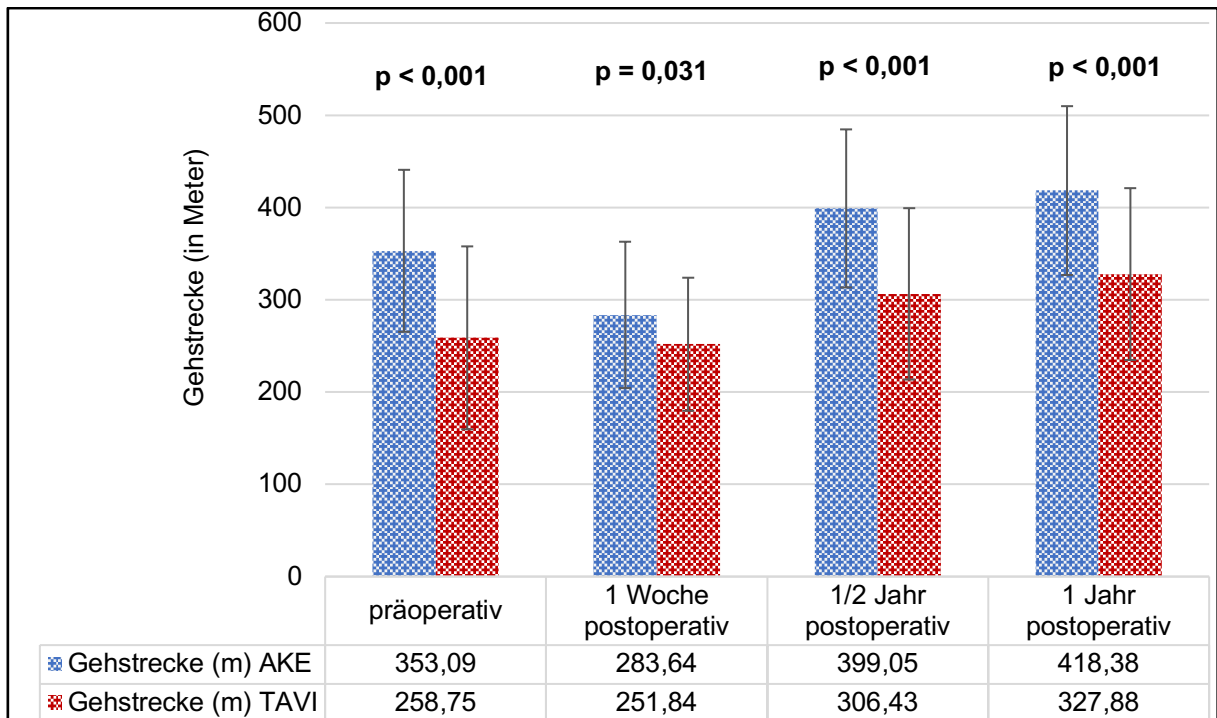


Abbildung 11: Operationsspezifische Unterschiede im 6-Minuten-Gehtest: AKE (n = 66) vs. TAVI (n = 51)

Die Differenz der Gehstrecke zwischen beiden OP-Gruppen betrug präoperativ 94,35 Meter ($p < 0,001$), postoperativ 31,80 Meter ($p < 0,001$), ½ Jahr postoperativ 92,62 Meter ($p < 0,001$) sowie 1 Jahr postoperativ 90,5 Meter ($p < 0,001$). Die AKE-Gruppe hat 1 Jahr nach der Operation einen signifikant besseren Wert der Gehstrecke in Metern erreicht als die TAVI-Gruppe ($418,38 \pm 91,50$ Meter vs. $327,88 \pm 93,13$ Meter, $p < 0,001$). Zu beachten ist jedoch, dass die AKE-Gruppe schon präoperativen Messzeitpunkt ein signifikant besseres Ergebnis der Gehstrecke vorweisen konnte ($353,09 \pm 87,80$ Meter vs. $258,75 \pm 99,15$ Meter; $p < 0,001$).

3.2.1.3 Zeitlicher Verlauf

Die Gehstrecke (Meter) aller analysierten Patienten ($n = 86$) verändert sich über den Zeitraum der vier Messzeitpunkte signifikant ($p < 0,001$). Bei isolierter Betrachtung der Gehstrecke ergab das GLM eine insgesamt mittlere Strecke von präoperativ $332,78 \pm 93,05$ Meter, postoperativ $279,24 \pm 74,75$ Meter, nach 6 Monaten $369,71 \pm 98,09$ Meter sowie $386,50 \pm 101,52$ Meter nach 12 Monaten. Der paarweise Vergleich zwischen den Messzeitpunkten der Gehstrecke aller analysierten Patienten ergab für jeden Vergleich eine signifikante Veränderung der Gehstrecke ($p < 0,001$). Diese Veränderung der Gehstrecke über den Zeitraum war zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich, sondern beide wiesen einen ähnlichen Verlauf auf ($p = 0,683$). Das geschätzte Randmittel bezüglich der Gehstrecke bei den männlichen Probanden betrug $353,882$ Meter (95 % CI: $332,69 - 375,07$)

und bei den weiblichen Probanden 314,1 Meter (95 % CI: 296,28 – 349,98). Die mittlere Differenz zwischen beiden Geschlechtern lag bei 30,41 Meter (95 % CI: 3,45 – 64,96). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Probanden ($p = 0,064$). Die Veränderung der Gehstrecke im 6MWT war über den Zeitverlauf von 1 Jahr somit nicht signifikant verschieden bei Männern und Frauen. Das Geschlecht hatte somit keinen Effekt auf die Veränderung der Gehstrecke. Dagegen hatte das OP-Verfahren einen signifikanten Effekt auf die Veränderung der Gehstrecke über den Zeitverlauf ($p < 0,001$). Die Gehstrecke veränderte sich in den OP-Gruppen jeweils signifikant unterschiedlich über den Zeitraum des Follow-Up ($p < 0,001$). Bei Korrektur nach Greenhouse-Geisser ergab das GLM einen signifikanten Haupteffekt ($p < 0,001$) für die Veränderung der Gehstrecke über die Zeit sowie einen signifikanten Haupteffekt ($p < 0,001$) für die Veränderung der Gehstrecke in Abhängigkeit zum OP-Verfahren. In der AKE-Gruppe betrug das geschätzte Randmittel 367,57 Meter (95 % CI: 348,48 – 386,65), in der TAVI-Gruppe lag der Wert bei 296,86 Meter (95 % CI: 271,44 – 322,28). Die mittlere Differenz betrug zwischen beiden Untersuchungsgruppen 70,71 Meter (95 % CI: 38,92 – 102,49). Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen AKE- und TAVI-Patienten ($p < 0,001$, LSD post-hoc). Die Veränderung der Gehstrecke im 6MWT war über den gesamten Zeitverlauf signifikant verschieden zwischen beiden Operationsgruppen. Der LSD-korrigierte post-hoc Test zeigte, dass sich die Veränderung der Gehstrecke zu jedem Vergleich zweier gewählter Messzeitpunkte von präoperativ bis zum weiteren Follow-Up in beiden Kohorten signifikant voneinander unterschieden hat ($p < 0,001$). Es bestand ein signifikanter Effekt des gewählten OP-Verfahrens (AKE oder TAVI) auf die jeweils zurückgelegte Gehstrecke in Metern (Abb. 12).

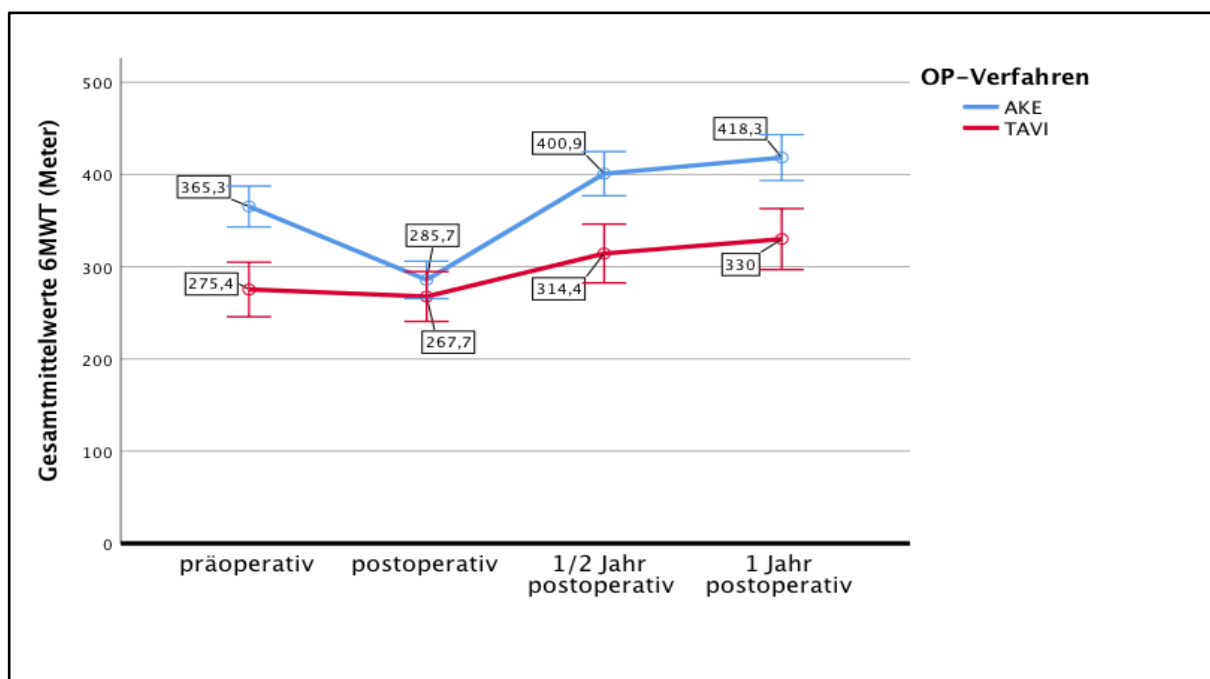


Abbildung 12: Gehstreckendistanz von AKE- und TAVI-Patienten im GLM: AKE (n = 55) vs. TAVI (n = 31)

3.2.2 NT-proBNP

3.2.2.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Bezüglich des NT-proBNP-Werts zeigten die Männer ein halbes Jahr nach der Operation keinen signifikanten Trend zu geringeren Werten im Vergleich zu den Frauen ($p = 0,301$). Außerdem war die Reduktion des NT-proBNP-Werts von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung bei beiden Geschlechtern nicht signifikant (♂ : $p = 0,196$; ♀ : $p = 0,231$). Ebenso war die Reduktion des NT-proBNP-Werts von der präoperativen bis zur 1-Jahres-Untersuchung bei beiden Geschlechtern nicht signifikant (♂ : $p = 0,177$; ♀ : $p = 0,133$). Der Einjahreswert der Männer war signifikant höher als der Normwert (2263,14 ng/l vs. ♂ -Norm: 128 ng/ml, 95 % CI: 1266,06 – 3003,99; $p < 0,001$). Zwischen Einjahreswert der Frauen und dem Normwert zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (1141,55 vs. ♀ -Norm: 280 ng/ml; 95 % CI: 341,15 – 1381,95; $p = 0,002$), Abb. 13. Die NT-proBNP Werte zwischen Männern und Frauen unterschieden sich präoperativ ($p = 0,406$) sowie 1 Woche postoperativ ($p = 0,086$) nicht. 1 Jahr nach Operation war ebenfalls kein signifikanter Unterschied der NT-proBNP-Werte zwischen Männern und Frauen festzustellen ($p = 0,160$), Abb. 13. Der Median des errechneten NT-proBNP-Werts betrug bei den Männern präoperativ 7942,74 ng/l (95 % CI: 561,16 – 15324,33) und 1 Jahr postoperativ 2263,14 ng/l (95 % CI: 1394,29 – 3131,99) (Abb. 12). Bei den Frauen betrug der Median präoperativ 5609,93 ng/l (95 % CI: 394,67 – 10825,19) und ein Jahr postoperativ 666,00 ng/l (95 % CI: 621,146 – 1661,95) (Abb. 13).

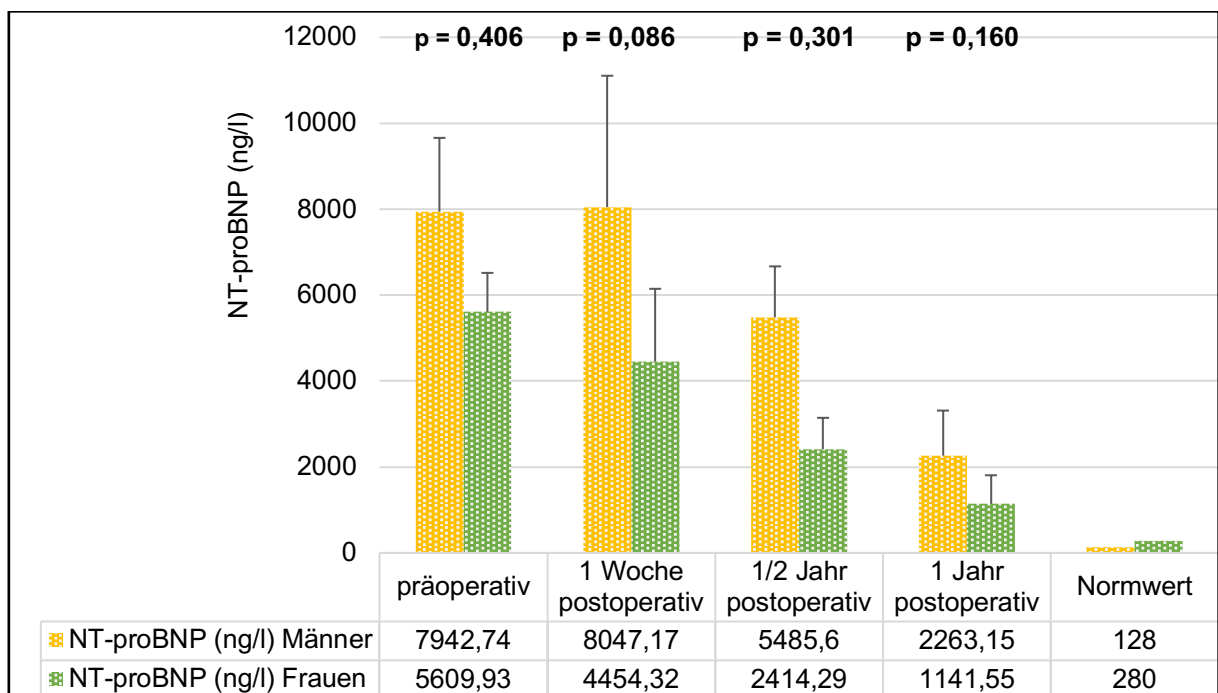


Abbildung 13: Geschlechtsspezifische Unterschiede von NT-proBNP: Männer (n= 74) vs. Frauen (n= 43)

3.2.2.2 Operationsspezifische Unterschiede

In der Gruppe der AKE-Patienten gab es zwischen dem präoperativen und dem postoperativen Messzeitpunkt ($p = 0,988$), der Halbjahresuntersuchung ($p = 0,216$) sowie der 1-Jahres-Untersuchung ($p = 0,148$) keinen signifikanten Unterschied bezüglich des NT-proBNP-Werts. Postoperativ gab es signifikante Unterschiede zwischen dem bei Entlassung erhobenen Wert sowie dem der Halbjahres- und 1-Jahres-Untersuchung ($p < 0,001$). Ebenso signifikant war die Differenz des NT-proBNP-Werts zwischen der Halbjahres- und 1-Jahres-Untersuchung ($p = 0,034$). In der Gruppe der TAVI-Patienten gab es zwischen dem präoperativen und dem postoperativen Messzeitpunkt ($p = 0,373$), der Halbjahresuntersuchung ($p = 0,209$) sowie der 1-Jahres-Untersuchung ($p = 0,068$) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des NT-proBNP-Werts. Auch im Vergleich des bei Entlassung erhobenen NT-proBNP-Werts mit der Halbjahres- und 1-Jahres-Untersuchung ($p = 0,241$; $p = 0,217$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Ebenso nicht signifikant war die Differenz des NT-proBNP-Werts zwischen Halbjahres- und Ganzjahresuntersuchung ($p = 0,184$). Im Vergleich zur AKE-Gruppe war der NT-proBNP Wert der TAVI-Gruppe präoperativ ($p = 0,038$) sowie 1 Woche postoperativ ($p = 0,025$) signifikant höher. Ein halbes sowie 1 Jahr postoperativ war der Unterschied des NT-proBNP Werts zwischen beiden OP-Kohorten nicht mehr signifikant (Abb. 14), wobei aber beide Gruppen insgesamt einen deutlichen Trend zur Reduktion des NT-proBNP im Verlauf des Follow-Up zeigten. Der Median des errechneten NT-proBNP betrug bei den AKE-Patienten präoperativ 1029,00 ng/l (95 % CI: 874,24 – 8029,06) und ein Jahr postoperativ 953,00 ng/l (95 % CI: 1097,86 – 2361,14). Bei den TAVI-Patienten lag der Median präoperativ bei 2198,00 ng/l (95% CI: -141,82 – 21129,31) und ein Jahr postoperativ 677,00 ng/l (95 % CI: 858,44 – 3185,73), Abb. 14.

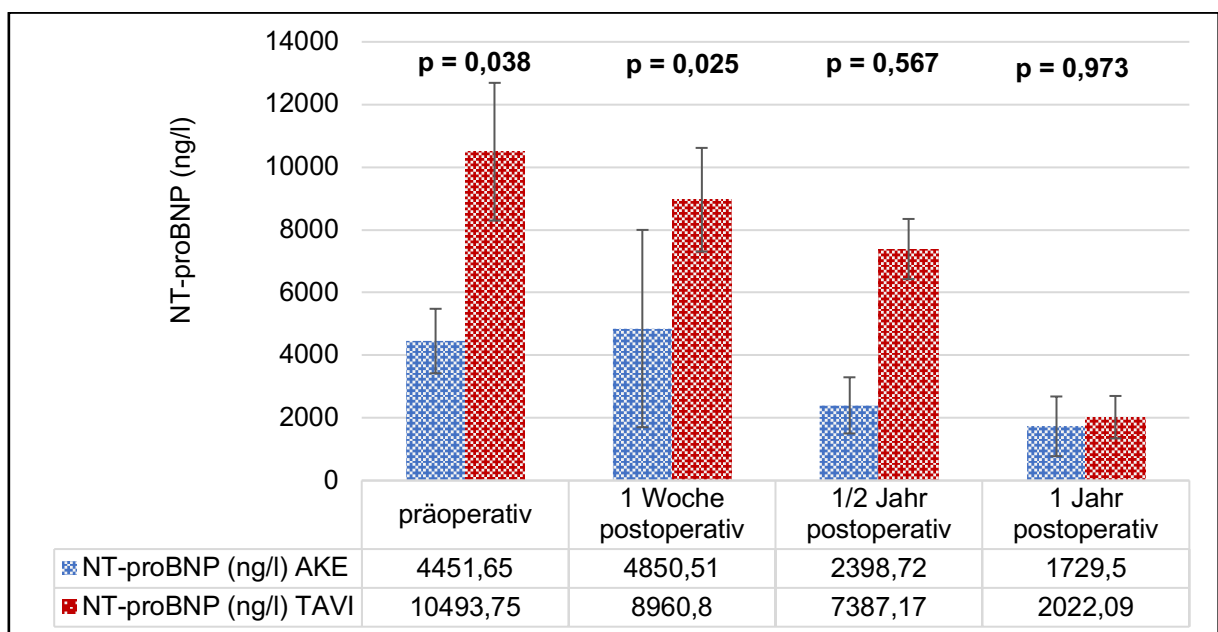


Abbildung 14: Operationsspezifische Unterschiede von NT-proBNP: AKE (n=66) vs. TAVI (n=51)

3.2.2.3 Zeitlicher Verlauf

Der NT-proBNP (ng/l) aller analysierten Patienten (n = 84) veränderte sich über den Zeitraum aller vier Messzeitpunkte signifikant ($p = 0,048$). Die isolierte Betrachtung des NT-proBNP aller analysierter Patienten ergab insgesamt einen Wert von präoperativ 4969,31 ng/l (95 % CI: 1858,98 – 7628,76), 1 Woche postoperativ 4348,24 ng/l (95 % CI: 3082,96 – 5928,15), 2778,79 ng/l (95 % CI: 1816,59 – 3655,65) nach 6 Monaten sowie 1796,48 ng/l (95 % CI: 1280,63 – 2491,98) nach 1 Jahr. Der paarweise Vergleich zwischen diesen Messzeitpunkten ergab für jeden Vergleich mit dem präoperativen Zeitpunkt keinen signifikanten Veränderungswert ($p > 0,050$). Die Veränderung des NT-proBNP-Werts war über den Zeitraum im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich, sondern beide Geschlechter wiesen einen ähnlichen Verlauf des NT-proBNP auf (Korrektur nach Greenhouse-Geisser $p = 0,275$). Der Gesamtmittelwert des NT-proBNP bei den männlichen Probanden betrug 3188,95 ng/l (95 % CI: 1841,05 – 4760,87) und bei den weiblichen Probanden 3757,46 ng/l (95 % CI: 1878,32 – 5600,37). Die mittlere Differenz zwischen beiden Geschlechtern lag bei 568,50 ng/l. Der LSD-korrigierte post-hoc Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Probanden ($p = 0,646$). Die Veränderung des NT-proBNP über den Zeitverlauf war bei Männern und Frauen nicht signifikant verschieden, sodass sich insgesamt kein geschlechtsspezifischer Unterschied ergab. Das gewählte OP-Verfahren hatte insgesamt keinen signifikanten Effekt auf die Veränderung des NT-proBNP über den gesamten Zeitverlauf (Haupteffekt $p = 0,636$), Abb. 15. In der AKE-Gruppe betrug der Gesamtmittelwert 3852,77 ng/l (95 % CI: 2112,97 – 5043,24), in der TAVI-Gruppe lag der Wert bei 3363,64 ng/l (95 % CI: 1434,35 – 5158,25). Die mittlere Differenz beim paarweisen Vergleich betrug 219,14 ng/l. Der LSD-korrigierte post-hoc Test zeigte diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen AKE- und TAVI-Patienten ($p = 0,816$). Der paarweise Vergleich ergab für jeden Vergleich eines postoperativen Messzeitpunktes mit dem präoperativen Zeitpunkt keinen signifikanten Veränderungswert ($p > 0,050$). Jedoch ergaben sich im Paarweise Vergleich signifikante Unterschiede zwischen dem zum Zeitpunkt der Entlassung erhobenen Wertes mit der Halbjahresuntersuchung (mittlere Differenz 1557,65; $p < 0,001$) sowie Einjahresuntersuchung (mittlere Differenz 2450,65; $p = 0,001$). Weiterhin war die Veränderung von der Halbjahresuntersuchung bis zur Einjahresuntersuchung signifikant (mittlere Differenz 893,01; $p = 0,019$). Dies geht auch aus Abbildung 15 hervor, in der sich die Graphen von AKE und TAVI zu diesem Messzeitpunkt schneiden und der AKE-Graph erstmalig unter dem der TAVI-Gruppe liegt. Dennoch war der Haupteffekt des OP-Verfahrens auf die Veränderung des NT-proBNPs in der ANOVA insgesamt nicht signifikant ($p = 0,636$).

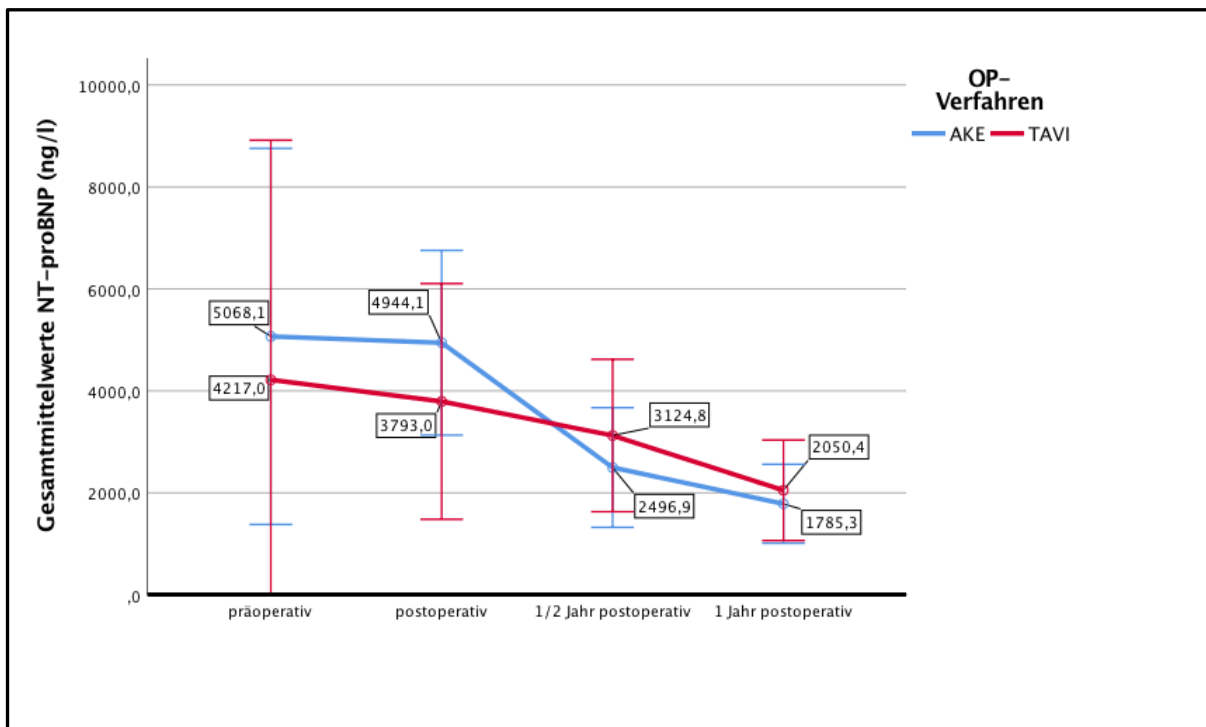


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf des NT-proBNP im GLM in Abhängigkeit des OP-Verfahrens: AKE (n=66) vs. TAVI (n=51)

3.2.3 Echokardiographische Parameter

Bei der Auswertung der Ergebnisse der durchgeführten Echokardiographie wurden folgende Werte der Patientendaten ausgewertet:

- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
- durchschnittlicher Druckgradient (Pmean)
- maximaler Druckgradient (Pmax)

3.2.3.1 LVEF (%)

3.2.3.1.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Ejektionsfraktion

Präoperativ betrug die LVEF bei den männlichen Probanden $50,19 \pm 13,6$ %. Postoperativ zum Zeitpunkt der Entlassung stieg dieser Wert nichtsignifikant auf $51,53 \pm 11,87$ % ($p = 0,127$). Zur Halbjahresuntersuchung stieg die LVEF weiter auf $52,52 \pm 10,13$ % ($p = 0,216$) und im 1-Jahres Follow-Up kamen die männlichen Patienten auf eine durchschnittliche LVEF von $55,78 \pm 11,24$ % ($p = 0,002$). Auch die Verbesserung zwischen Halbjahres- und 1-Jahres-Untersuchung war bei den männlichen Probanden signifikant ($p = 0,006$). Bei den weiblichen Probanden war die LVEF mit $57,19 \pm 11,33$ % präoperativ verglichen mit den männlichen Probanden signifikant besser ($p = 0,005$). Eine Woche postoperativ sank die LVEF der weiblichen Patienten leicht auf $56,03 \pm 8,86$ % ($p = 0,605$) und war trotzdem signifikant höher

als die der männlichen Teilnehmer ($p = 0,039$). Zur Halbjahresuntersuchung stieg die LVEF der weiblichen Probanden wieder auf $57,69 \pm 9,09$ % ($p = 0,643$) an, war somit signifikant besser als die der männlichen Probanden ($p = 0,011$) und konnte sich zuletzt im 1-Jahres Follow-Up auf $58,78 \pm 9,23$ % ($p = 0,373$) steigern. Dies war jedoch nicht mehr signifikant höher als die LVEF der männlichen Probanden ($p = 0,176$), Abb. 16. Ebenfalls nicht bedeutsam war die gemessene LVEF-Differenz der weiblichen Probanden zwischen Halbjahres- sowie 1-Jahres-Untersuchung ($p = 0,560$).

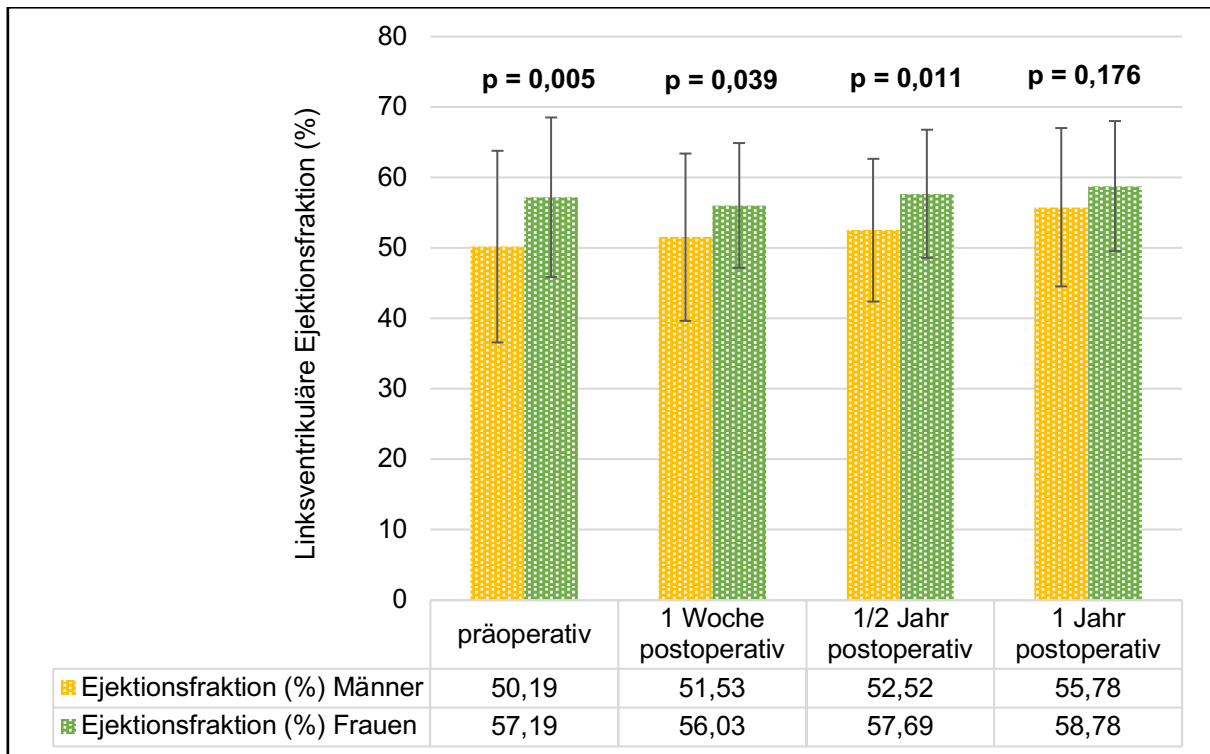


Abbildung 16: Geschlechtsspezifische Unterschiede der LVEF: Männer (n = 74) vs. Frauen (n = 43)

3.2.3.1.2 Operationsspezifische Unterschiede

In der AKE-Kohorte betrug die LVEF präoperativ $55,94 \pm 10,21$ %, während dieser Wert 1 Woche postoperativ im Durchschnitt nur leicht auf $54,97 \pm 9,48$ % absank. Zur Halbjahresuntersuchung stieg die LVEF auf $56,95 \pm 9,23$ % an, und im 1-Jahres Follow-Up kamen die AKE-Patienten auf eine durchschnittliche LVEF von $60,27 \pm 7,86$ %. In der TAVI-Kohorte war die LVEF mit $48,65 \pm 15,43$ % präoperativ im Vergleich zu den AKE-Patienten somit deutlich niedriger ($p = 0,005$), während im frühen postoperativen Vergleich die TAVI-Kohorte keinen signifikant niedrigeren Wert mit $50,83 \pm 12,51$ % vorweisen konnte ($p = 0,060$). Jedoch waren die LVEF Werte der TAVI-Kohorte in der Halbjahresuntersuchung ($51,0 \pm 10,17$

%; $p = 0,003$) und im 1-Jahres Follow-Up ($52,27 \pm 12,1$ %; $p = 0,001$) wiederum signifikant niedriger verglichen mit der AKE-Kohorte.

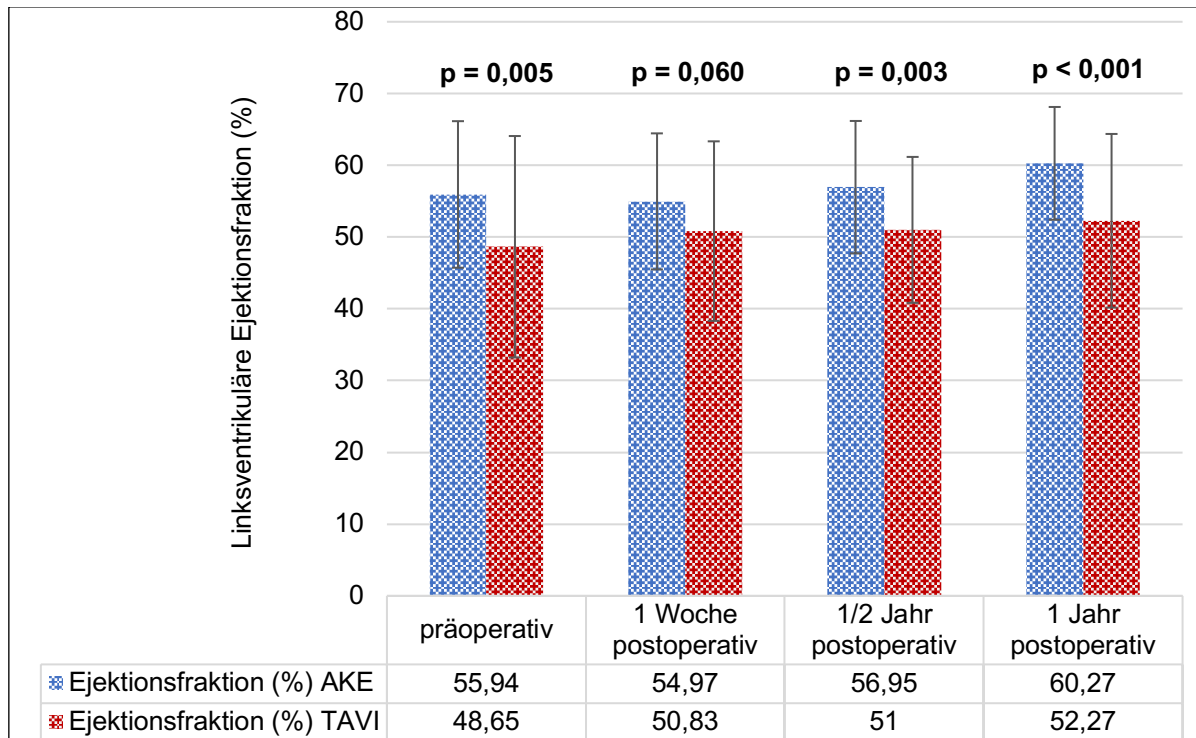


Abbildung 17: Operationsspezifische Unterschiede der LVEF: AKE (n = 66) vs. TAVI (n = 51)

Bei isolierter Betrachtung der AKE-Kohorte waren die gemessenen Differenzen der LVEF zwischen dem prä- und dem 1 Woche postoperativen Messzeitpunkt ($p = 0,550$) sowie der Halbjahresuntersuchung ($p = 0,313$) nicht relevant. Dies zeigte sich ebenso in der TAVI-Kohorte ($p = 0,075$; $p = 0,420$). Im Vergleich der präoperativen LVEF mit der LVEF in der 1-Jahres-Untersuchung war die Verbesserung in der AKE-Kohorte jedoch hochsignifikant ($p < 0,001$), während die Verbesserung in der TAVI-Kohorte nicht signifikant war ($p = 0,334$).

3.2.3.1.3 Zeitlicher Verlauf

Unabhängig von Alter, Geschlecht sowie OP-Verfahren hat sich die LVEF über den gesamten Zeitraum des Follow-Up von 1 Jahr in der Kohorte (n = 117) signifikant verändert ($p < 0,001$). Während das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung des Wertes der LVEF über den Zeitverlauf (Korrektur nach Greenhouse-Geisser $p < 0,001$) hatte, hat das gewählte OP-Verfahren die Veränderung des Werts der LVEF über den Zeitverlauf nicht ausreichend signifikant beeinflusst (Korrektur nach Greenhouse-Geisser $p = 0,641$). Unter Einberechnung der Kovariate „Alter“ betrug der Gesamtmittelwert der LVEF in der AKE-Kohorte 57,24 % (95 % CI: 54,55 – 59,12) und in der TAVI-Kohorte 50,30 % (95 % CI: 48,14 – 53,60). Die mittlere Differenz zwischen beiden OP-Kohorten lag insgesamt bei 6,90 % (95 % CI: 2,40 – 9,52; $p < 0,001$ LSD post-hoc). Auch der univariate Test bestätigte die Signifikanz dieser Differenz ($p <$

0,001). Insgesamt hatte das OP-Verfahren keinen Einfluss auf die Veränderung der LVEF über den gesamten Zeitverlauf, jedoch einen signifikanten Haupteffekt ($p < 0,001$) auf die Höhe der Mittelwerte der LVEF jeweils in beiden Operationsgruppen (Abb. 18).

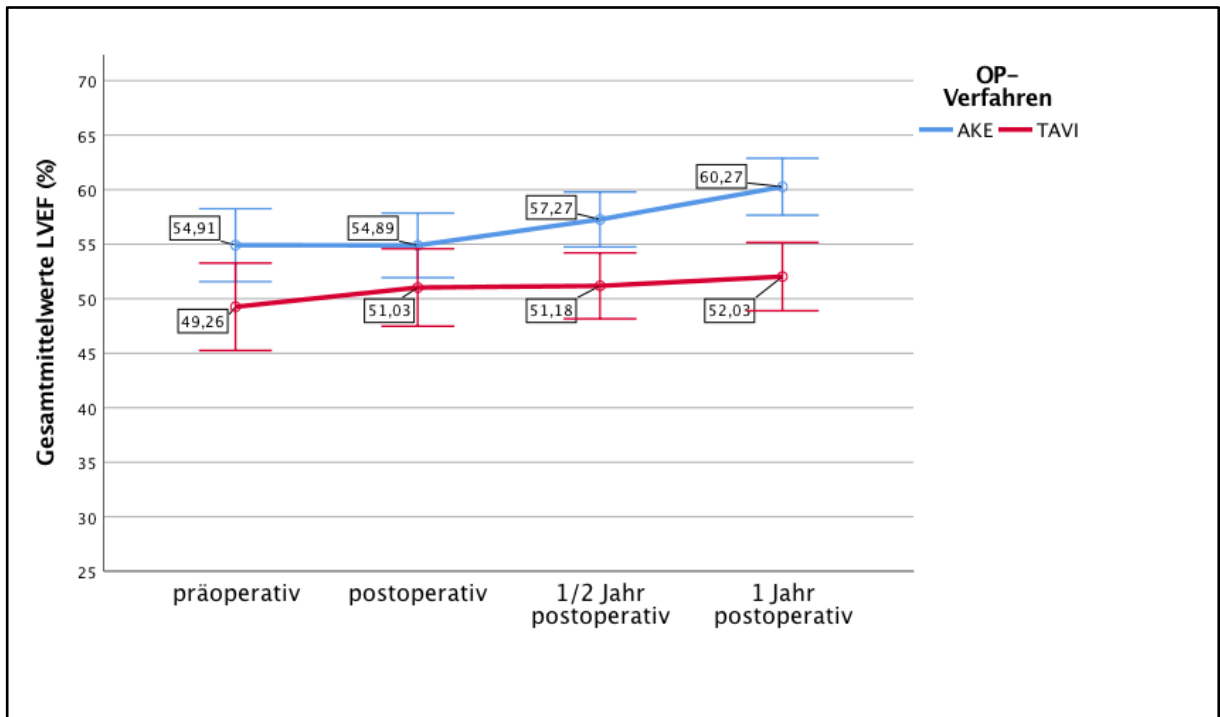


Abbildung 18: Verlauf der Gesamtmittelwerte der LVEF abhängig vom OP-Verfahren im GLM: AKE (n = 66) vs. TAVI (n = 51)

Auch geschlechtsspezifisch ergab das GLM keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Verlaufs der LVEF bei Männern und Frauen (Korrektur nach Greenhouse-Geisser $p = 0,475$). Bei Vergleich der Gesamtmittelwerte für die LVEF der beiden Geschlechtsgruppen ergab sich eine signifikante mittlere Differenz von + 4,89 % zugunsten des weiblichen Geschlechts (CI 95 %: 0,88 – 8,23; $p = 0,007$). Es zeigte sich, dass das weibliche Geschlecht einen signifikanten Effekt in Bezug auf die jeweiligen Mittelwerte der LVEF hat, jedoch nicht signifikant die jeweilige Veränderung der LVEF über den Zeitverlauf beeinflusst.

3.2.3.2 Maximaler Druckgradient (Pmax)

Präoperativ hatten beide OP-Gruppen einen annähernd gleich hohen maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe (AKE $58,12 \pm 24,5$ mmHg; TAVI $59,1 \pm 29,16$ mmHg; $p = 0,848$). Postoperativ kam es sowohl in der TAVI- so wie in der AKE-Gruppe zu einer deutlichen Reduktion dieses Gradienten. Sank dieser Wert bei der AKE-Kohorte auf postoperativ $25,27 \pm 13,15$ mmHg ($p < 0,001$), so war diese Differenz bei der TAVI-Kohorte noch stärker ausgeprägt: Bei ihnen reduzierte sich der Wert auf $18,65 \pm 8,55$ mmHg ($p < 0,001$) und war zum Zeitpunkt der Entlassung signifikant niedriger im Vergleich zu den AKE-Patienten

($p = 0,002$). Bei beiden Kohorten blieb der Druckgradient auf einem stabilen Niveau im Follow-Up nach 6 Monaten (AKE $21,57 \pm 7,99$ mmHg; TAVI $19,77 \pm 9,91$ mmHg; $p = 0,333$) sowie nach 1 Jahr (AKE $21,63 \pm 7,62$ mmHg; TAVI $19,83 \pm 9,51$ mmHg; $p = 0,322$). Die Differenz des Druckgradienten zwischen der Halbjahresuntersuchung und der 1-Jahres-Untersuchung war in beiden OP-Kohorten jedoch nicht signifikant, der Wert blieb jeweils stabil (Abb. 19).

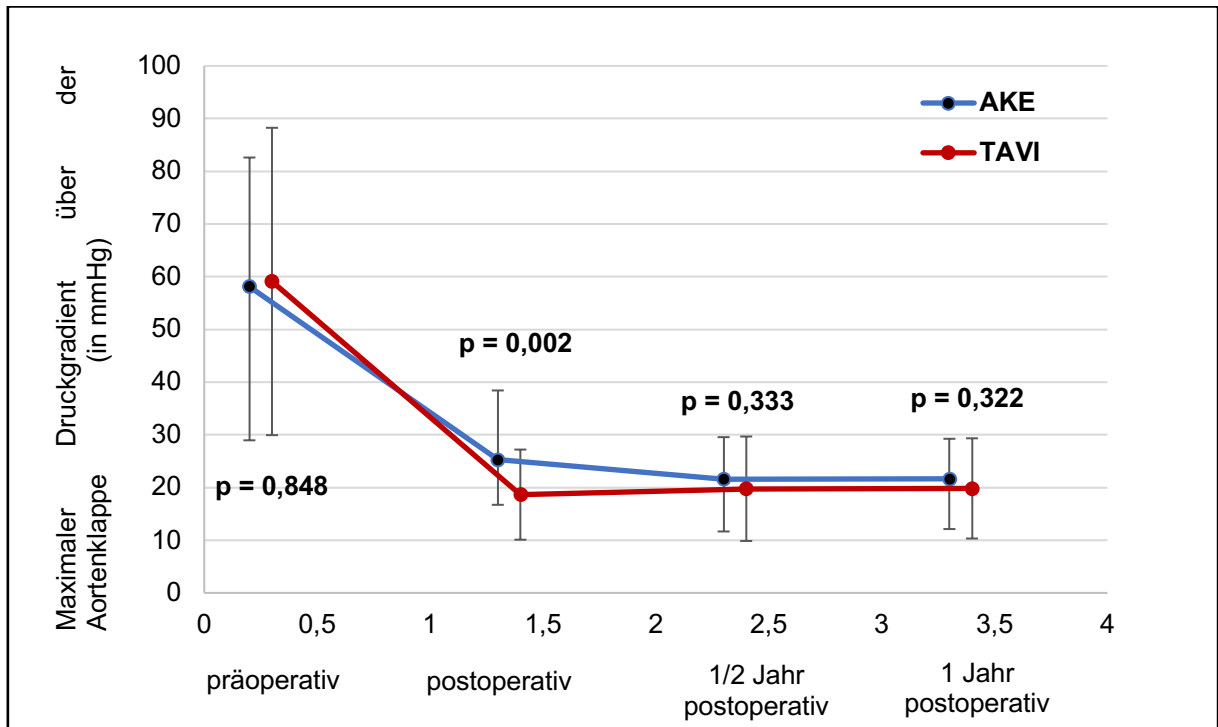


Abbildung 19: Maximaler Druckgradient (Pmax) bei AKE- und TAVI-Patienten (AKE $n = 66$; TAVI $n = 51$)

3.2.3.3 Mittlerer Druckgradient (Pmean)

Vor der Intervention hatten beide OP-Kohorten einen annähernd gleich hohen mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe ($p = 0,566$). In der AKE-Gruppe lag er bei $33,92 \pm 14,48$ mmHg und in der TAVI-Kohorte bei $35,76 \pm 18,72$ mmHg. Nach der Operation kam es bei beiden OP-Gruppen zu einer deutlichen Reduktion dieses Gradienten. In der AKE-Kohorte sank der Druckgradient 1 Woche postoperativ auf $12,54 \pm 5,49$ mmHg ($p < 0,001$), in der TAVI-Kohorte auf $9,73 \pm 4,33$ mmHg ($p < 0,001$), sodass es bei diesem Messzeitpunktvergleich zu einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen kam ($p = 0,003$). Bei beiden Kohorten blieb der mittlere Druckgradient zum Zeitpunkt der Halbjahresuntersuchung (AKE $11,12 \pm 4,21$ mmHg; TAVI $9,88 \pm 4,97$ mmHg; $p = 0,193$) sowie bei der Untersuchung nach 1 Jahr (AKE $11,05 \pm 4,17$ mmHg; TAVI $9,75 \pm 4,6$ mmHg; $p = 0,158$) auf einem stabil niedrigen Niveau (Abb. 20).

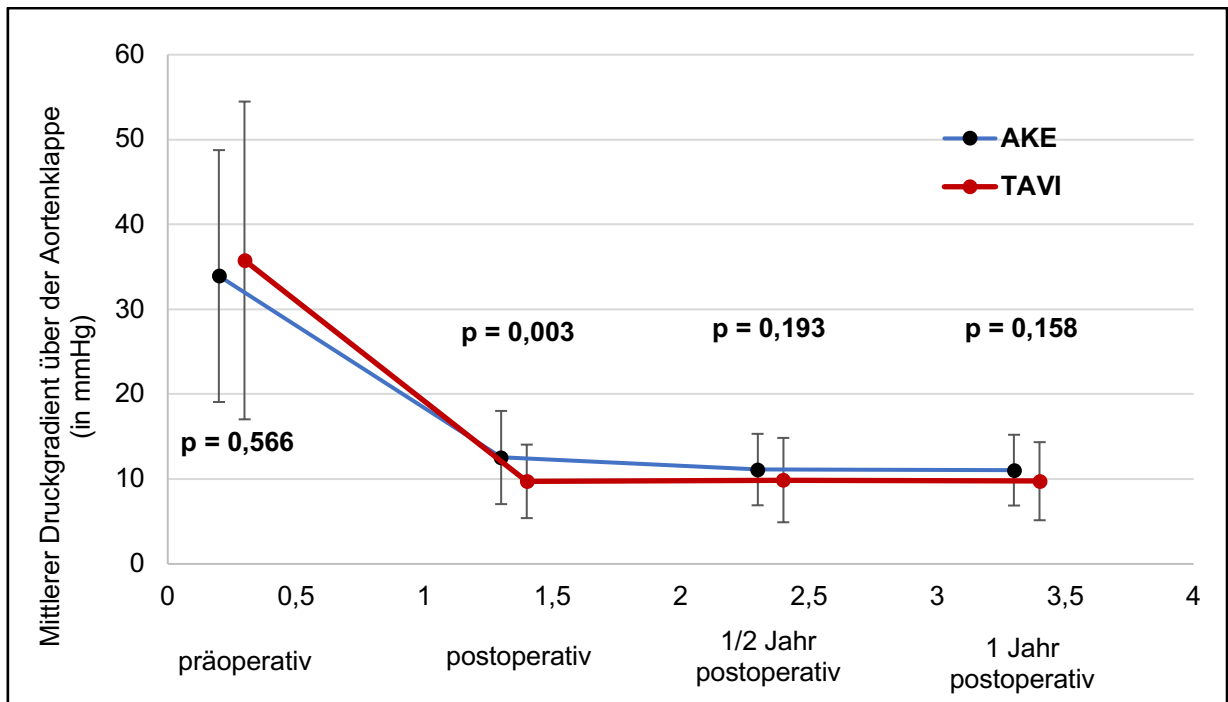


Abbildung 20: Mittlerer Druckgradient (Pmean) bei AKE- und TAVI-Patienten (AKE n=66; TAVI n=51)

Die Veränderung zwischen der Halbjahresuntersuchung und der 1-Jahres-Untersuchung war in beiden OP-Kohorten nicht signifikant (p AKE = 0,835, p TAVI = 0,496).

3.3 Psychische Erholung

3.3.1 SF-12

3.3.1.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede

3.3.1.1.1 Subjektiv physische Lebensqualität

Die körperliche Lebensqualität der weiblichen Patienten lag präoperativ knapp signifikant höher verglichen zu den männlichen Patienten (p = 0,049). Zu den folgenden Messzeitpunkten 1 Woche postoperativ (p = 0,238), ein halbes Jahr postoperativ (p = 0,546) sowie 1 Jahr nach der Operation (p = 0,576) waren die Unterschiede hinsichtlich der körperlichen Lebensqualität zwischen Männern und Frauen jedoch nicht signifikant verschieden. Die männlichen Patienten erhöhten ihren präoperativen Lebensqualitäts-Score bis zur Halbjahresuntersuchung signifikant um 7,8 Punkte (95 % CI: 5,75 – 10,34; + 20,97 %; p < 0,001). Die weiblichen Patienten steigerten den Score ebenfalls signifikant um 5,1 Punkte (95 % CI: 1,88 – 7,32; + 12,37 %; p < 0,050). Die Veränderungen der körperlichen QoL beider Untersuchungsgruppen zeigten von präoperativ bis zum Halbjahrestermin einen großen Haupteffekt (partielles Eta² = 0,334). Die körperliche Lebensqualität stieg bei den Männern insgesamt von präoperativ bis zu 1 Jahr nach dem Eingriff signifikant an um 10,7 Punkte (95 % CI: 13,08 – 7,48; + 28,7 %; p < 0,001). Bei den Frauen war der Anstieg ebenfalls signifikant mit einer Erhöhung um 5,91

Punkte (95 % CI: 1,61 – 8,25; + 14,35 %; $p < 0,010$). Die körperliche Lebensqualität reduzierte sich in beiden untersuchten Gruppen 1 Woche postoperativ signifikant (♂ : $p < 0,001$, ♀ : $p < 0,001$) und erhöhte sich daraufhin zur Halbjahresuntersuchung wieder signifikant (♂ : $p < 0,001$; ♀ : $p < 0,005$). Sowohl die Reduktion der körperlichen Lebensqualität von präoperativ bis zur 1. postoperativen Woche (partielles $\text{Eta}^2 = .311$; $p < 0,001$) als auch die Erhöhung von der 1. Woche bis zur 1-Jahres-Untersuchung (partielles $\text{Eta}^2 = .703$; $p < 0,001$) waren für beide untersuchten Geschlechter hochsignifikant und hatten zudem einen starken Haupteffekt. Insgesamt war die Erhöhung der körperlichen Lebensqualität von präoperativ bis zur 1-Jahres-Untersuchung signifikant ($p < 0,001$) und mit einem starken Haupteffekt verbunden (partielles $\text{Eta}^2 = .335$). Die körperliche Summenskala der männlichen Patienten lag 1 Jahr postoperativ mit 48,12 signifikant unter dem Wert der altersentsprechenden deutschen Normbevölkerung [239], deren Skala bei 50,22 lag ($p = 0,029$). Die weiblichen Patienten lagen mit 47,09 ebenfalls signifikant unter dem Durchschnittswert der Normbevölkerung von 47,93 ($p = 0,011$).

3.3.1.1.2 Subjektiv psychische Lebensqualität

Die psychische Lebensqualität wies weder präoperativ (♂ : 53,18; ♀ : 52,89; $p = 0,884$) noch postoperativ (♂ : 53,82; ♀ : 53,68; $p = 0,947$) signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf. Auch ein halbes Jahr postoperativ war kein signifikanter Geschlechterunterschied hinsichtlich der psychischen Lebensqualität festzustellen (♂ : 56,15; ♀ : 56,59; $p = 0,765$). Allerdings war der geschlechtsspezifische Unterschied der psychischen Lebensqualität 1 Jahr postoperativ signifikant (♂ : 55,09; ♀ : 58,53; $p = 0,038$). Beide Geschlechter wiesen bis zur Halbjahresuntersuchung einen ähnlichen Verlauf hinsichtlich der psychischen Lebensqualität auf. Während sich der Lebensqualitäts-Score der weiblichen Patienten von der Halbjahresuntersuchung bis 1 Jahr postoperativ erhöhte ($p = 0,169$), zeigten die männlichen Patienten in diesem Zeitraum einen Trend der Reduktion ($p = 0,081$). Bei den Männern war die einzig signifikante Veränderung aufzuweisen zwischen der präoperativen Messung der psychischen Lebensqualität und der Messung 6 Monate postoperativ (+ 2,97; 95 % CI: 0,56 – 5,13; + 5,58 %; $p = 0,015$). Bei den Frauen war lediglich die Veränderung zwischen der präoperativen Messung und der Untersuchung nach 1 Jahr postoperativ signifikant (+ 5,64; 95 % CI: 2,16 – 9,58; + 10,66 %, $p < 0,010$). Die Erhöhung der psychischen Lebensqualität von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung war insgesamt bei beiden Geschlechtern signifikant ($p = 0,002$) mit einem mittleren Haupteffekt (partielles $\text{Eta}^2 = .090$). Die Erhöhung der psychischen Lebensqualität von präoperativ bis zur 1-Jahres-Untersuchung war ebenfalls signifikant ($p = 0,003$), der damit verbundene Haupteffekt lag im mittleren Bereich (partielles $\text{Eta}^2 = .089$). Die psychische Summenskala der männlichen Patienten lag nach einem Jahr postoperativ mit 55,09 nicht signifikant über der altersentsprechenden deutschen Normbevölkerung [239] mit deren Skala von 53,25 ($p = 0,090$). Die weiblichen

Patienten lagen hingegen mit 58,53 hochsignifikant über dem Durchschnittswert der Normbevölkerung von 51,3 ($p < 0,001$).

3.3.1.2 Operationsspezifische Unterschiede

3.3.1.2.1 Subjektiv physische Lebensqualität

Die körperliche Lebensqualität der AKE-Patienten war präoperativ signifikant höher im Vergleich zu den TAVI-Patienten ($p < 0,010$). Postoperativ kam es in beiden Untersuchungsgruppen zu einer Reduktion des Lebensqualitäts-Scores, sodass eine Woche postoperativ kein signifikanter Unterschied mehr zwischen beiden Kohorten zu verzeichnen war ($p = 0,280$), Abb. 21. Bei der Halbjahres- ($p < 0,050$) sowie 1-Jahres-Untersuchung ($p < 0,050$) zeichnete die AKE-Gruppe zu beiden Zeitpunkten signifikant besser als TAVI, der zeitliche Verlauf erwies sich in beiden Gruppen jedoch als ähnlich. Die körperliche Lebensqualität sank in der AKE-Gruppe 1 Woche postoperativ signifikant ab ($- 10,28 \pm 9,63$; $p < 0,001$), während in der TAVI-Gruppe die Score-Reduktion nicht signifikant war ($- 1,99$; 95 % CI: 0,95 – 4,95; $p = 0,180$). In beiden untersuchten Gruppen war jedoch der Score der körperlichen Lebensqualität im präoperativen Vergleich jeweils zur Halbjahres- ($p < 0,001$) sowie 1-Jahres-Untersuchung ($p < 0,001$) hochsignifikant unterschiedlich. Hinsichtlich eines Vergleichs zwischen Halbjahres- und 1-Jahres-Untersuchung konnte sich lediglich die AKE-Gruppe weiterhin signifikant verbessern ($p < 0,050$). Insgesamt stieg der Lebensqualitäts-Score bei den AKE-Patienten 1 Jahr nach dem Eingriff um 7,57 Punkte (95 % CI: 4,13 – 9,71; + 18,2 %; $p < 0,001$). Die TAVI-Patienten erhöhten ihren Lebensqualitäts-Score insgesamt um 10,42 (95 % CI: 6,55 – 13,56; + 29,6 %; $p < 0,001$). Sowohl die Reduktion der körperlichen Lebensqualität von präoperativ bis zur ersten postoperativen Woche (partielles $\eta^2 = .306$; $p < 0,001$) als auch die Erhöhung von der 1. Woche bis zum Halbjahresternin (partielles $\eta^2 = .712$; $p < 0,001$) waren für beide untersuchten Gruppen hochsignifikant und hatten einen starken Haupteffekt. Die Veränderung der QoL beider Gruppen zeigte von präoperativ bis zum Halbjahresternin einen starken Haupteffekt (partielles $\eta^2 = .387$). Die körperliche Summenskala der AKE-Gruppe lag 1 Jahr postoperativ mit $49,17 \pm 7,34$ signifikant über dem Wert der altersentsprechenden deutschen Normbevölkerung [239] mit deren Skala bei $40,99 \pm 1,98$ ($p < 0,001$). Die TAVI-Gruppe lag mit $45,6 \pm 9,18$ ebenfalls hochsignifikant über dem Durchschnittswert der Normbevölkerung ($40,46 \pm 1,56$; $p < 0,001$).

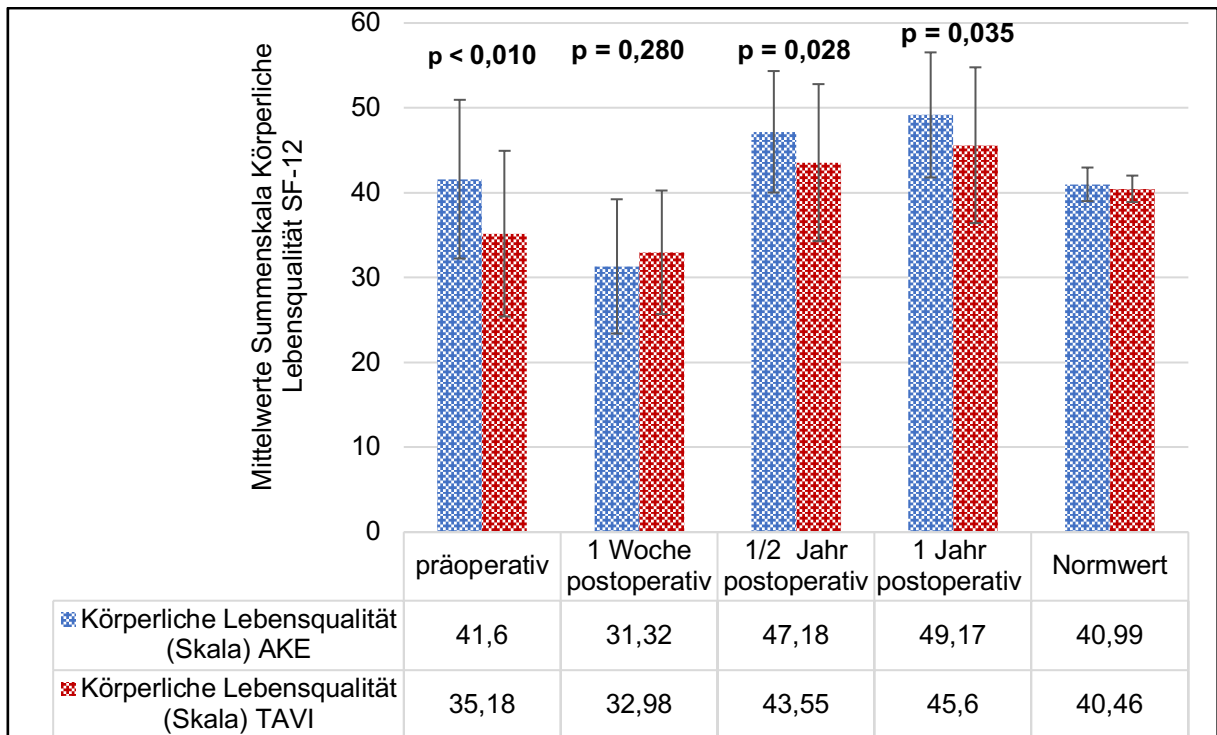


Abbildung 21: Summenskala der Körperlichen Lebensqualität: AKE (n = 66) vs. TAVI-Patienten (n = 51)

3.3.1.2.2 Subjektiv psychische Lebensqualität

Hinsichtlich der psychischen Lebensqualität gab es zwischen den Gruppen AKE und TAVI untereinander keine signifikanten Unterschiede zu jedem der vier Messzeitpunkte. Der Verlauf war in beiden Gruppen jedoch nicht identisch (Abb. 22). Während es in der TAVI-Gruppe bei jedem Messzeitpunkt zu einem stetigen Anstieg der psychischen Lebensqualität kam, verzeichnete die AKE-Gruppe 1 Woche postoperativ eine nicht signifikante Reduktion des Lebensqualitäts-Scores ($p = 0,412$). Trotz eines Trends der Erhöhung im Vergleich des präoperativen Werts zur Halbjahresuntersuchung ($p = 0,065$), veränderte sich der Score der AKE-Kohorte von der Halbjahresuntersuchung bis 1 Jahr nicht signifikant ($p = 0,436$). Insgesamt war die Verbesserung der psychischen Lebensqualität von präoperativ bis zur 1-Jahres-Untersuchung bei der AKE-Gruppe nicht signifikant (+ 1,74; 95 % CI: 1,35 – 4,41; + 3,19 %; $p = 0,291$). Bei den TAVI-Patienten war die Verbesserung von präoperativ zur Halbjahresuntersuchung (+ 4,08; 95 % CI: 0,84 – 7,86; $p < 0,050$) sowie zur 1-Jahres-Untersuchung (+ 5,44; 95 % CI: 1,49 – 9,02; + 10,62 %; $p < 0,010$) signifikant. Auch im Vergleich von Halbjahres-zur 1-Jahres-Untersuchung konnte sich diese Patientengruppe weiter im Score erhöhen, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,486$). Die Veränderungen der psychischen Lebensqualität von der ersten Woche bis zur Halbjahresuntersuchung ergaben für beide Gruppen eine signifikante Verbesserung mit einem kleinen Haupteffekt (partielles $\text{Eta}^2 = .055$; $p < 0,019$); dies war ebenso der Fall bei der 1-Jahres-Untersuchung (partielles

$\text{Eta}^2 = .047$, $p < 0,033$). Insgesamt hat sich die psychische Lebensqualität bei beiden Untersuchungsgruppen über die Zeit des Follow-Up signifikant positiv verändert ($p = 0,004$). Die Veränderung war mit einem mittleren Haupteffekt verbunden (partielles $\text{Eta}^2 = .082$). Die psychische Summenskala der AKE-Gruppe lag 1 Jahr postoperativ mit $56,22 \pm 7,90$ signifikant über dem Wert der altersentsprechenden deutschen Normbevölkerung [239] mit deren Skala von $52,69 \pm 0,38$ ($p < 0,001$). Die TAVI-Gruppe lag mit $56,58 \pm 8,40$ ebenfalls signifikant über dem Schnitt der Normbevölkerung von $52,57 \pm 0,28$ ($p < 0,001$).

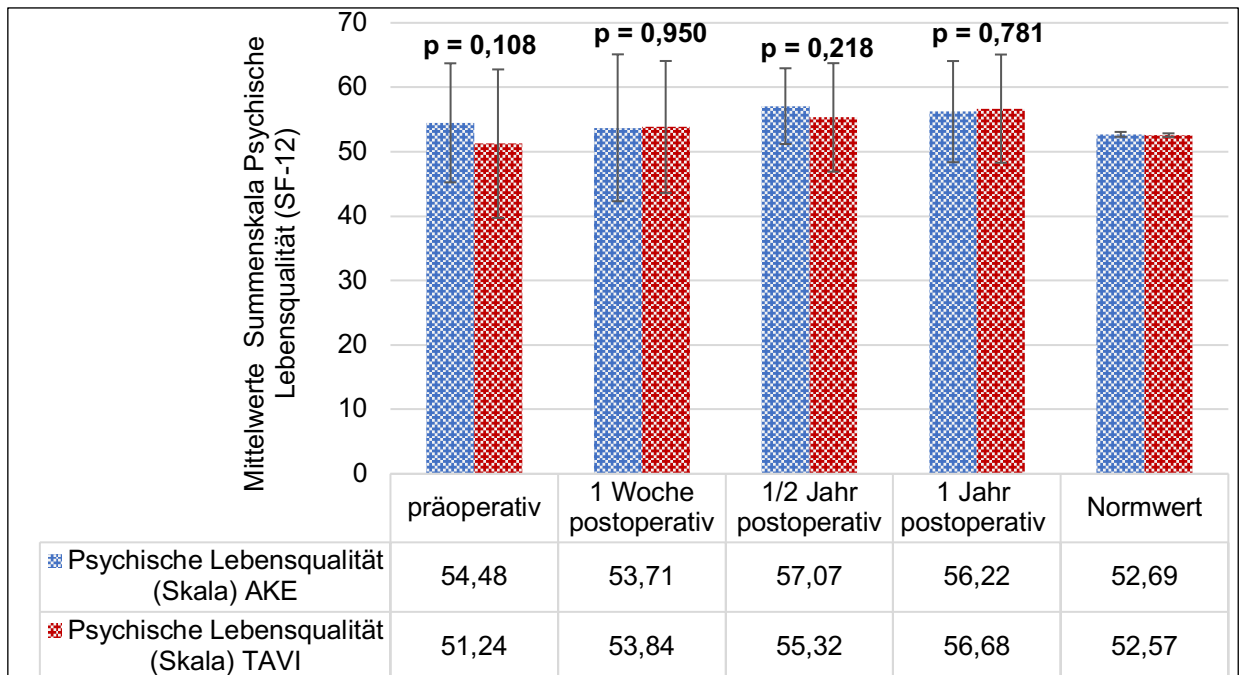


Abbildung 22: Summenskala der Psychischen Lebensqualität: AKE (n = 66) vs. TAVI-Patienten (n = 51)

3.3.2 HADS-D (Hospital Anxiety and Depression – Deutsche Version)

3.3.2.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede

3.3.2.1.1 Angst

Die Angst betrug bei den Männern präoperativ $4,99 \pm 3,35$, postoperativ zum Zeitpunkt der Entlassung $4,82 \pm 3,78$, ein halbes Jahr postoperativ $2,78 \pm 2,76$ und 1 Jahr postoperativ $2,57$ (Median $2,00$). Bei den weiblichen Patienten lag dieser Wert präoperativ bei $5,83 \pm 3,76$, eine Woche postoperativ bei $5,52 \pm 3,38$, ein halbes Jahr postoperativ bei $4,11 \pm 3,13$ und 1 Jahr postoperativ bei $3,60 \pm 3,10$. Die Auswertung des HADS-D zeigte präoperativ keinen signifikant höheren Angstwert der weiblichen Patienten im Vergleich zu den männlichen Patienten ($p = 0,393$). Auch bei den folgenden Messzeitpunkten 1 Woche postoperativ, ein halbes Jahr sowie 1 Jahr postoperativ konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt werden (1 Woche postoperativ $p = 0,330$, ein halbes Jahr später p

= 0,582, 1 Jahr postoperativ $p = 0,624$). Die Angst-Reduktion von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung war bei Männern sowie Frauen signifikant (♂ : - 2,06; 95 % CI: 1,28 – 2,84; $p < 0,001$; ♀ : - 1,84; 95 % CI: 0,47 – 3,22; $p < 0,010$). Außerdem konnte eine hochsignifikante Reduktion des Angstwerts von präoperativ bis zur 1-Jahres-Untersuchung bei Männern sowie Frauen festgestellt werden (♂ : - 2,28; 95 % CI: 1,34 – 3,21; $p < 0,001$; ♀ : - 2,20; 95 % CI: 0,68 – 3,71; $p < 0,001$), wobei der Unterschied des Angstwerts im Vergleich von einem halben Jahr zu 1 Jahr nicht signifikant war (♂ : $p = 0,862$; ♀ : $p = 0,104$). Die Gegenüberstellung von Angst-Einjahreswert der beiden Untersuchungsgruppen zur Angst-Norm [245] zeigte bei beiden Geschlechtern signifikante Unterschiede (Angst-Norm ♂ : 4,17; $p = 0,012$; Angst-Norm ♀ : 4,4; $p = 0,002$) zugunsten der Untersuchungsgruppen der Studie. Die Reduktion des Angstwerts von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung war insgesamt bei beiden Geschlechtern signifikant mit einem starken Haupteffekt (partielles $\text{Eta}^2 = .212$; $p < 0,001$). Eine deutliche Reduktion zeigte sich im Vergleich der präoperativen Angst bis zur 1-Jahres-Untersuchung (partielles $\text{Eta}^2 = .233$, $p < 0,001$). Gemäß Auswertung anhand des HADS-D Manual [243] wurden drei Kategorien gebildet (unauffällig, fraglich auffällig sowie klinisch auffällig). Präoperativ zeigten 12,2 % der Männer klinisch auffällige Werte, 1 Jahr postoperativ lag dieser Wert bei 4,1 %. Bei den Frauen zeigten präoperativ 14,0 % der Probanden klinisch auffällige Werte. 1 Jahr postoperativ sank dieser Wert auf 2,3 %.

3.3.2.1.2 Depressivität

Der Wert der Depressivität betrug bei den Männern präoperativ $2,93 \pm 2,47$, eine Woche postoperativ $3,58 \pm 2,96$ ein halbes Jahr danach 1,51 (Median 1,00) und 1 Jahr postoperativ 1,73 (Median 1,00). Bei den weiblichen Patienten lag dieser Wert präoperativ bei $4,93 \pm 3,80$, eine Woche postoperativ bei $4,64 \pm 3,38$, ein halbes Jahr später bei 2,92 (Median 2,00) und 1 Jahr postoperativ bei 3,22 (Median 2,00). In der Auswertung des HADS-D waren hinsichtlich der Depressivität keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen im postoperativen Verlauf zu detektieren (ein halbes Jahr $p = 0,646$; 1 Jahr $p = 0,526$). Die Reduktion der Depressivität war bei den Männern von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung (- 1,26; 95 % CI: 0,70 – 1,82; $p < 0,001$) sowie von präoperativ bis zur 1-Jahres-Untersuchung (- 0,91; 95 % CI: 0,25 – 1,57; $p = 0,008$) signifikant. Dies war zu beiden Zeitpunkten ebenso bei den weiblichen Patienten zu beobachten (ein halbes Jahr: - 2,13; 95 % CI: 0,82 – 3,44; $p = 0,002$; 1 Jahr postoperativ: - 1,51; 95 % CI: 0,144 – 2,88; $p = 0,031$). Der Verlauf war bei beiden Untersuchungsgruppen nahezu identisch. Die Differenz der Angstwerte im Vergleich von einem halben Jahr zu einem Jahr war bei beiden Geschlechtern nicht mehr signifikant verschieden (♂ : $p = 0,070$; ♀ : $p = 0,417$). Die Einjahreswerte der Depressivität waren signifikant niedriger als die Norm (Depressivitäts-Norm ♂ : 6,41; $p < 0,001$;

Depressivitäts-Norm ♀: 6,37; $p < 0,001$). Die Reduktion der allgemeinen Depressivität von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung war insgesamt bei Männern sowie Frauen signifikant mit einem starken Haupteffekt (partielles $\text{Eta}^2 = .201$; $p < 0,001$). Der Vergleich der präoperativ bestehenden Depressivität bis zur Einjahresuntersuchung ergab ebenfalls eine signifikante Reduktion mit einem mittleren Haupteffekt (partielles $\text{Eta}^2 = .106$; $p < 0,010$). Präoperativ zeigten 8,1 % der Männer klinisch auffällige Werte, 1 Jahr postoperativ lag dieser Wert bei 2,7 %. Bei den Frauen zeigten präoperativ 2,3 % der Probanden klinisch auffällige Werte, 1 Jahr postoperativ stagnierte der Wert bei 2,3%.

3.3.2.2 Operationsspezifische Unterschiede

3.3.2.2.1 Angst

Hinsichtlich der Angstwerte konnten zwischen beiden Untersuchungsgruppen AKE und TAVI keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (präoperativ $p = 0,703$, eine Woche postoperativ $p = 0,940$, ein halbes Jahr postoperativ $p = 0,105$, ein Jahr postoperativ $p = 0,362$, Abb. 23). Die Veränderung der Angstwerte von präoperativ bis zur 1. postoperativen Woche ergab bei beiden OP-Kohorten keine signifikante Reduktion (AKE: $- 0,06$; 95 % CI: $0,81 - 0,842$; $p = 0,969$; TAVI: $- 0,39$; 95 % CI: $0,53 - 1,32$; $p = 0,388$). Im weiteren postoperativen Verlauf konnten jedoch sowohl AKE- als auch TAVI-Patienten eine deutliche Verminderung ihrer Angst erreichen (Abb. 22). In der AKE-Gruppe war die Reduktion von sowohl präoperativ zu Halbjahres- sowie 1-Jahres-Untersuchung hochsignifikant ($p < 0,001$). Die Angstverringerung von der Halbjahresuntersuchung bis zu 1 Jahr nach der Operation war nicht mehr signifikant ($p = 0,593$). In der TAVI-Gruppe war die Reduktion im gleichen zeitlichen Vergleich ebenfalls jeweils signifikant (ein halbes Jahr postoperativ $p < 0,050$; ein Jahr postoperativ $p < 0,010$). Die Angstverringerung von der Halbjahresuntersuchung bis zu 1 Jahr nach der Operation war in der TAVI-Gruppe ebenso nicht mehr signifikant ($p = 0,399$).

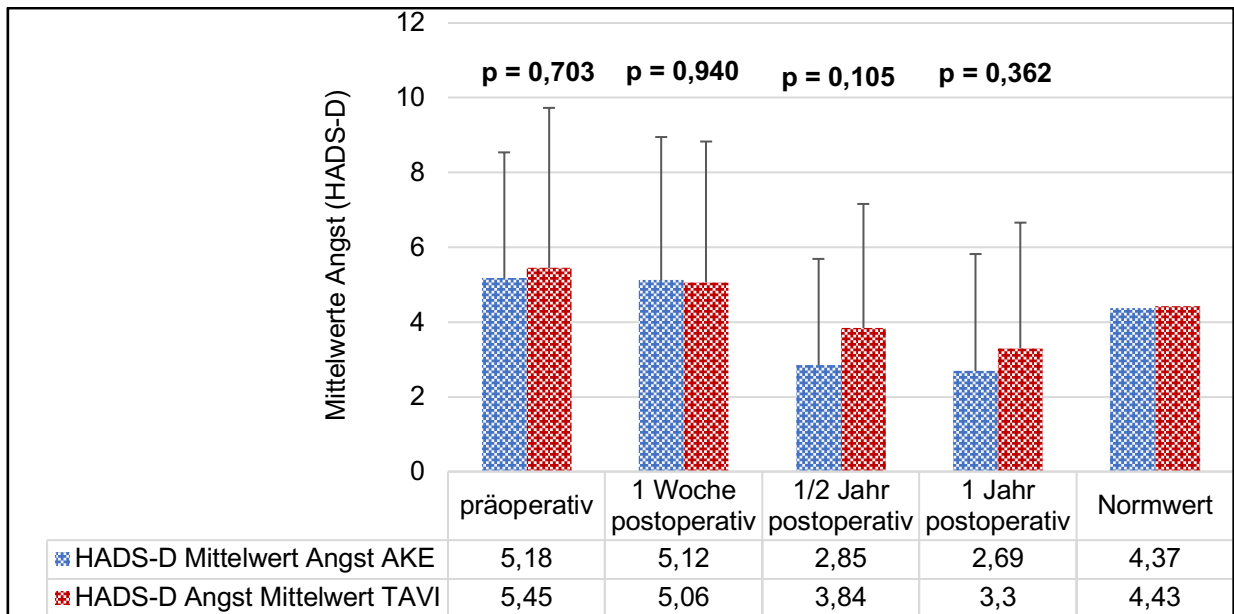


Abbildung 23: Skala der Angst bei AKE- und TAVI-Patienten: AKE (n = 66) vs. TAVI-Patienten (n = 51)

Im Vergleich der Angstwerte von der Halbjahres- zur 1-Jahres-Untersuchung konnte in beiden Gruppen keine signifikante Reduktion der Angst mehr festgestellt werden (AKE: $-0,16$; 95 % CI: $0,49 - 0,71$; $p = 0,593$, TAVI: $-0,54$; 95 % CI: $0,07 - 1,42$; $p = 0,399$). Insgesamt konnten die AKE-Patienten ihre präoperative Angst um 48,07 % ($-2,49$; 95 % CI: $1,23 - 3,66$; $p < 0,001$) im 1-Jahr Follow-Up reduzieren. Die TAVI-Patienten erreichten im gleichen Zeitraum eine Reduktion präoperativer Angstwerte um 39,45 % ($-2,15$; 95 % CI: $1,04 - 2,96$; $p < 0,010$). Des Weiteren zeigten die Angst-Werte nach 1 Jahr eine signifikant bessere Differenz verglichen zu den errechneten Normwerten (AKE: $p < 0,001$, TAVI: $p = 0,040$). Die Reduktion der allgemeinen Angst vom präoperativen Zeitpunkt bis zur ersten postoperativen Woche ergab keinen signifikanten Wert; der Haupteffekt war klein (partielles $\eta^2 = .004$; $p = 0,515$). Dagegen ergab die Veränderung der allgemeinen Angstwerte von präoperativ bis 1 Jahr nach der Operation eine signifikante Reduktion mit einem großen Haupteffekt (partielles $\eta^2 = .232$, $p < 0,001$). Ebenso erfolgte die Reduktion von präoperativ bis zum Halbjahrestermin mit einem großen Haupteffekt (partielles $\eta^2 = .228$; $p < 0,001$). Gemäß Auswertung anhand des HADS-D Manual [243] wurden drei Kategorien gebildet (unauffällig, fraglich auffällig sowie klinisch auffällig). Präoperativ zeigten 10,6 % der AKE-Patienten klinisch auffällige Werte; 1 Jahr postoperativ lag dieser Wert bei 3,0 %. Bei den TAVI-Patienten zeigten präoperativ 15,7 % der Probanden klinisch auffällige Werte, 1 Jahr postoperativ war der Wert auf 3,9 % gesunken.

3.3.2.2.2 Depressivität

Die Analyse in Bezug auf Depressivität ergab präoperativ sowie im postoperativen Verlauf signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen AKE und TAVI. Vor dem

Eingriff hatten die AKE-Patienten einen deutlich niedrigeren Score als die TAVI-Patienten ($p = 0,005$, Abb. 24). Eine Woche postoperativ war dieser Unterschied nicht mehr signifikant ($p = 0,427$), da sich die Depressivität bei den TAVI-Patienten leicht reduzierte ($- 0,36$; 95 % CI: $0,66 - 1,14$; $p = 0,594$), die Depressivität bei den AKE-Patienten jedoch signifikant stieg ($+ 0,86$; 95 % CI: $0,29 - 1,41$; $p = 0,011$). Im Follow-Up der Halbjahresuntersuchung war der Score der Depressivität der AKE-Patienten im Vergleich zu TAVI wieder signifikant niedriger ($p = 0,020$) und auch 1 Jahr postoperativ war der Unterschied zu den TAVI-Patienten noch immer signifikant ($p = 0,023$).

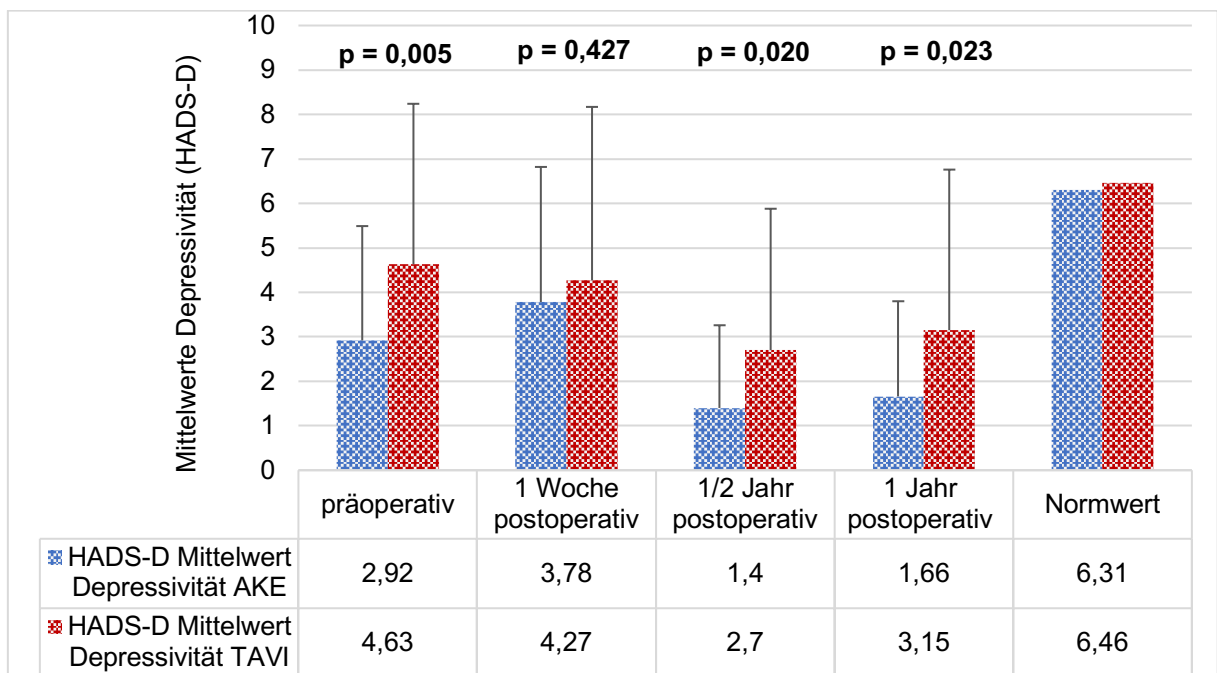


Abbildung 24: Skala der Depressivität bei AKE- und TAVI-Patienten: AKE (n = 66) vs. TAVI (AKE = 51)

Die AKE-Patienten der Untersuchungsgruppe konnten somit im postoperativen Verlauf eine signifikante Depressivitätsreduktion erreichen. Hochsignifikant war die Differenz bei den AKE-Patienten in Anbetracht der präoperativen Depressivität im Vergleich zu der nach einem halben Jahr postoperativ ($- 1,52$; 95 % CI: $0,85 - 2,62$; $p < 0,001$). Ebenfalls signifikant war die gesamte Reduktion der präoperativen Depressivität nach 1 Jahr postoperativ ($- 1,26$; 95 % CI: $0,29 - 2,27$; $p = 0,004$). In den letzten 6 Monaten des Follow-Up zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Untersuchung ergab sich kein signifikanter Unterschied mehr in der AKE-Gruppe ($+ 0,26$; 95 % CI: $0,21 - 1,07$; $p = 0,386$). Die TAVI-Patienten erreichten ebenfalls eine signifikante Reduktion der Depressivität ein halbes Jahr nach der Operation ($- 1,93$; 95 % CI: $0,63 - 2,13$; $p < 0,010$). Im Vergleich von präoperativ bis zur 1-Jahres-Untersuchung war dieser Unterschied noch knapp signifikant ($- 1,48$; 95 % CI: $0,17 - 1,64$; $p = 0,047$). Beide Untersuchungsgruppen erreichten ein halbes Jahr nach der Operation ihren niedrigsten

Depressivitäts-Score und gleichzeitig deren größte Reduktion. In beiden Untersuchungsgruppen kam es 6 Monate später wieder zu einem leichten Anstieg des Scores, der jedoch nur in der TAVI-Gruppe knapp signifikant war (+ 0,45; 95 % CI: 0,09 – 0,93; $p = 0,041$). Die Veränderung der allgemeinen Depressivität vom präoperativen Messzeitpunkt bis zur Halbjahresuntersuchung erwies eine signifikante Reduktion mit einem großen Haupteffekt (partielles $\eta^2 = .228$, $p < 0,001$). Die Reduktion der allgemeinen Depressivität von präoperativ bis zum Einjahrestermin war signifikant und wies einen mittleren Haupteffekt auf (partielles $\eta^2 = .112$, $p < 0,001$). Sowohl die AKE- ($p < 0,001$) als auch TAVI-Patienten ($p < 0,001$) erreichten zur 1-Jahres-Untersuchung eine signifikant geringere Depressivität im Vergleich zur Normbevölkerung. Präoperativ zeigten 1,5 % der AKE-Patienten klinisch auffällige Werte, 1 Jahr postoperativ lag dieser Wert gleichbleibend bei 1,5 %. Bei den TAVI-Patienten zeigten präoperativ 11,8 % der Probanden klinisch auffällige Werte, 1 Jahr postoperativ sank der Wert auf 3,9 %.

3.3.3 EQ-5D-3L

3.3.3.1 EQ-VAS

3.3.3.1.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Männliche sowie weibliche Patienten konnten die subjektive Einschätzung ihres Gesundheitszustands im Follow-Up von präoperativ bis zu einem Jahr nach der Operation signifikant verbessern. Schätzten die Männer präoperativ ihren Gesundheitszustand noch bei $59,8 \pm 18,77$ ein, so lag dieser Wert 1 Jahr nach dem Eingriff bei $72,42 \pm 14,68$ (+ 21,1 %; $p < 0,001$). Auch die Frauen steigerten ihren präoperativen Wert von $61,98 \pm 16,19$ innerhalb eines Jahres auf $71,05 \pm 15,08$ (+ 14,6 %; $p = 0,010$). Der postoperativ erhobene Wert bei Entlassung der Patienten lag bei beiden Geschlechtern auf dem präoperativen Niveau (Männer $59,84 \pm 16,68$; Frauen $61,29 \pm 14,96$; $p = 0,526$). Die Verbesserung trat erst ein halbes Jahr nach dem Eingriff bei beiden Untersuchungsgruppen ein. So konnten im präoperativen Vergleich die männlichen Probanden ein halbes Jahr nach der Operation die subjektive Einschätzung ihres Gesundheitszustands signifikant verbessern auf $68,15 \pm 17,4$; $p = 0,001$). In den letzten sechs Monaten des Follow-Up war die Verbesserung auf der Gesundheitsskala bei den Männern jedoch nicht mehr signifikant ($p = 0,054$). Bei den weiblichen Probanden war die Verbesserung auf der EQ-VAS im präoperativen Vergleich ebenfalls zu den beiden letzten Messzeitpunkten jeweils signifikant (ein halbes Jahr postoperativ $69,74 \pm 14,55$; $p = 0,030$, ein Jahr postoperativ $71,05 \pm 15,07$; $p = 0,010$). Gleichmaßen war die maximale Verbesserung des VAS-Wertes bei den Frauen zur Halbjahresuntersuchung schon erreicht: der Vergleich zwischen Halbjahres- und 1-Jahres-Untersuchung war nicht mehr signifikant ($p = 0,347$). Die Veränderung auf der VAS war bei

beiden Geschlechtern von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung signifikant ($p < 0,001$) und war mit einem mittleren Haupteffekt verbunden (partielles $\text{Eta}^2 = .139$). Die Veränderung bis zur 1-Jahres-Untersuchung war im präoperativen Vergleich ebenfalls bei beiden Untersuchungsgruppen signifikant ($p < 0,001$) und mit einem starken Haupteffekt verbunden (partielles $\text{Eta}^2 = .219$).

3.3.3.1.2 Operationsspezifische Unterschiede

Auch im operationsspezifischen Vergleich von AKE und TAVI konnte eine deutliche Verbesserung der subjektiven Gesundheitseinschätzung ein halbes Jahr sowie 1 Jahr nach Operation im Vergleich zum präoperativen Messzeitpunkt bei beiden Gruppen festgestellt werden. Die TAVI-Patienten schätzten ihren Gesundheitszustand präoperativ signifikant schlechter ein als die AKE-Patienten ($p = 0,010$, Abb. 25), konnten sich jedoch auf der Skala von $55,49 \pm 18,64$ auf $68,17 \pm 16,84$ nach 1 Jahr verbessern (+ 22,9 %; $p = 0,001$). Bei den AKE-Patienten war insgesamt eine Verbesserung auf der Skala von $64,55 \pm 16,24$ zu $74,49 \pm 12,65$ zu verzeichnen (+ 15,4 %; $p < 0,001$). Im präoperativen Vergleich konnten die AKE-Patienten ein halbes Jahr nach der Operation die subjektive Einschätzung ihres Gesundheitszustands signifikant verbessern (+ 8,42; 95 % CI: 2,84 – 12,58; $p = 0,003$). Zwischen dem Zeitpunkt der Halbjahres- und der 1-Jahres-Untersuchung war die Verbesserung auf der Gesundheitsskala jedoch nicht mehr signifikant (+ 1,52, 95 % CI: 1,38 – 4,43; $p = 0,285$). Bei den TAVI-Patienten war die Verbesserung auf der EQ-VAS im Vergleich zum präoperativen Zustand ebenfalls jeweils signifikant. Postoperativ zum Zeitpunkt der Entlassung kamen sie auf $60,59 \pm 13,55$ (+ 5,49; 95 % CI: 0,91 – 11,08; $p = 0,003$), ein halbes Jahr später auf $63,22 \pm 15,42$ (+ 7,73; 95 % CI: 2,54 – 13,91; $p = 0,008$), ein Jahr postoperativ auf $68,17 \pm 16,83$ (+ 12,68; 95 % CI: 5,53 – 19,11; $p < 0,001$), Abb. 25. Der Vergleich zwischen Halbjahres- und 1-Jahres-Untersuchung bewegte sich bei den TAVI-Patienten knapp über Signifikanzniveau ($p = 0,050$).

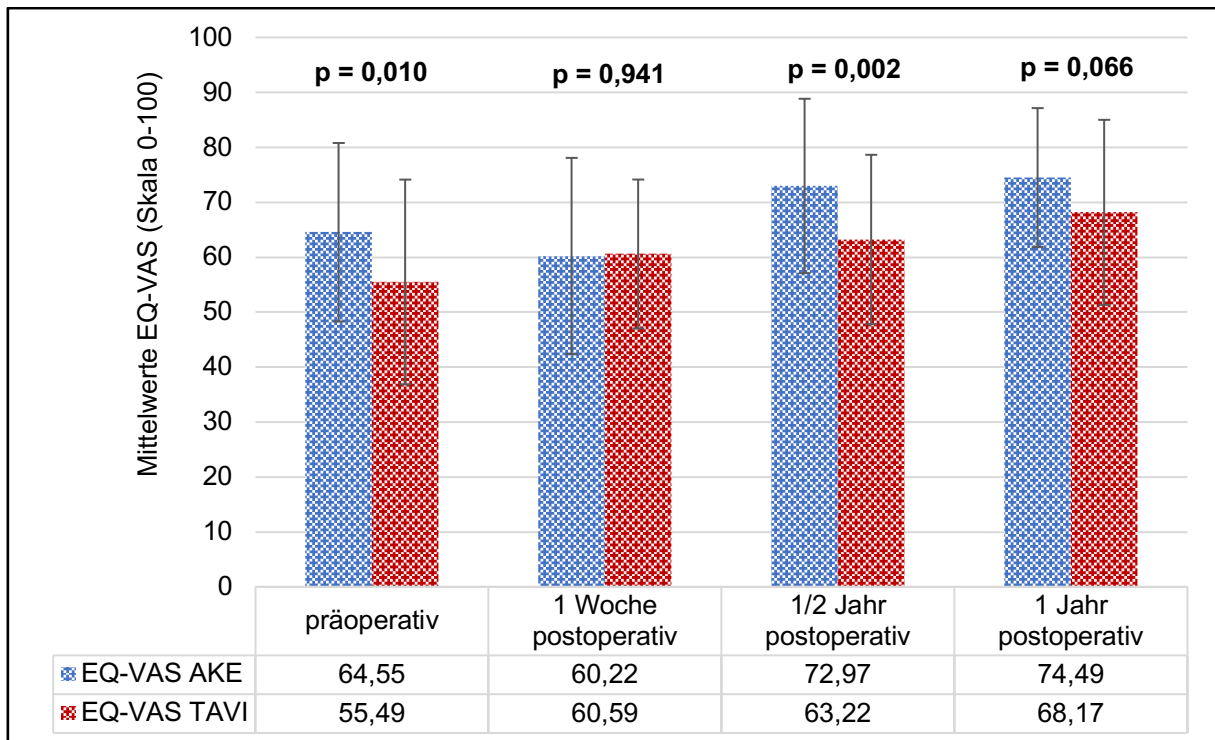


Abbildung 25: Subjektive Einschätzung des Gesundheitszustands: AKE (n = 66) vs. TAVI (n = 51)

Die Erhöhung der EQ-VAS war in den Untersuchungsgruppen AKE und TAVI von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung signifikant ($p < 0,001$) und mit einem großen Haupteffekt (partielles $\text{Eta}^2 = .152$) verbunden. Höchst signifikant war zudem der Vergleich der subjektiven Gesundheitseinschätzung von präoperativ bis 1 Jahr nach der Operation bei beiden OP-Kohorten mit großem Haupteffekt (partielles $\text{Eta}^2 = .250$, $p < 0,001$).

3.3.3.2 EQ-Index

3.3.3.2.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Präoperativ hatten die männlichen Patienten einen EQ-Index von $80,27 \pm 17,67$, der postoperativ nicht signifikant auf $76,18 \pm 17,79$ sank ($p = 0,094$). Im direkten präoperativen Vergleich erhöhte sich der EQ-Index bei ihnen ein halbes Jahr nach der Operation auf $88,28 \pm 14,97$ (+ 8,01; 95 % CI: 3,84 – 12,00; $p < 0,001$) sowie 1 Jahr nach Operation auf $90,16 \pm 14,54$ (+ 9,89; 95 % CI: 3,86 – 13,57; $p < 0,001$) hochsignifikant. Die Verbesserung zwischen Halbjahres- und 1-Jahres-Untersuchung war nicht signifikant ($p = 0,518$). Die weiblichen Patienten waren präoperativ auf einem ähnlichen Niveau wie die männlichen Patienten ($p = 0,733$) mit einem EQ-Index von $81,40 \pm 16,27$. Postoperativ sank der Gesundheitsindex der Frauen jedoch signifikant ab auf $71,95 \pm 19,39$ ($p = 0,003$), erholte sich im weiteren Follow-Up jedoch stetig. Die EQ-Index-Verbesserung von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung war knapp signifikant ($87,18 \pm 15,89$; + 5,78; 95 % CI: 3,84 – 12,10; $p = 0,042$). Insgesamt

konnten sich die Frauen bezüglich ihres präoperativen Gesundheitsindex signifikant auf $87,89 \pm 14,73$ zur 1-Jahres-Untersuchung verbessern ($+ 6,49$; 95 % CI: $1,83 - 10,28$; $p = 0,006$). Zwischen männlichen und weiblichen Patienten gab es zu keinem der vier Messzeitpunkte einen signifikanten Unterschied beim EQ-5D-Index (präoperativ $p = 0,003$; postoperativ $p = 0,248$; ein halbes Jahr postoperativ $p = 0,724$; ein Jahr postoperativ $p = 0,453$). Die Veränderung des Gesundheitsindex war bei beiden Geschlechtern von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung signifikant ($p < 0,001$) und mit starkem Haupteffekt verbunden (partielles $\text{Eta}^2 = .149$). Die Veränderung bis zur 1-Jahres-Untersuchung war im präoperativen Vergleich ebenfalls bei beiden Untersuchungsgruppen signifikant ($p < 0,001$) und wiederum mit hohem Haupteffekt verbunden (partielles $\text{Eta}^2 = .153$).

3.3.3.2 Operationsspezifische Unterschiede

Präoperativ hatten die AKE-Patienten mit $85,61 \pm 13,83$ einen signifikant höheren EQ-Index als die TAVI-Patienten mit $74,31 \pm 18,9$ ($p < 0,001$). Während der Gesundheitsindex bei den TAVI-Patienten 1 Woche postoperativ auf $77,55 \pm 18,88$ anstieg, fiel er bei den AKE-Patienten auf $72,17 \pm 17,86$ deutlich, sodass es zu einer Angleichung des Gesundheitsindex zwischen beiden Untersuchungsgruppen kam ($p = 0,121$). Ein halbes Jahr postoperativ im Follow-Up erholte sich der Index bei den AKE-Patienten wieder auf $92,54 \pm 12,26$ und blieb das folgende halbe Jahr stabil auf einem Niveau von $92,03 \pm 12,29$. Auch bei den TAVI-Patienten erhöhte sich der Index weiter im Follow-Up mit einem Halbjahreswert von $81,59 \pm 16,7$ und einem Einjahreswert von $85,37 \pm 16,75$, blieb jedoch insgesamt deutlich unter dem Niveau der AKE-Patienten (ein halbes Jahr postoperativ $p < 0,001$; ein Jahr postoperativ $p = 0,018$) Abb. 26.

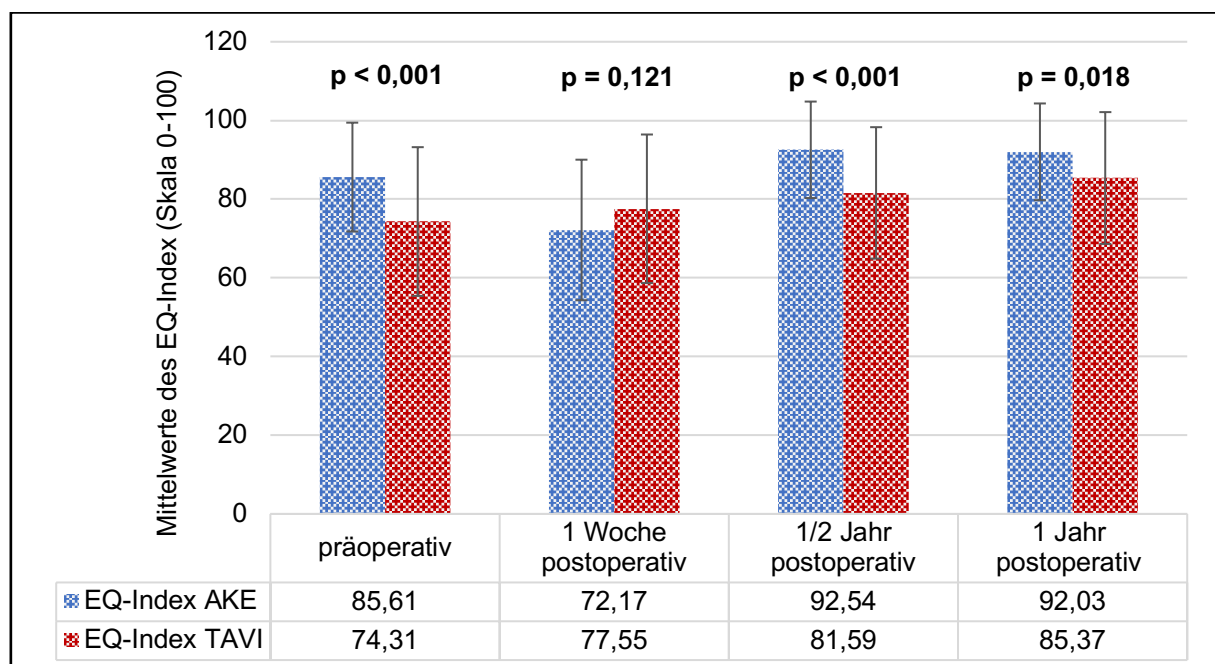


Abbildung 26: EQ-Index bei AKE- und TAVI-Patienten: AKE (n = 66) vs. TAVI (n = 51)

Der postoperative Abfall des Gesundheitsindex war in der AKE-Gruppe hochsignifikant (-13,44; 95 % CI: 9,66 – 13,84; $p < 0,001$), während der gegenläufige postoperative Anstieg des Index in der TAVI-Gruppe auf einem nicht-signifikanten Niveau blieb (+ 3,24; 95 % CI: 2,29 – 9,31; $p = 0,195$). Die Erholung des EQ-Index in der AKE- sowie in der TAVI-Gruppe war nach einem halben Jahr im präoperativen Vergleich jeweils signifikant (AKE: + 6,93; 95 % CI: 2,39 – 10,48; $p = 0,003$, TAVI: + 7,28; 95 % CI: 2,94 – 12,97; $p = 0,003$). Ein signifikanter Unterschied war zwischen den letzten beiden Messzeitpunkten des postoperativen Follow-Up im Vergleich beider Kohorten festzustellen (Abb. 26). Die TAVI-Kohorte konnte sich insgesamt nach 1 Jahr um 14,90 % (+ 11,06; 95 % CI: 4,67 – 15,82; $p < 0,001$) steigern, die AKE-Kohorte um 7,51 % (+ 6,42; CI 95 %: 1,66 – 10,21; $p = 0,004$). Die Veränderung des Gesundheitsindex war bei den Untersuchungsgruppen AKE und TAVI von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung signifikant ($p < 0,001$) und mit großem Haupteffekt verbunden (partielles $\text{Eta}^2 = .169$). Die Veränderung bis zur 1-Jahres-Untersuchung war im präoperativen Vergleich ebenfalls bei beiden Untersuchungsgruppen signifikant ($p < 0,001$) und mit einem großen Haupteffekt verbunden (partielles $\text{Eta}^2 = .184$).

3.3.4 Time-Trade-Off

3.3.4.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Bei den männlichen Patienten gab es von prä- zu postoperativ ($p = 0,127$) sowie von präoperativ zur Halbjahresuntersuchung ($p = 0,068$) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Time-Trade-Off (= TTO). Signifikant war jedoch der Vergleich des TTO-Wert 1 Jahr postoperativ verglichen zum erhobenen präoperativen Wert (- 0,70; 95 % CI: 0,173 – 1,23; $p = 0,014$). Bei den weiblichen Patienten war dies ebenso der Fall: Von prä- zu postoperativ ($p = 0,052$) sowie prä- zu ein halbes Jahr postoperativ ($p = 0,273$) gab es keinen signifikanten Unterschied im TTO-Wert. Der Vergleich des präoperativen TTO-Werts zur Einjahresuntersuchung war ebenfalls wie bei den Männern hochsignifikant (- 1,24; 95 % CI: 0,28 – 1,72; $p = 0,006$). Bei den Frauen war zusätzlich der TTO-Wert von der Halbjahresuntersuchung bis 1 Jahr postoperativ signifikant unterschiedlich (- 0,59; 95 % CI: 0,17 – 1,14; $p = 0,006$). Männliche und weibliche Patienten hatten zu jedem der vier Messzeitpunkte signifikant differente Time-Trade-Off Werte: Die weiblichen Patienten wollten zu jedem Messzeitpunkt signifikant mehr Lebensjahre abgeben als die männlichen Patienten (präoperativ $p = 0,016$; postoperativ $p = 0,023$; ein halbes Jahr postoperativ $p = 0,008$; ein Jahr postoperativ $p = 0,048$). Die Reduktion der Jahresanzahl im Time-Trade-Off von präoperativ bis zur Halbjahresuntersuchung war bei beiden Gruppen signifikant und mit einem geringen Haupteffekt verbunden (partielles $\text{Eta}^2 = .051$, $p = 0,022$). Im Vergleich zur 1-Jahres-Untersuchung im zeitlichen Verlauf nach 1 Jahr war bei beiden Gruppen höchst signifikant ($p < 0,001$).

3.3.4.2 Operationsspezifische Unterschiede

Präoperativ wollten die AKE-Patienten im Durchschnitt 1,53 Jahre (95 % CI: 1,00 – 2,06) ihrer Lebenszeit abgeben. Bei den TAVI-Patienten waren dies 1,12 Jahre (95 % CI: 0,56 – 1,67). Postoperativ stieg die Anzahl der Jahre, welche für einen Tausch zu optimaler Gesundheit abgegeben würden, in beiden Gruppen an (AKE: 1,95 Jahre; 95 % CI: 1,31 – 2,59; TAVI: 1,92 Jahre; 95 % CI: 1,24 – 2,59). Ein halbes Jahr postoperativ wollten die AKE-Patienten 0,95 Jahre abgeben (95 % CI: 0,51 – 1,38) und die TAVI-Patienten 0,78 Jahre (95 % CI: 0,35 – 1,21); $p = 0,721$, Abb. 27. Ein Jahr postoperativ war dieser Unterschied zwischen beiden Operationsgruppen ebenfalls nicht signifikant (AKE: 0,55 Jahre; 95 % CI: 0,21 – 0,90; TAVI: 0,3 Jahre; 95 % CI: 0,00 – 0,61); $p = 0,178$. Der Verlauf des TTO war jeweils in beiden Untersuchungsgruppen über den Zeitraum des Follow-Up ähnlich (Abb. 27). Beide OP-Kohorten wollten postoperativ zum Zeitpunkt der Entlassung mehr Jahre an Lebenszeit abgeben als präoperativ. Die AKE-Patienten konnten bei der Anzahl der Jahre im Time-Trade-Off von prä- zu einer Woche postoperativ keinen signifikanten Unterschied aufweisen (+ 0,42; 95 % CI: 0,21 – 0,93; $p = 0,196$). Jedoch war der Vergleich von präoperativ zur Halbjahresuntersuchung (- 0,58; 95 % CI: 0,11 – 1,13; $p = 0,012$) sowie zur 1-Jahresuntersuchung (- 0,98; 95 % CI: 0,32 – 1,54; $p = 0,005$) signifikant.

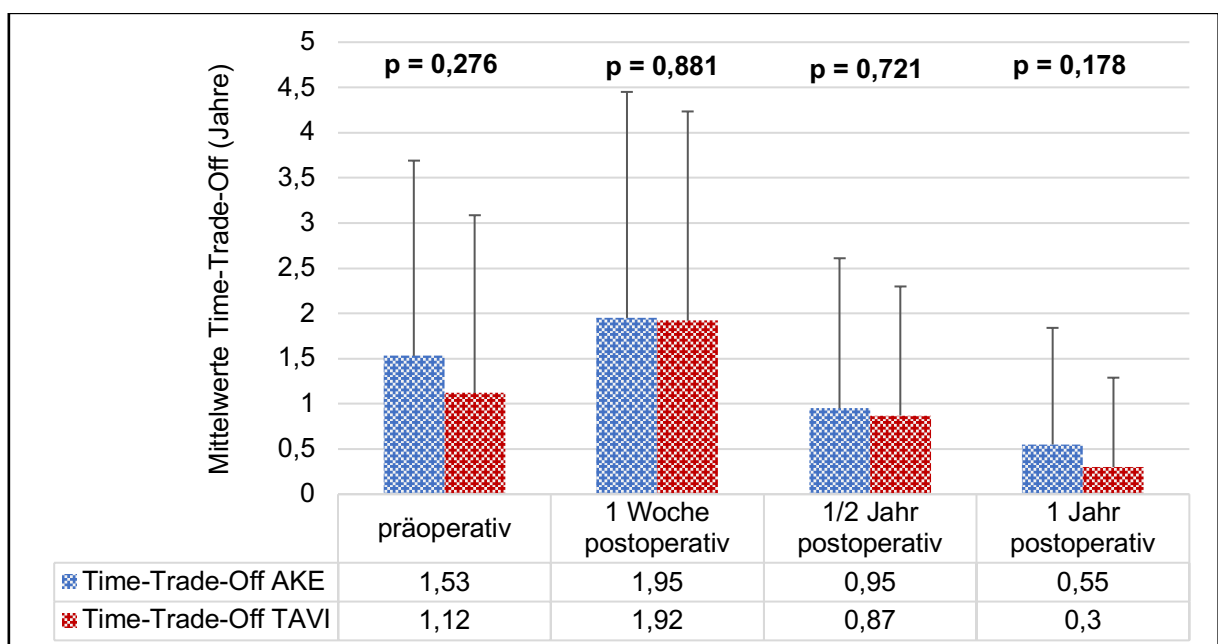


Abbildung 27: Time-Trade-Off bei AKE- und TAVI-Patienten: AKE (n = 66) vs. TAVI (n = 51)

Die TAVI-Patienten wollten postoperativ zum Zeitpunkt der Entlassung signifikant mehr Jahre abgeben als noch vor Operation (+ 0,8; 95 % CI: 0,04 – 1,41; $p = 0,036$). Ein halbes Jahr nach der Operation kam es zu einem Absinken der abzugebenden Jahre (- 0,25; 95 % CI: 0,32 – 0,80). Im präoperativen Vergleich führte dies jedoch zu keiner Signifikanz ($p = 0,584$). Der

Trend, mehr Jahre an Lebenszeit behalten zu wollen, setzte sich aber 1 Jahr nach der Operation bei den TAVI-Patienten weiter fort: Sie wollten 1 Jahr nach Operation signifikant mehr Lebensjahre für sich beanspruchen als noch vor dem Eingriff (- 0,82; 95 % CI: 0,08 – 1,23; $p = 0,011$). Insgesamt konnten beide OP-Gruppen ihren Time-Trade-Off-Wert im postoperativen Verlauf signifikant senken: Im Vergleich von präoperativ bis zum Halbjahrestermin war dies mit einem mittleren Haupteffekt verbunden (partielles $\text{Eta}^2 = .047$; $p = 0,028$). Von präoperativ bis zur 1-Jahres-Untersuchung war diese Veränderung bei AKE- sowie TAVI-Patienten mit einem mittleren Haupteffekt noch deutlicher ausgeprägt (partielles $\text{Eta}^2 = .124$; $p < 0,001$).

3.4 Korrelation physischer und psychischer Parameter

3.4.1 Physische Parameter untereinander

3.4.1.1 Präoperativer Zustand

Die Korrelationen wurden für die gesamte Kohorte ($n = 117$) berechnet. Präoperativ zeigte sich ein negativer Trend ($r = - 0,161$) zwischen der Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtests und dem NT-proBNP-Wert (ng/l), welcher jedoch nicht signifikant war ($p = 0,085$). Zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (%) und der Gehstreckenlänge des Sechs-Minuten-Gehtests (m) zeigte sich präoperativ eine positive schwache Korrelation ($r = 0,253$), die signifikant war ($p = 0,006$), Abb. 28. Zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (%) und dem NT-proBNP-Wert (ng/l) zeigte sich im präoperativen Zustand eine negative Korrelation ($r = - 0,391$), die ebenfalls signifikant war ($p < 0,001$), Abb. 29.

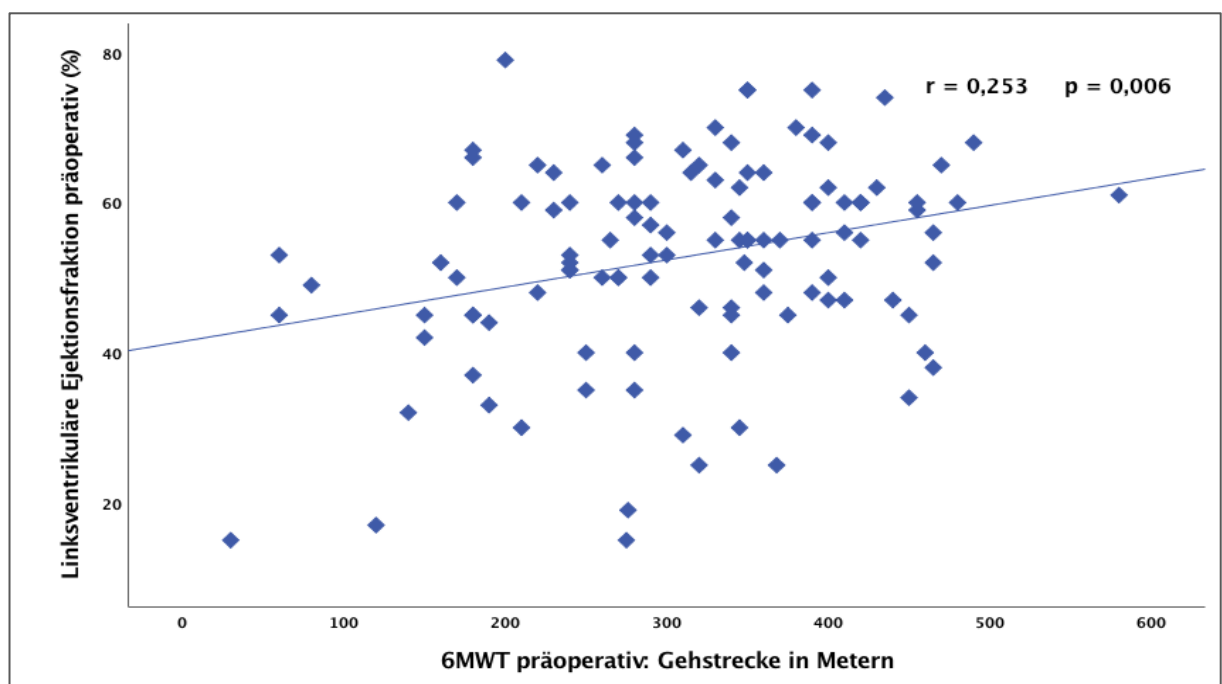


Abbildung 28: Präoperative Korrelation zwischen LVEF und 6MWT ($n=117$)

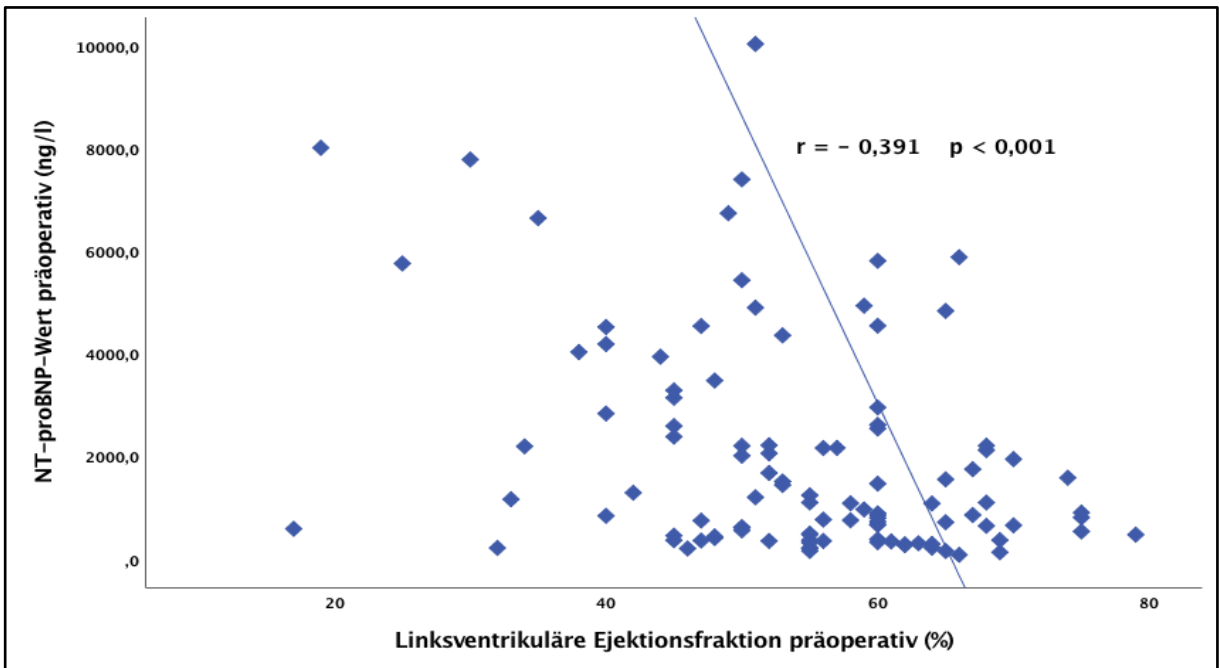


Abbildung 29: Präoperative Korrelation zwischen NT-proBNP und LVEF (n = 117)

3.4.1.2 Postoperativer Zustand

Zum Abschluss des Follow-Ups nach 12 Monaten postoperativ zeigte sich eine negative schwache Korrelation ($r = -0,245$) zwischen der Gehstreckenlänge des 6-Minuten-Gehtests und dem NT-proBNP-Wert, welche signifikant war ($p = 0,024$), Abb. 30. Die Korrelation zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (%) und der Gehstreckenlänge des Sechs-Minuten-Gehtests (Meter) blieb auch 1 Jahr nach der Operation schwach positiv ($r = 0,280$) sowie signifikant ($p = 0,009$), Abb. 31.

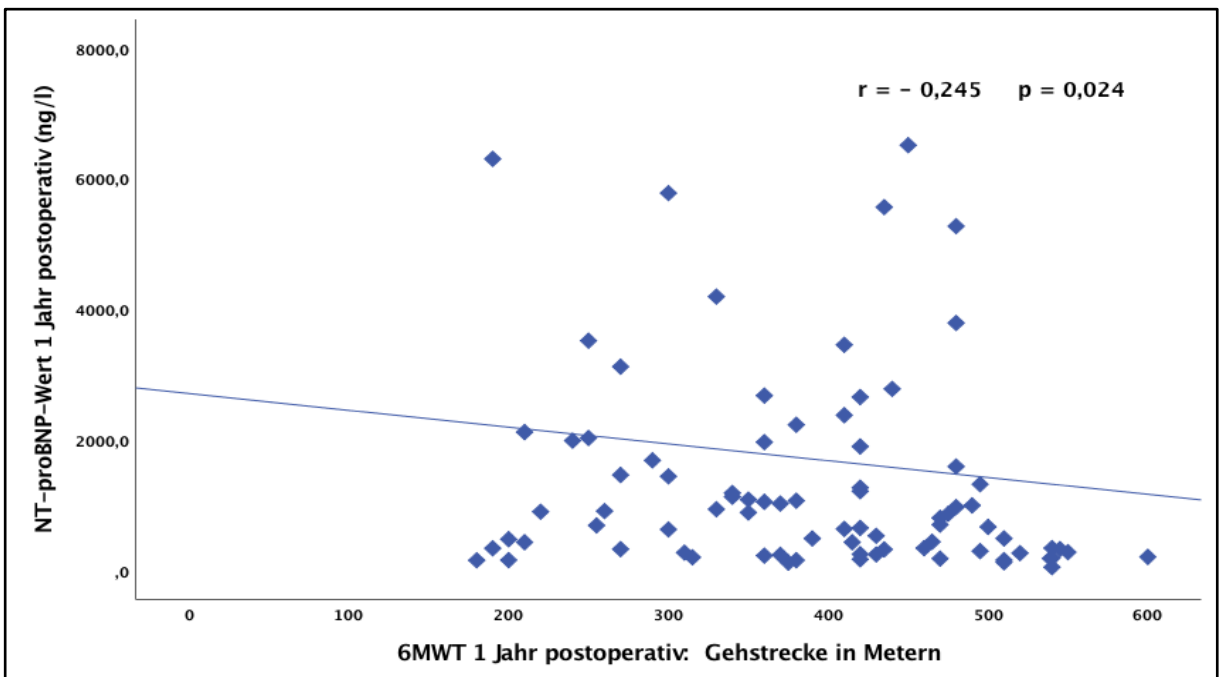


Abbildung 30: Postoperative Korrelationen zwischen 6MWT und NT-proBNP (n=117)

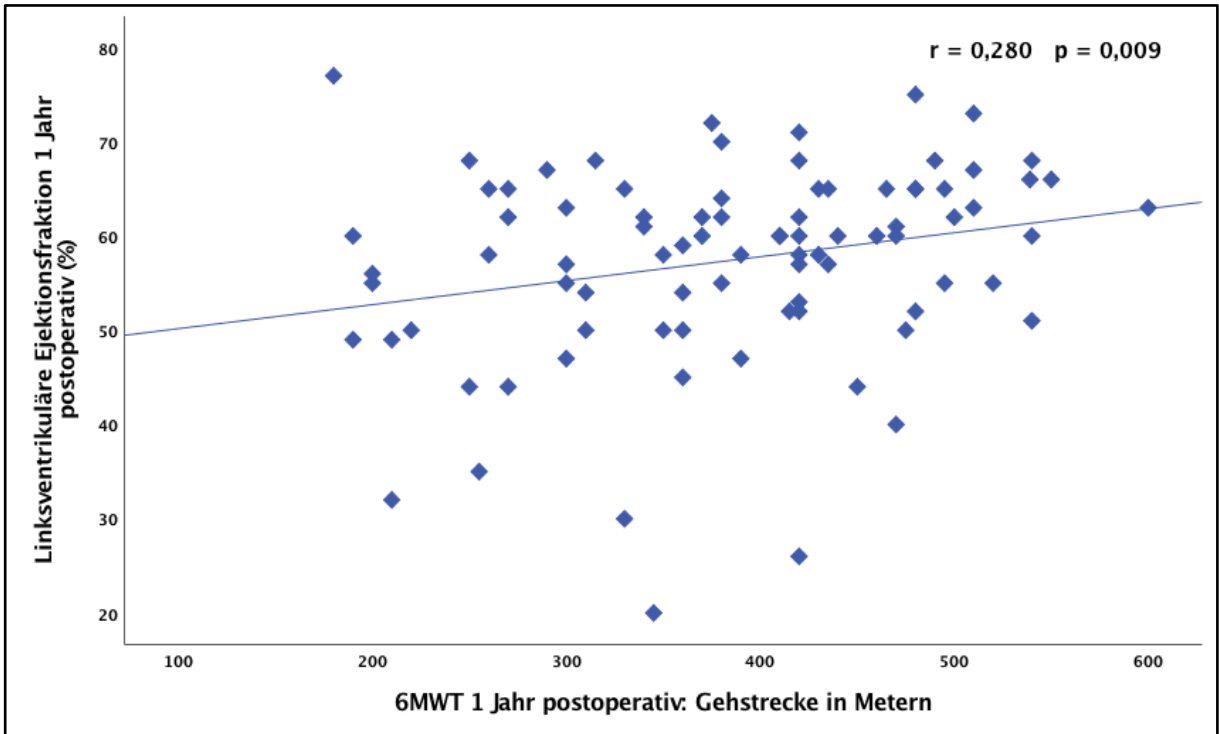


Abbildung 31: Postoperative Korrelationen zwischen LVEF und 6MWT (n = 117)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) und der NT-proBNP-Wert (ng/l) blieben 1 Jahr postoperativ miteinander schwach negativ korreliert ($r = -0,252$). Diese Korrelation war signifikant ($p = 0,021$), Abb. 32.

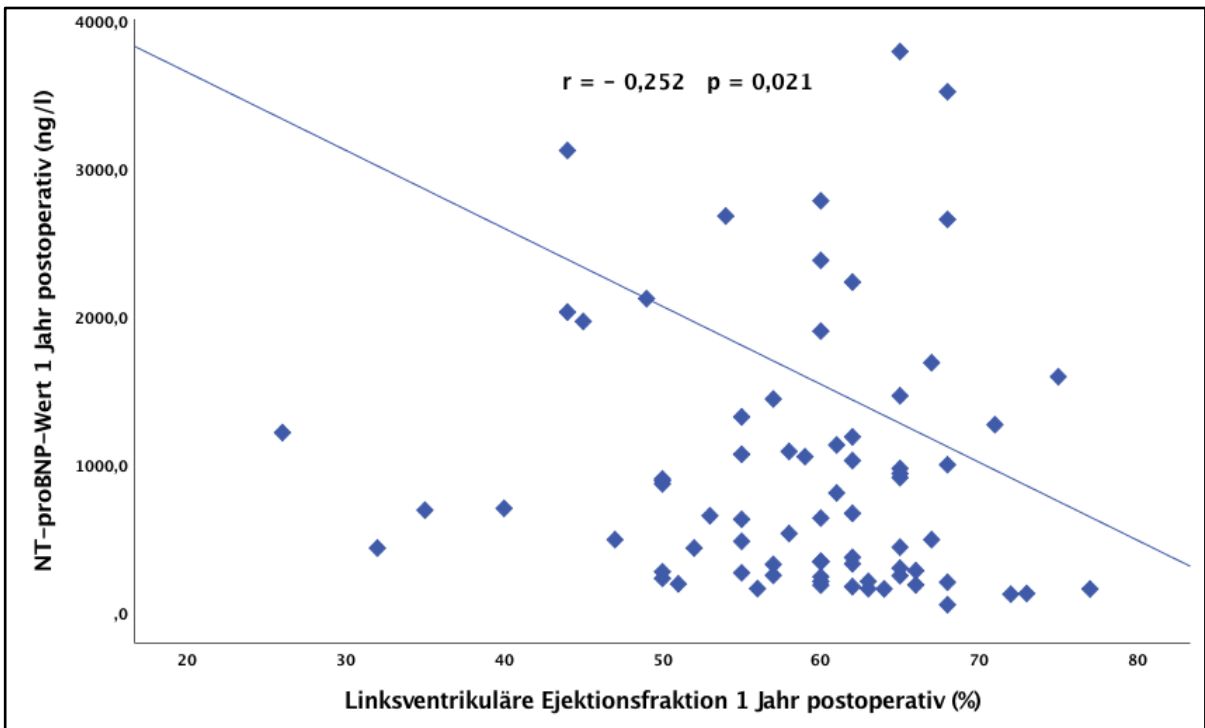


Abbildung 32: Postoperative Korrelation zwischen NT-proBNP und LVEF (n = 117)

3.4.2 Psychische Parameter untereinander

3.4.2.1 Präoperativer Zustand

3.4.2.1.1 Subjektiv physische Lebensqualität

In Bezug auf die körperliche Lebensqualität (SF-12) ergab sich präoperativ eine signifikante und stark positive Korrelation mit dem EQ-Index ($r = 0,669$; $p < 0,001$), Abb. 33. Außerdem ergab sich ebenfalls eine signifikante stark positive Korrelation mit der Visuellen Analog-Skala (EQ-VAS) ($r = 0,545$; $p < 0,001$), Abb. 34.

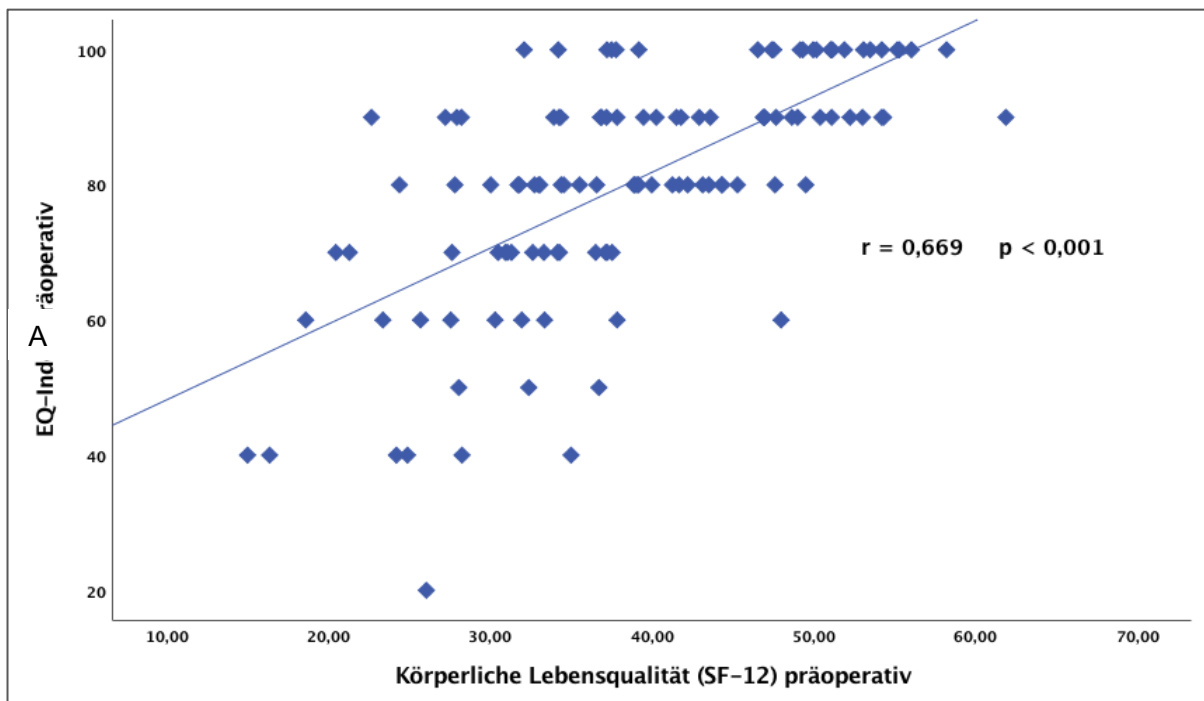


Abbildung 33: Postoperative Korrelation zwischen EQ-Index und körperlicher Lebensqualität (n=117)

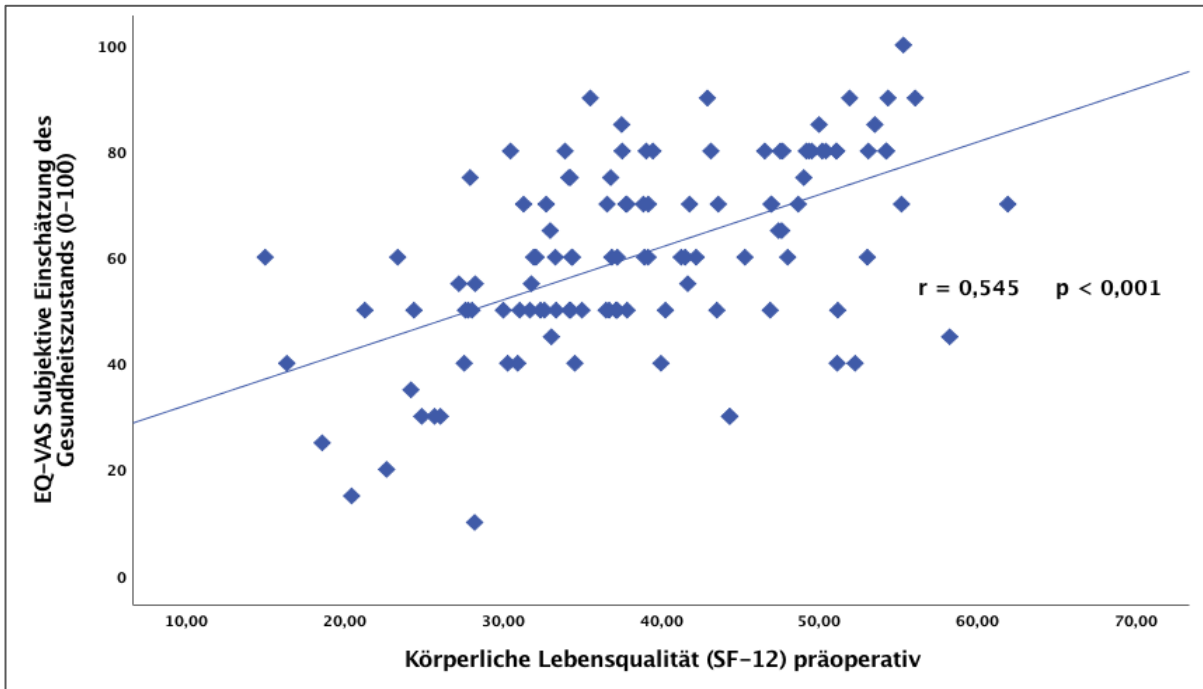


Abbildung 34: Postoperative Korrelation zwischen EQ-VAS und körperlicher Lebensqualität (n = 117)

Die in Tabelle 14 aufgeführten, weiteren psychischen Variablen zeigten keine Korrelation mit den physischen Variablen.

Tabelle 14: Präoperative Korrelationen der körperlichen Lebensqualität (SF-12)

Korrelation mit körperlicher Lebensqualität (SF-12)	Korrelationskoeffizient (r)	p
Psychische Lebensqualität (SF-12)	0,017	0,861
Depressivität (HADS)	- 0,091	0,335
Angst (HADS)	- 0,050	0,594
Time-Trade-Off	0,080	0,394

3.4.2.1.2 Subjektiv psychische Lebensqualität

Es ergab sich präoperativ eine schwache positive signifikante Korrelation zwischen dem EQ-Index und der psychischen Lebensqualität ($r = 0,291$; $p = 0,002$), Abb. 35. Darüber hinaus ergaben sich negative schwach ausgeprägte Korrelationen zwischen der psychischen Lebensqualität und Angst ($r = - 0,197$; $p = 0,035$), Abb. 36.

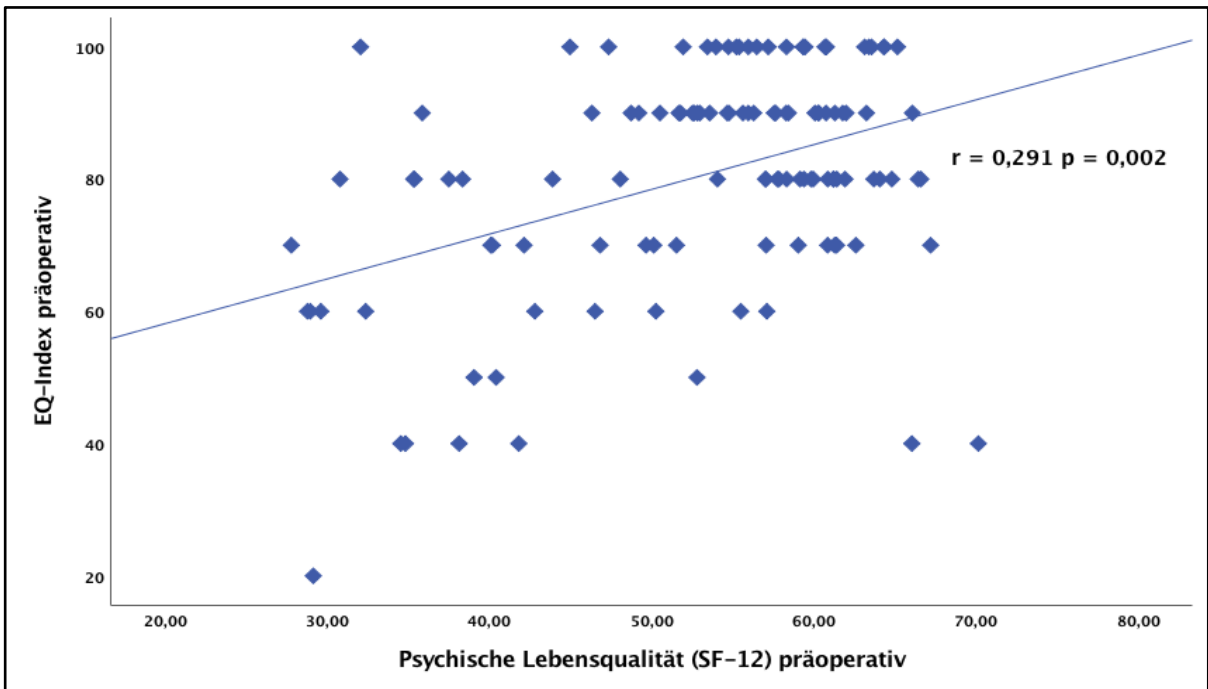


Abbildung 35: Postoperative Korrelation zwischen EQ-Index und der psychischen Lebensqualität (n=117)

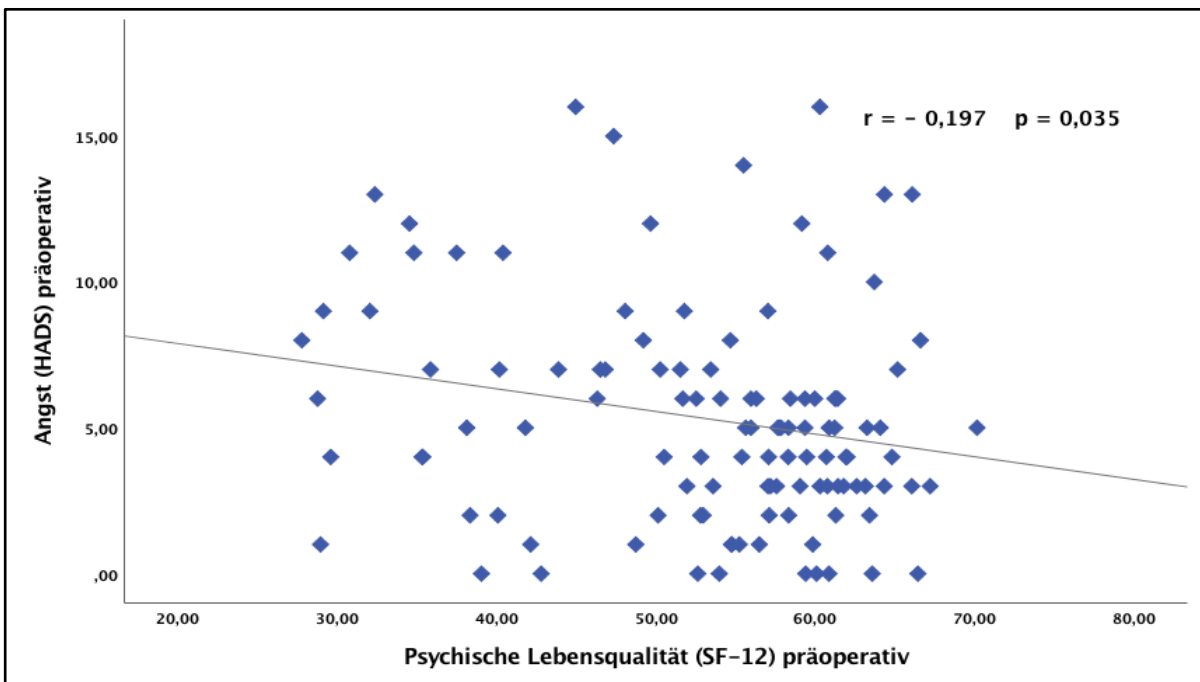


Abbildung 36: Postoperative Korrelation zwischen Angst und psychischer Lebensqualität (n = 117)

Die weiteren psychischen Parameter ergaben keine signifikanten Korrelationen mit der psychischen Lebensqualität und sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Präoperative Korrelationen der psychischen Lebensqualität (SF-12) (n = 117)

Korrelation mit psychischer Lebensqualität (SF-12)	Korrelationskoeffizient (r)	P
Depressivität (HADS)	- 0,159	0,090
EQ-VAS	0,147	0,117
Time-Trade-Off	- 0,135	0,149

3.4.2.2 Postoperativer Zustand

3.4.2.2.1 Subjektiv physische Lebensqualität

In Bezug auf die körperliche Lebensqualität (SF-12) ergab sich 1 Jahr postoperativ eine signifikante, starke positive Korrelation mit der EQ-VAS ($r = 0,568$; $p < 0,001$, Abb. 37 sowie eine starke positive Korrelation mit dem EQ-Index ($r = 0,703$, $p < 0,001$, Abb. 38).

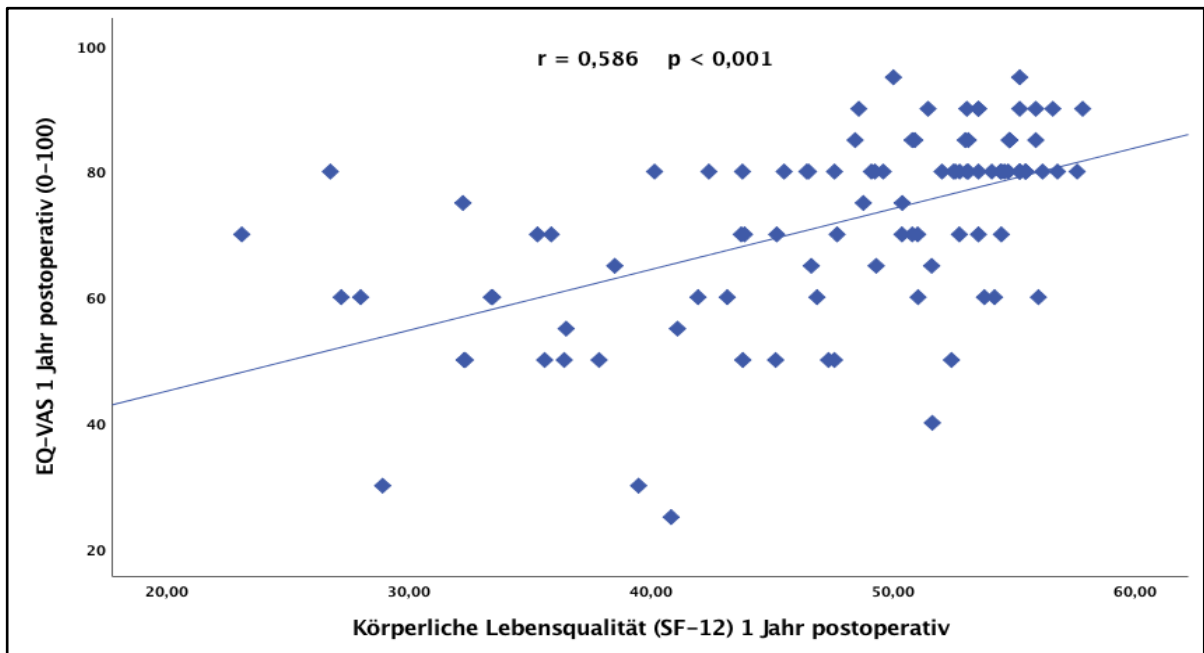


Abbildung 37: Postoperative Korrelation zwischen EQ-VAS und körperlichen Lebensqualität (n=117)

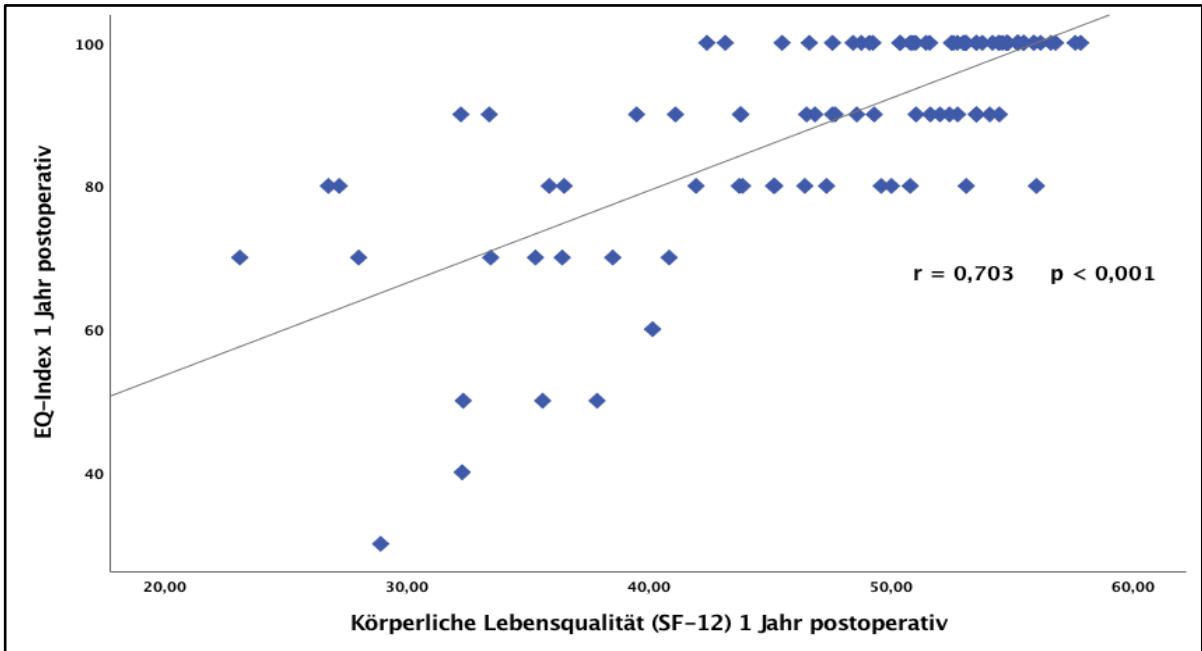


Abbildung 38: Postoperative Korrelation zwischen EQ-Index und körperlicher Lebensqualität (n = 117)

Außerdem zeigte sich eine schwache negative, jedoch signifikante Korrelation mit Angst (HADS) ($r = -0,234$; $p = 0,027$), Abb. 39. Die Korrelation zwischen körperlicher Lebensqualität und Depressivität war ebenfalls negativ, mittelgradig in ihrer Stärke und hochsignifikant ($r = -0,383$, $p < 0,001$), Abb. 40.

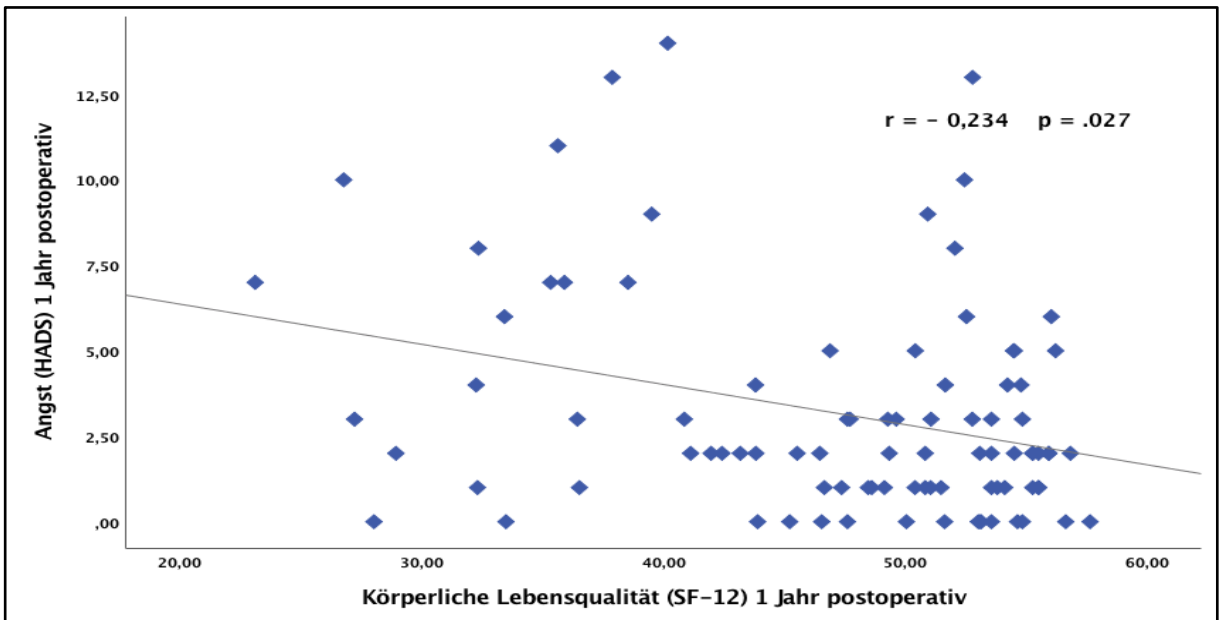


Abbildung 39: Postoperative Korrelation zwischen Angst und körperlicher Lebensqualität (n=117)

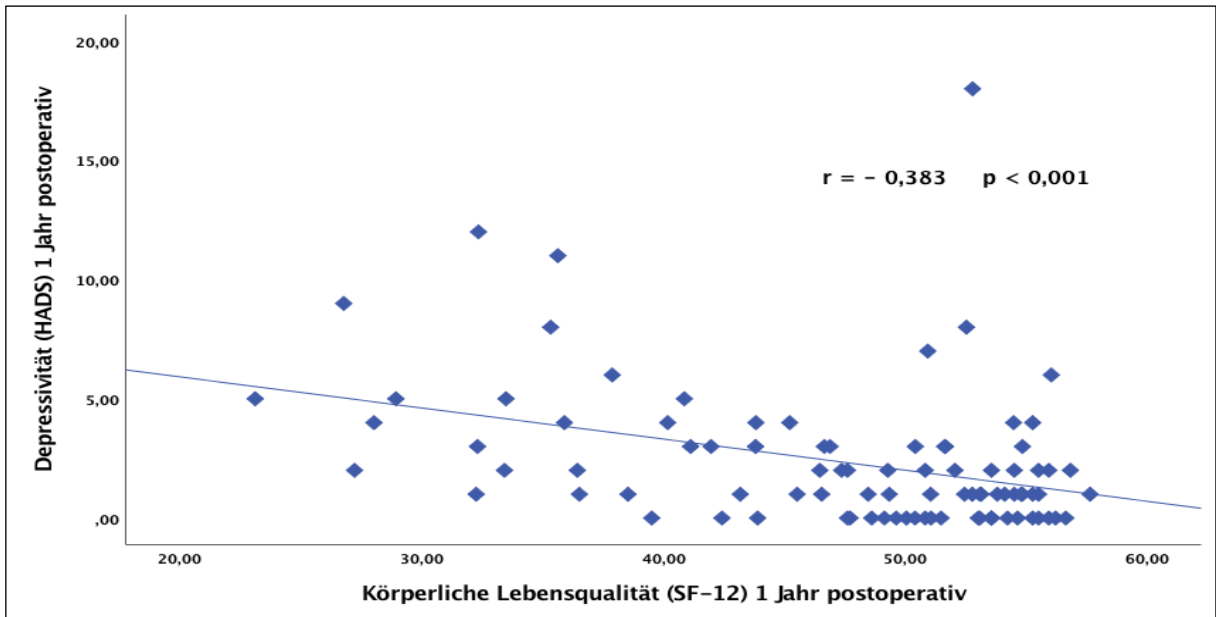


Abbildung 40: Postoperative Korrelation zwischen Depressivität und körperlicher Lebensqualität (n = 117)

Die beiden weiteren untersuchten psychischen Variablen (Psychische Lebensqualität, Time-Trade-Off) zeigten 1 Jahr postoperativ keine Korrelation mit der körperlichen Lebensqualität und sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Postoperative Korrelation der körperlichen Lebensqualität (SF-12) (n = 117)

Korrelation mit körperlicher Lebensqualität (SF-12)	Korrelationskoeffizient (r)	p
Psychische Lebensqualität (SF-12)	- 0,060	0,556
Time-Trade-Off	- 0,116	0,277

3.4.2.2 Subjektiv psychische Lebensqualität

Die vor dem Eingriff als signifikant detektierten Korrelationen der subjektiven Parameter konnten zum Follow-Up-Termin nach 1 Jahr nicht bestätigt werden. Angst sowie EQ-Index waren postoperativ nicht mehr signifikant mit der psychischen Lebensqualität korreliert (Angst $p = 0,170$, EQ-Index $p = 0,790$). Die restlichen subjektiven Parameter waren postoperativ ebenfalls nicht miteinander korreliert (Tab. 17).

Tabelle 17: Postoperative Korrelationen der psychischen Lebensqualität (SF-12) (n = 117)

Korrelation mit psychischer Lebensqualität (SF-12)	Korrelationskoeffizient (r)	p
Angst (HADS)	- 0,146	0,170
Depressivität (HADS)	- 0,195	0,066
EQ-Index	- 0,027	0,790
EQ-VAS	0,144	0,155
Time-Trade-Off	0,023	0,831

3.4.3 Psychische mit Physische Parametern

3.4.3.1 Präoperativer Zustand

3.4.3.1.1 6-Minuten-Gehtest

Im präoperativen Vergleich der physischen mit den psychischen Variablen ergab sich eine mittlere positive signifikante Korrelation zwischen der Gehstreckenlänge des 6-Minuten-Gehtests und der körperlichen Lebensqualität ($r = 0,419$, $p < 0,001$), Abb. 41.

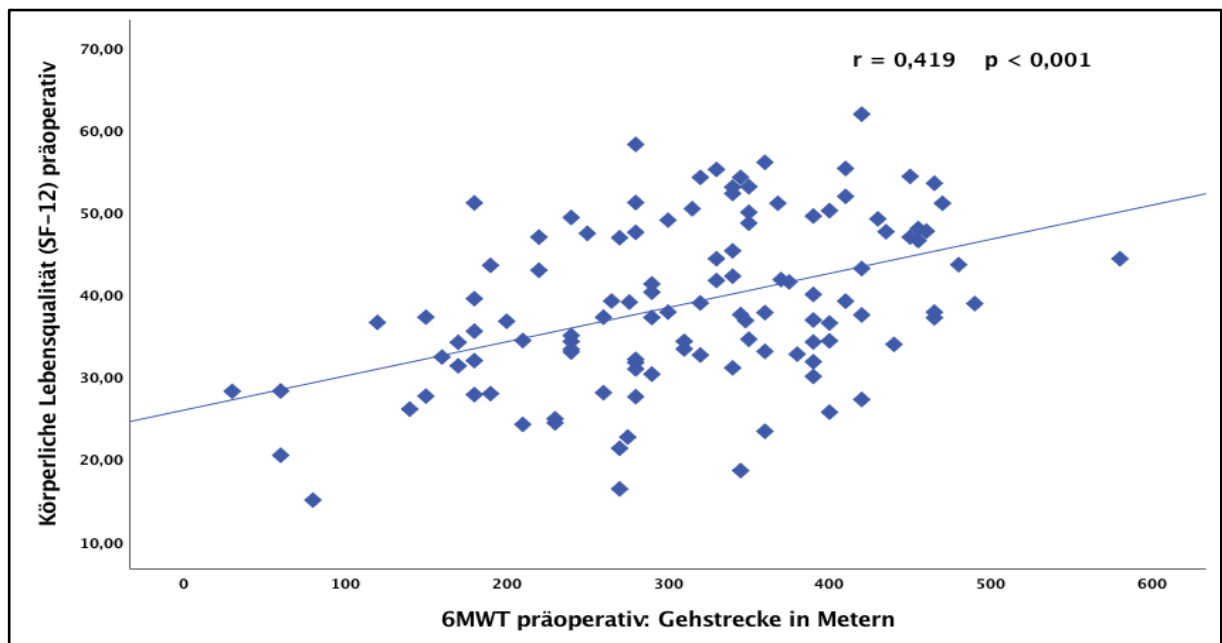


Abbildung 41: Präoperative Korrelationen zwischen körperlicher Lebensqualität und 6MWT (n = 117)

Auch im Vergleich mit der Visuellen Analog-Skala des EQ-5D Fragebogens sowie des EQ-Index ergab sich eine mittelgradige signifikante positive Korrelation (EQ-VAS $r = 0,306$, $p = 0,001$; EQ-Index $r = 0,347$, $p < 0,001$), Abb. 42 und 43.

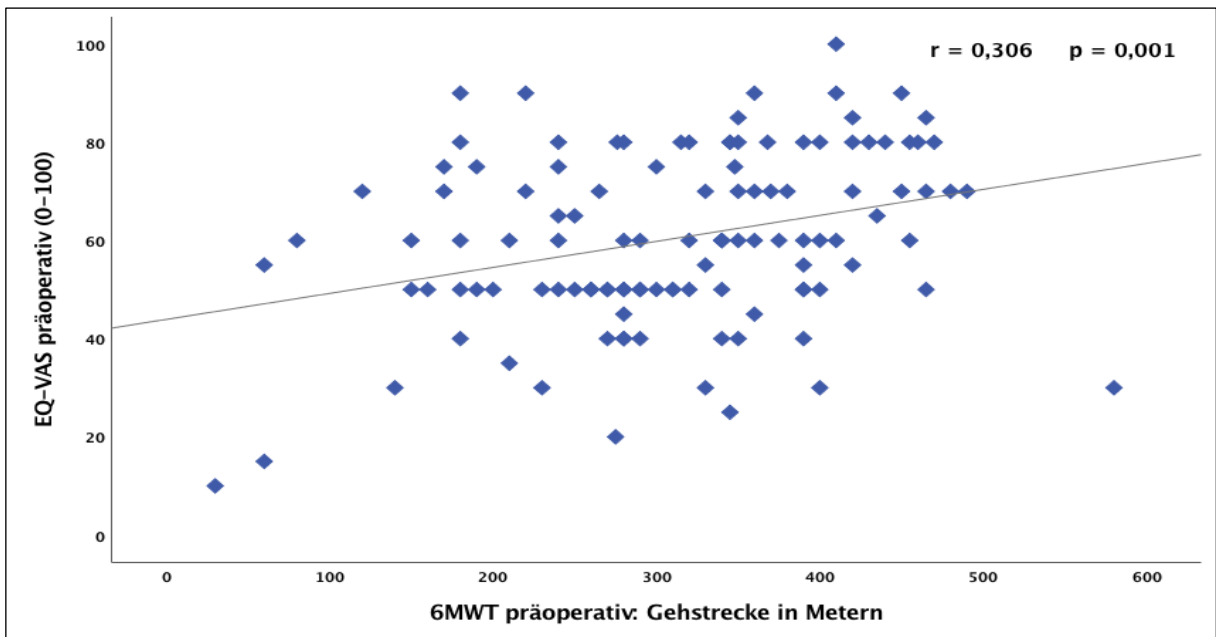


Abbildung 42: Präoperative Korrelation zwischen EQ-VAS und 6MWT (n=117)

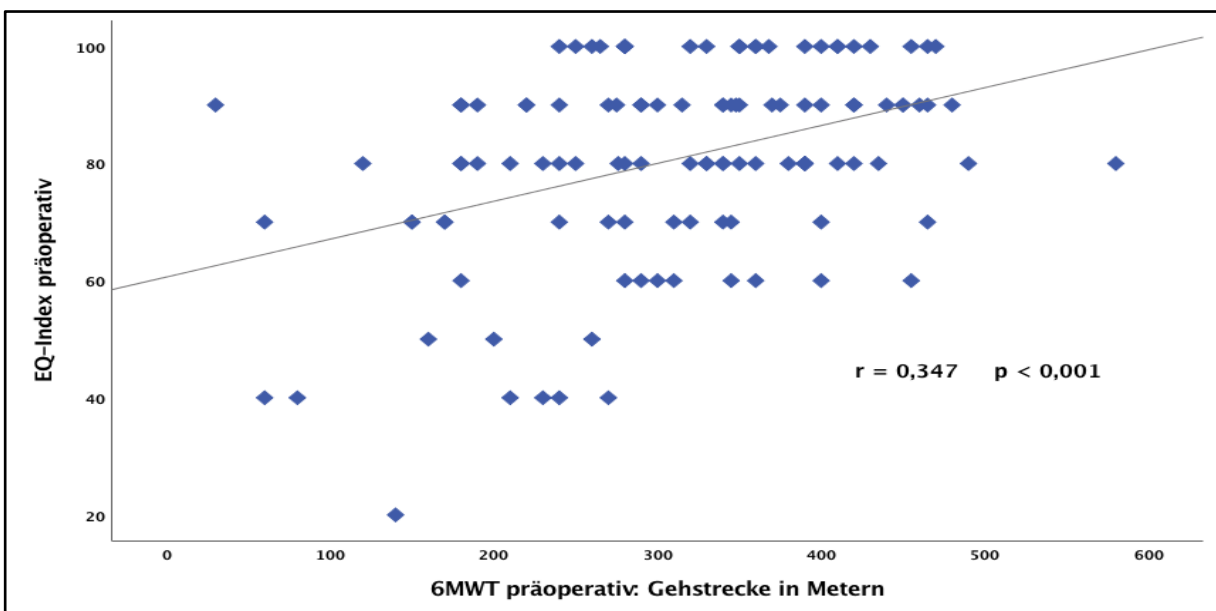


Abbildung 43: Präoperative Korrelation zwischen EQ-Index und 6MWT (n = 117)

Alle weiteren psychischen Variablen (Psychische Lebensqualität, Depressivität, Angst, Time-Trade-Off) korrelierten nicht mit der Länge der präoperativen Sechs-Minuten-Gehstrecke (Tab. 18).

Tabelle 18: Präoperative Korrelationen des Sechs-Minuten-Gehtest (n = 117)

Korrelation mit Sechs-Minuten-Gehtest	Korrelationskoeffizient (r)	p
Psychische Lebensqualität (SF-12)	0,107	0,256
Depressivität (HADS)	- 0,153	0,101
Angst (HADS)	0,036	0,698
Time-Trade-Off	0,055	0,559

3.4.3.1.2 NT-proBNP

Bezüglich des präoperativ erhobenen NT-proBNP-Werts ergab sich mit keiner der psychischen Variablen eine signifikante Korrelation (Tab. 19).

Tabelle 19: Präoperative Korrelationen des NT-proBNP (n = 117)

Korrelation mit NT-proBNP	Korrelationskoeffizient (r)	p
Körperliche Lebensqualität (SF-12)	- 0,181	0,053
Psychische Lebensqualität (SF-12)	- 0,081	0,389
Depressivität (HADS)	0,074	0,426
Angst (HADS)	- 0,069	0,460
EQ-Index	- 0,105	0,259
EQ-VAS	- 0,133	0,152
Time-Trade-Off	- 0,006	0,951

3.4.3.1.3 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)

In Hinsicht auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) ergab sich präoperativ eine sehr schwache, jedoch signifikante Korrelation mit der körperlichen Lebensqualität ($r = 0,188$, $p = 0,044$, Abb. 44).

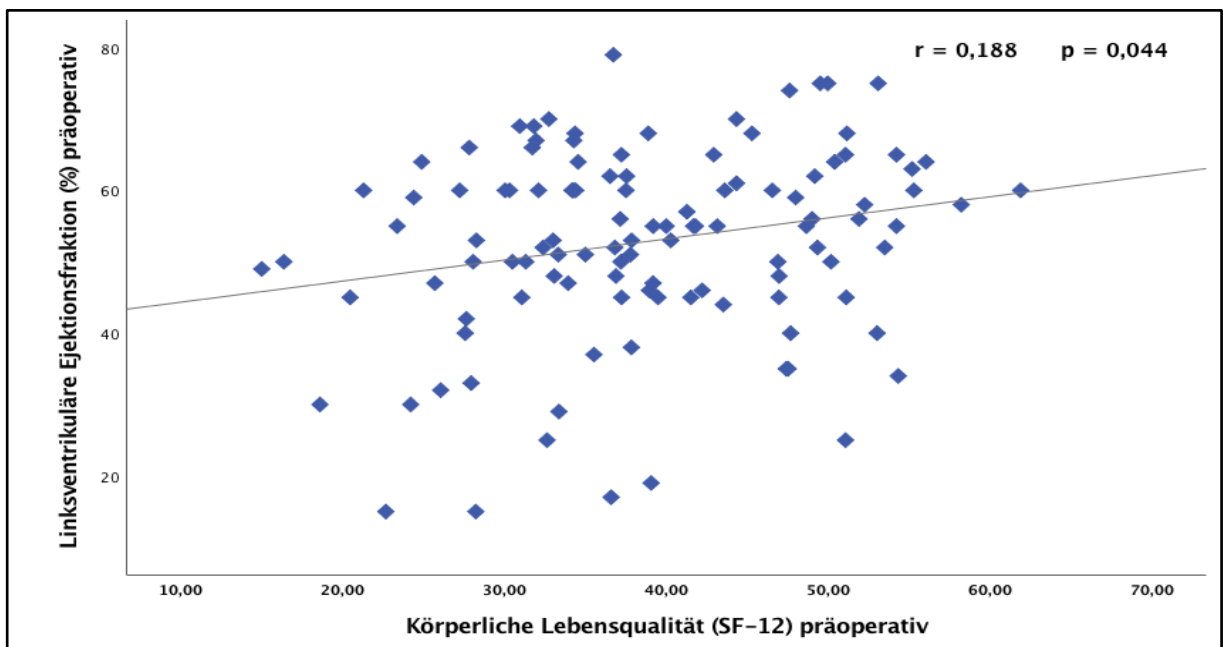


Abbildung 44: Präoperative Korrelation zwischen LVEF und körperlicher Lebensqualität (n=117)

Zwischen allen weiteren psychischen Variablen konnte keine Korrelation mit der präoperativ gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (%) gefunden werden, Tab. 20.

Tabelle 20: Präoperative Korrelationen der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (n = 117)

Korrelation mit der Linksventrikulären Ejektionsfraktion	Korrelationskoeffizient (r)	p
Psychische Lebensqualität (SF-12)	0,067	0,476
Depressivität (HADS)	0,093	0,319
Angst (HADS)	0,068	0,465
EQ-Index	- 0,120	0,199
EQ-VAS	0,100	0,282
Time-Trade-Off	0,107	0,251

3.4.3.2 Postoperativer Zustand

3.4.3.2.1 Sechs-Minuten-Gehtest

Nachdem präoperativ körperliche Lebensqualität (SF-12), EQ-Index sowie EQ-VAS mit dem Ergebnis des 6-Minuten-Gehtests jeweils signifikant korrelierten, konnten diese Korrelationen 1 Jahr postoperativ erneut gezeigt werden. Zur 1-Jahres-Untersuchung korrelierte der 6-Minuten-Gehtest stark positiv mit der körperlichen Lebensqualität ($r = 0,597$; $p < 0,001$, Abb. 45) und zeigte sich eine signifikante mittelgradige negative Korrelation zwischen 6-Minuten-Gehtest und Depressivität ($r = - 0,331$; $p < 0,010$), Abb. 46.

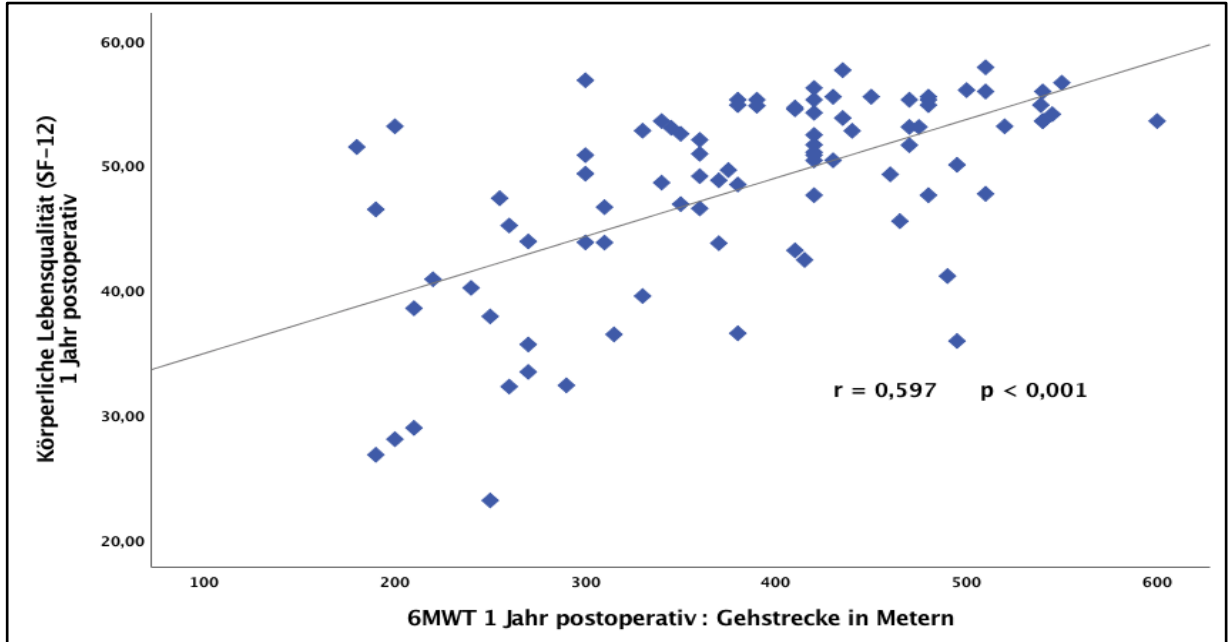


Abbildung 45: Postoperative Korrelation zwischen körperlicher Lebensqualität und 6MWT (n=117)

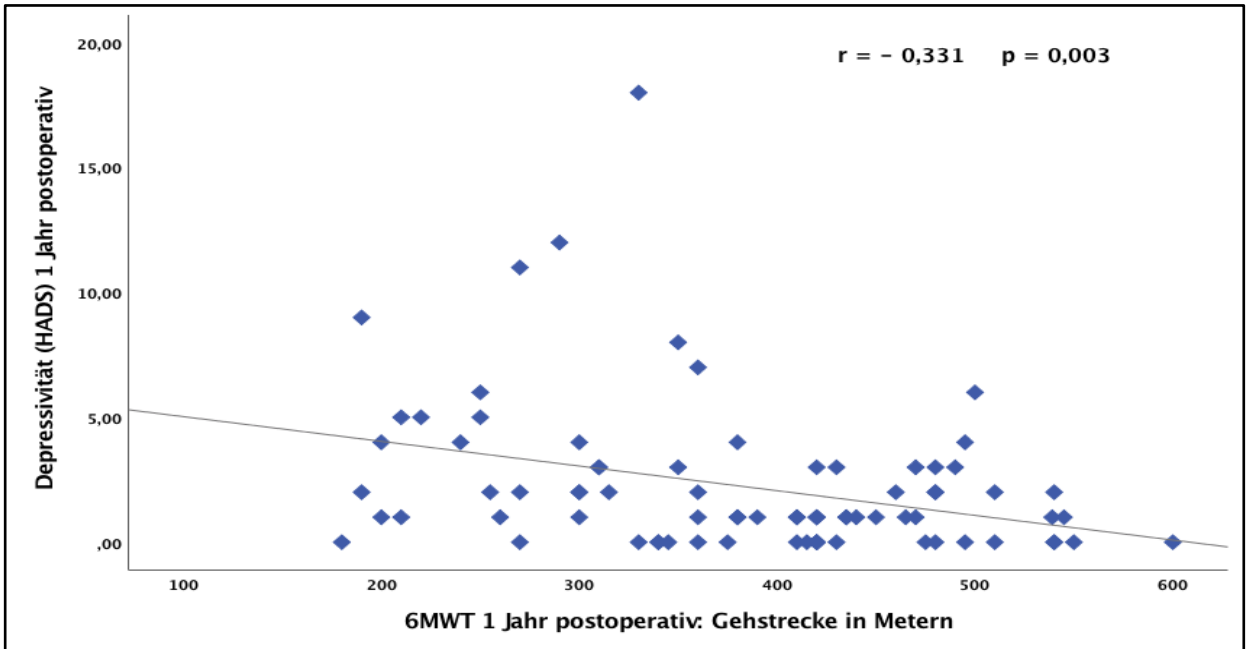


Abbildung 46: Postoperative Korrelation zwischen Depressivität und 6MWT (n=117)

Zudem ergab sich eine starke positive signifikante Korrelation mit dem EQ-Index ($r = 0,566$; $p < 0,001$), Abb. 47 und eine mittelgradige positive Korrelation mit der EQ-VAS ($r = 0,327$; $p < 0,010$), Abb. 48.

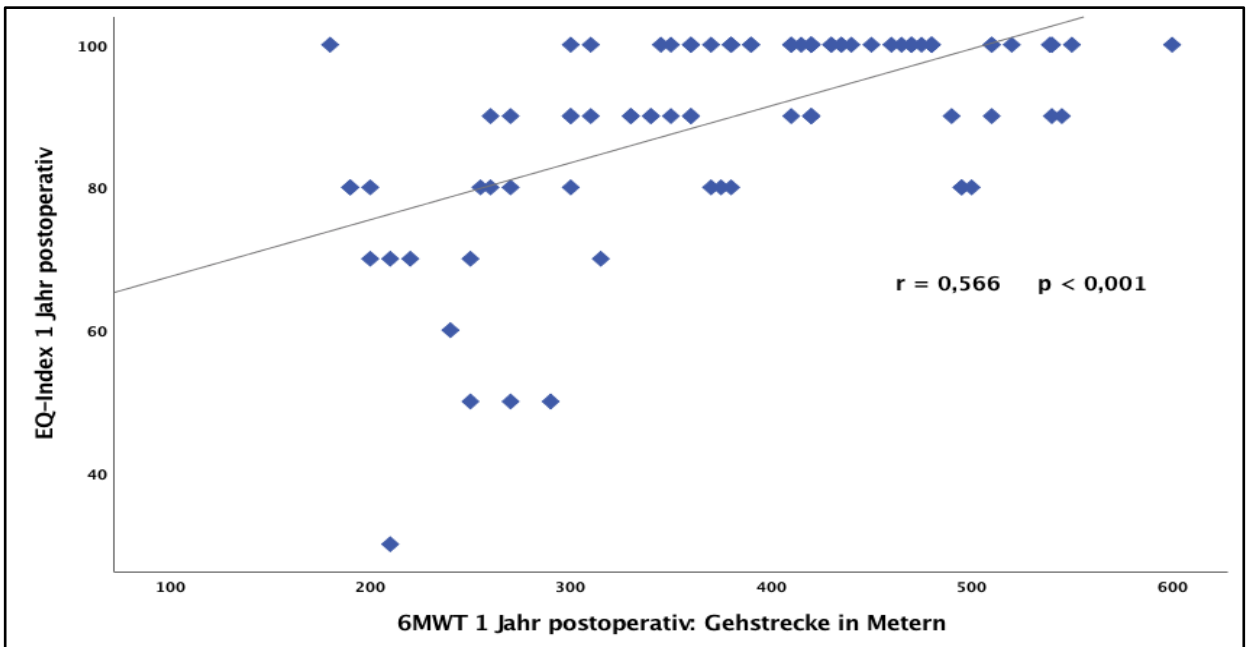


Abbildung 47: Postoperative Korrelation zwischen EQ-Index und 6MWT (n=117)

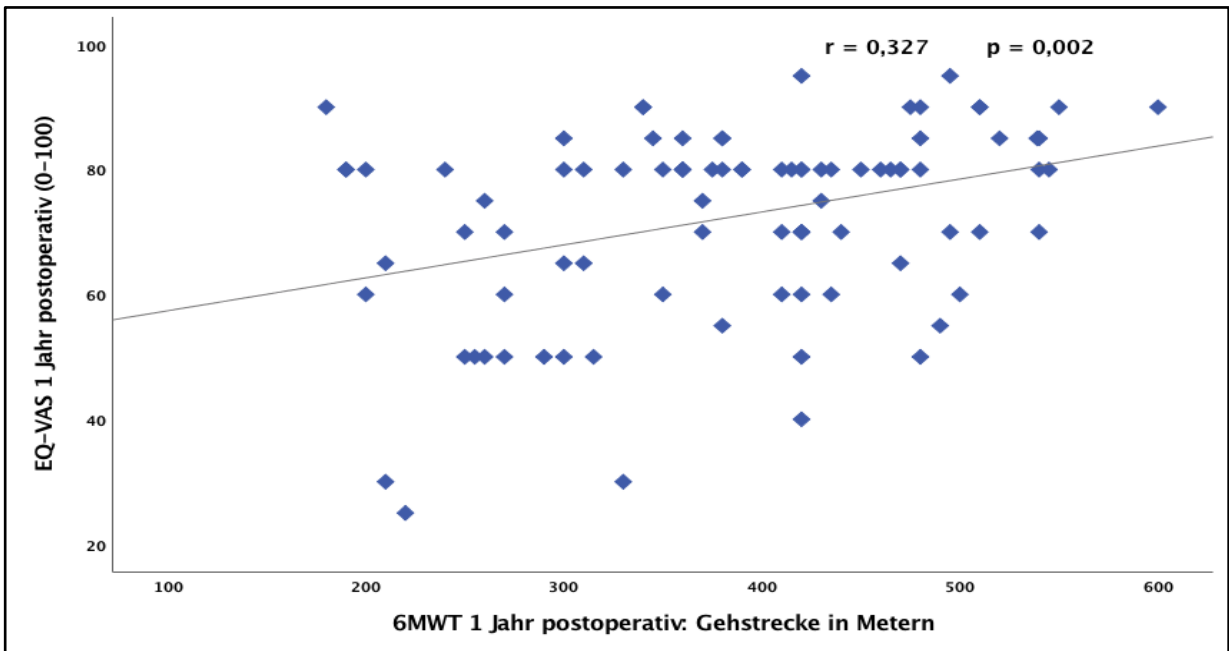


Abbildung 48: Postoperative Korrelation zwischen EQ-VAS mit 6MWT (n = 117)

Bezüglich der weiteren psychischen Parameter (psychische Lebensqualität, Angst, Time-Trade-Off) konnten 1 Jahr postoperativ keine signifikanten Korrelationen mit dem Sechs-Minuten-Gehtest aufgezeigt werden (Tab. 21).

Tabelle 21: Postoperative Korrelationen des Sechs-Minuten-Gehtest (n = 117)

Korrelation mit Sechs-Minuten-Gehtest	Korrelationskoeffizient (r)	p
Psychische Lebensqualität (SF-12)	- 0,040	0,713
Angst (HADS)	- 0,218	0,051
Time-Trade-Off	0,025	0,823

3.4.3.2.2 NT-proBNP

Entsprechend der präoperativen Resultate konnten auch 1 Jahr postoperativ keine signifikanten Korrelationen psychischer Parameter mit dem NT-proBNP-Wert gezeigt werden. Die Korrelationskoeffizienten sind Tabelle 22 zu entnehmen.

Tabelle 22: Postoperative Korrelationen des NT-proBNP (n = 117)

Korrelation mit NT-proBNP	Korrelationskoeffizient (r)	p
Körperliche Lebensqualität (SF-12)	- 0,118	0,277
Psychische Lebensqualität (SF-12)	- 0,219	0,051
Depressivität (HADS)	0,115	0,310
Angst (HADS)	0,170	0,131

EQ-Index	- 0,091	0,402
EQ-VAS	- 0,190	0,079
Time-Trade-Off	0,021	0,852

3.4.3.2.3 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (%)

1 Jahr postoperativ ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit der linksventrikulären Auswurf Funktion (%) und den erfassten psychischen Parametern. Die jeweiligen Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Postoperative Korrelationen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (n = 117)

Korrelation mit LV-EF	Korrelationskoeffizient (r)	p
Körperliche Lebensqualität (SF-12)	0,199	0,054
Psychische Lebensqualität (SF-12)	- 0,055	0,596
Depressivität (HADS)	- 0,056	0,609
Angst (HADS)	- 0,024	0,827
EQ-Index	0,057	0,583
EQ-VAS	0,168	0,106
Time-Trade-Off	0,056	0,611

4 Diskussion

4.1 Chirurgie der Aortenklappe – Indikation zur Intervention bei Aortenklappenstenose

Nach erstmaligem Auftreten von Symptomen ist die Aortenklappenstenose mit einer hohen Rate an Mortalität assoziiert, wenn sie unbehandelt bleibt [9, 13, 20, 252-257]. Die Indikationen zum Aortenklappenersatz sind in den international gültigen Leitlinien der ESC/EACTS (European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery) beschrieben [226, 258]. Eine Intervention ist indiziert bei symptomatischen Patienten mit schwerer hochgradiger AS ($P_{\text{mean}} \geq 40$ mmHg oder $AV_{\text{max}} \geq 4,0$ m/s). Ebenso ist die Intervention geboten bei symptomatischen Patienten mit schwerer low-flow low-gradient (< 40 mmHg) AS mit reduzierter LVEF und nachgewiesener Flussreserve (ausgenommen: pseudoschwere AS). Beide Indikationen stellen laut Leitlinien den Empfehlungsgrad I dar. Bei asymptomatischen Patienten wird klinisch eine individuelle Indikation gesehen, wenn andere Begleiterscheinungen auftreten wie z. B. systolische oder diastolische Dysfunktion oder wenn andere elektiv herzchirurgische Eingriffe geplant sind (Revaskularisation der Herzkranzgefäße, andere Klappeneingriffe, Eingriffe an der Aorta Ascendens).

4.2 Präoperative Bestimmung des Operationsrisikos und „Heart Team“

Eine präinterventionelle Risikoeinschätzung gilt für jede Art von Intervention. Als Basis einer Entscheidungsfindung dient die Abschätzung des Risikos der Intervention gegenüber dem Risiko des hypothetisch anzunehmenden, prognostischen weiteren Verlaufs der Herzklappenerkrankung. Für die Einschätzung des Operationsrisikos wurde in dieser Studie der STS-Score berechnet und dementsprechend die Einteilung der Patienten nach Risikobereichen vorgenommen. Ebenfalls wurde der EuroSCORE II berechnet, der jedoch nicht als Kriterium für die Rekrutierung der Studienpatienten verwendet wurde. Die Entscheidung, ob ein Patient im Verlauf chirurgisch oder kathetergestützt eine neue Aortenklappe erhalten sollte, wurde interdisziplinär von einem Heart Team entschieden.

4.2.1 Das Heart Team

Das Konzept Heart Team wurde erstmals im großen Umfang innerhalb der SYNTAX Studie und der BARI Studie genutzt und publiziert [259, 260]. Auch die Erfolge der kontrolliert-randomisierten, vom Produzenten Edwards Lifesciences geförderten PARTNER-Studien bezüglich des Vergleichs von TAVI mit AKE [58, 261, 262] basieren auf der Institution eines Heart Teams, welches die für eine Intervention in Betracht kommenden Patienten mittels strenger multidisziplinärer Fallbesprechung von Klinik, Befunden, Bildgebung, Komorbiditäten und sonstigen Kriterien auswählt [272]. Die optimalen Bestandteile eines multidisziplinären Heart Teams wurden in einem Statement des „American College of Cardiology and Society of Thoracic Surgeons“ dargestellt [273]. Danach sollte ein Heart Team aus einer Gruppe von Ärzten aus verschiedenen Bereichen der Medizin bestehen: Kardiologie, Interventionelle Kardiologie, Herzchirurgie, Radiologie, Geriatrie, Rehabilitation sowie Anästhesie und Intensivmedizin [191, 265, 266]. Der multidisziplinäre Ansatz zielt auf das bestmögliche Ergebnis für den Patienten [275]. Vorbefunde sollen evaluiert sowie ggf. zusätzliche diagnostische Bildgebung (transthorakale sowie transösophageale Echokardiographie, Multidetektor-Computertomographie, kardiale Magnetresonanztomographie) durchgeführt werden.

4.2.2 Präoperative Risikoeinschätzung

Die zentrale Funktion des Heart Team liegt darin, das Outcome des Aortenklappenersatzes für den Patienten abzuschätzen. In der Herzchirurgie wurden diesbezüglich Mortalitäts- und Morbiditäts-Risikomodelle entwickelt, um die für eine Operation am Herzen geeigneten Patienten auszuwählen. Die zwei gebräuchlichsten multivariablen Risikomodelle für die Abschätzung der Mortalität sind der STS Score sowie der EuroSCORE II (European System

for Cardiac Operative Risk Evaluation) [191, 267], welche verschiedene Risikofaktoren kombinieren [268, 269] und somit das perioperative Risiko abschätzen. Beide Score-Systeme wurden für die konventionelle Herzchirurgie entwickelt. Im Jahre 1999 wurde der EuroSCORE I zunächst zur Abschätzung der intrahospitalen Mortalität nach Bypassoperationen entwickelt und inzwischen nach einem logistischen Regressionsmodell modifiziert. Der EuroSCORE II wurde im Jahre 2011 entwickelt, um einen besseren Abgleich für Patienten mit valvulärer Herzerkrankung zu bieten. Der EuroSCORE II bietet verbesserte Einsatzmöglichkeiten in AKE- sowie bei transapikalen- und transfemorale TAVI-Populationen [279]. Auch der STS-Score wurde mit der Zielsetzung entwickelt, das Mortalitätsrisiko sowie postoperative Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts nach Operationen am Herzen abzuschätzen. In Abgrenzung zum EuroSCORE II berücksichtigt der STS-Score schon zu Beginn auch die Risiken der Herzklappenchirurgie und enthält darüber hinaus zusätzliche Variablen. Beide Scores werden aktuell unter anderem dazu genutzt High-Risk- sowie inoperable Patienten zu identifizieren, da diese potentiellen TAVI-Kandidaten darstellen. Diesbezüglich dienen die Score-Systeme als Maßstab in der TAVI-Evaluation, um die Patienten in verschiedene Risikogruppen einzuteilen, die jeweils festgelegte Wertbereiche haben. Initial wurde TAVI primär empfohlen für High-Risk-Patienten, jedoch verbreitert sich diese Therapieempfehlung inzwischen in Richtung Intermediate- und sogar Low-Risk-Patienten [271, 272]. Nach STS-Score haben Patienten mit einem Wert von unter 4 % ein geringes Risiko (Low-Risk), perioperativ oder 30 Tage nach dem Eingriff zu versterben. Bei Werten zwischen 4-8 % spricht man von einem mittleren Risiko (Intermediate-Risk). Der EuroSCORE II stuft die Patientengruppen $\geq 20\%$ als Hochrisiko-Gruppe (High-Risk) ein. Es wird angenommen, dass der Logistische EuroSCORE I die Mortalität in Hochrisiko-Patienten für AKE überschätzt [273, 274] sowie schwach kalibriert ist, unabhängig vom operativen Zugangsweg der TAVI oder davon, welche Art der Prothese eingesetzt wird [284]. Demgegenüber kann der STS-Score die Mortalität nach herzchirurgischen Prozeduren mit höherer Wahrscheinlichkeit prognostizieren. Für die Auswahl geeigneter TAVI-Patienten ist der Score nicht präzise genug [49,285–287], wurde er entwickelt, um die Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen abzuschätzen, nicht jedoch die nach TAVI. Eine Analyse zur Korrelation zwischen EuroSCORE II und STS-Score bei TAVI-High-Risk-Patienten konnte bei beiden Scores eine signifikante Diskrepanz zwischen erwarteter und beobachteter Mortalitätsrate demonstrieren [288]. Diese Diskrepanz ist beim STS-Score geringer als beim EuroSCORE II. Letzterer lag zudem im Durchschnitt noch dreifach höher als der STS-Score. Trotz fehlender Korrelation zwischen EuroSCORE II und dem Score der Society of Thoracic Surgeons (STS) werden Patienten aktuell als High-Risk für eine Operation am offenen Herzen klassifiziert, wenn beide Scores jeweils größer sind als 20 bzw. 8 %, oder wenn das Heart Team erkennt, dass die Patienten wesentliche Komorbiditäten haben, welche mit einem

erhöhten perioperativen Risiko einhergehen. Treffen mehrere dieser Risikofaktoren zu, wie zum Beispiel ein hohes Alter, Voroperationen am Herzen, Immunsuppression und KHK, so kommt es zu der Kategorisierung im High-Risk-Bereich. Weitere Risikofaktoren sind Osteoporose, Porzellan-Aorta, Leberinsuffizienz, höhergradige pulmonale Hypertension sowie „Frailty“ (Gebrechlichkeit) welche in den Score-Systemen nicht berücksichtigt werden, jedoch vor allem in der geriatrischen Population prävalent sind. Auch diese Faktoren führen in ihrer Akkumulation zu einer Einstufung im High-Risk-Bereich. Frailty ist begrifflich definiert als eine verminderte Fähigkeit sich von pathologischen oder iatrogenen Stressfaktoren zu erholen aufgrund Beeinträchtigungen, welche bedingt sind durch ein hohes Alter [289]. Insbesondere bei älteren Patienten spielen Faktoren wie kognitive Beeinträchtigung und affektive Störungen eine zunehmende Rolle. Insgesamt besteht der Bedarf ein für TAVI spezifisches Risikomodell für Mortalität zu entwickeln, welches die genannten Faktoren sowie auch z. B. den TAVI-Zugangsweg mit einberechnet sowie Lebensqualität und funktionale Kapazität mitberücksichtigt. In Zukunft werden verbesserte Risikomodelle benötigt, die ebenfalls ein multidimensionales geriatrisches Assessment (MGA = Multidimensional Geriatric Assessment) in TAVI inkludieren [290]. In einer Studie mit 100 TAVI-Patienten ≥ 70 Jahren waren MGA-basierte Scores wie Kognition, Ernährung, Mobilität, Aktivitäten des Alltags sowie Frailty-Index ebenso assoziiert mit der 1-Jahres-Mortalität wie der STS- und der EuroSCORE II [290]. Vor allem Frailty wurde in mehreren Studien als Prädiktor für ein schlechteres Outcome nach TAVI identifiziert [278-280]. Die Assoziation mit erhöhter Mortalität nach TAVI wurde durch eine in 2017 veröffentlichte Übersichtsarbeit bestätigt [294]: Zehn Kohortenstudien ($n = 4.592$) wurden untersucht und zeigten in vier Studien eine hochsignifikante Assoziation von Frailty mit einer erhöhten frühen Mortalität (≤ 30 Tage) sowie in sieben Studien mit einer späteren Mortalität (> 30 Tage). Da elektive TAVI-Patienten meist älter sind als AKE-Patienten, führt ein umfassendes Geriatrisches Assessment, welches präoperativ durchgeführt wird, zu höheren Überlebensraten bei diesen Patienten. Ebenso hat das Assessment zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und unerwünschten Folgeereignissen in den Kliniken beigetragen [282, 283]. STS- sowie EuroSCORE wurden für die konventionelle Herzchirurgie entwickelt und sind nicht ausreichend präzise für die Auswahl geeigneter TAVI-Patienten. [49,285–287]. Es besteht jedoch die Notwendigkeit TAVI-spezifische Risikomodelle zu entwickeln, welche auf zahlenmäßig großen TAVI-Populationen basieren, denn nur so kann eine adäquate präoperative Risikoeinschätzung und Patientenauswahl gewährleistet werden [287, 288]. Im Jahre 2016 wurde erstmals ein neues Risikomodell zur 30-Tage Mortalität anhand der amerikanischen Daten des STS/ACC TVT Registers (Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy) veröffentlicht [299]. Nicht inkludiert in dem Modell sind jedoch Messinstrumente der Lebensqualität sowie Gehtests [94], welche wichtige

Frailty-Indikatoren darstellen. Die mögliche Kombination des geriatrischen Assessments inklusive Frailty-Index mit STS-Score und/oder EuroSCORE II kann helfen, die Identifikation von insbesondere älteren Patienten zu verbessern, welche am meisten von einer TAVI profitieren würden [290, 291]. Für die aktuelle Risikoeinschätzung ist somit die klinische Beurteilung der Gesamtsituation des Patienten obligat und sind die Risikomodelle STS- und EuroSCORE allein nur als Leitwert zu betrachten. Es sind folgend die unabhängigen Prädiktoren herauszustellen, welche signifikant Mortalität und Morbidität der Patienten beeinflussen. In der TAVI-Population betrifft dies vor allem Faktoren des Alters wie z.B. Frailty [292, 293], Kognition [304] oder Mangelernährung [305]. Doch auch in der Population der AKE-Patienten werden in den aktuellen Risikomodelle körperliche Lebensqualität sowie Status der mentalen Gesundheit nicht ausreichend berücksichtigt. Die vorliegende Studie bietet eine Grundlage für die Einschätzung des Outcomes von Patienten anhand präoperativ erfasster Daten, welche die Lebensqualität betreffen. Weitere größer angelegte Studien sind notwendig, um insbesondere die Rolle der gesundheitlichen Lebensqualität als unabhängigen Prädiktor im langfristigen Outcome zu untersuchen.

4.3 Aktuelle Leitlinien für einen Aortenklappenersatz

Die Prozedur der TAVI hat sich seit ihrer ersten Beschreibung im Jahre 2002 [45] rapide weiterentwickelt, sodass sie innerhalb eines Jahrzehnts in die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) sowie der American Heart Association (AHA) aufgenommen wurde. Die in der Vergangenheit veröffentlichten großen randomisierten Studien bilden die Basis für die aktuellen Indikationen und Empfehlungen, TAVI bei High- sowie Intermediate-Risk-Patienten einzusetzen. Die publizierten Daten zeigten, dass TAVI mit ballon- sowie selbst-expandierbaren Prothesen sich teils über- oder nicht unterlegen gegenüber chirurgischem AKE verhält [57, 226, 261, 262, 296-300]. Gemäß den Leitlinien [233] wird der chirurgische Aortenklappenersatz aktuell Patienten mit einem niedrigen chirurgischen Risiko empfohlen (STS- oder EuroSCORE II < 4% sowie Fehlen von Risikofaktoren, welche nicht in diesen Scores inkludiert sind, wie z. B. Frailty, Porzellan-Aorta, Folgeschäden nach Bestrahlung des Thorax [311]). Benötigen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose gleichzeitig eine ACB-Operation oder eine Operation an der Aorta Ascendens oder einer anderen Herzklappe, so ist der chirurgische Aortenklappenersatz indiziert, dies je nach Einschätzung des Heart Teams [233]. TAVI wird bei Patienten empfohlen, welche nach Evaluierung durch das Heart Team nicht für den chirurgischen Ersatz geeignet sind [261, 302]. Bei Patienten, welche einen höheren STS-Score als 4% besitzen (oder bei EuroSCORE II > 4%), oder zusätzliche Risikofaktoren mit sich führen wie z. B. Gebrechlichkeit, sollte die Entscheidung zwischen chirurgischem AKE und TAVI individuell vom Heart Team getroffen werden. Hierbei sollte TAVI jedoch bei älteren Patienten bevorzugt werden, welche für den transfemorale Zugangsweg

geeignet sind [54,233,270,271,307,308,312–316]. Umfassende Daten bezüglich TAVI bei Patienten < 75 Jahren sowie Low-Risk-Patienten fehlen bisher, sodass der chirurgische Klappenersatz hier die bevorzugte Methode bleibt. Bei einer jüngeren Patientenpopulation muss beachtet werden, dass diese sich hinsichtlich der Anatomie der nativen Klappe unterscheiden (häufiger bikuspidale Klappen). Bikuspidale Klappen wurden in den bisherigen groß angelegten Studien exkludiert. Außerdem fehlen Daten der langfristigen Haltbarkeit von TAVI-Klappen. Die verfügbaren kontrolliert-randomisierten Studien sowie Register von älteren Patienten mit erhöhtem chirurgischen Risiko zeigen, dass TAVI bei Extreme-Risk Patienten gegenüber der medikamentösen Therapie hinsichtlich der Mortalität überlegen ist [270]. Weiterhin zeigte sich TAVI gegenüber der chirurgischen Therapie bei High-Risk-Patienten in Studien nicht unterlegen sowie in einigen Studien auch überlegen gegenüber der chirurgischen Variante [271,307,312,314]. Auch war TAVI auf transfemoralem Zugangsweg bei Intermediate-Risk-Patienten dem chirurgischen AKE überlegen [54,307,308,315]. In den beiden großen Intermediate-Risk Studien betrug das Durchschnittsalter der Patienten 82 und 80 Jahre [57, 298]. Der durchschnittliche STS-Score betrug 5,8 % und 4,5 % [57, 298], und ein hoher Prozentsatz der Patienten waren „frail“. Die Ergebnisse dieser Studien sind somit nur gültig für bestimmte, dem vergleichbare Patientenpopulationen. Insgesamt waren die Raten vaskulärer Komplikationen, Schrittmacherimplantationen sowie paravalvulärer Insuffizienzen bei TAVI signifikant höher, wobei das Ausmaß dieser Komplikationen auch abhängig vom jeweiligen Device war [298, 306]. Auf der anderen Seite traten schwerwiegende Blutungen, akute Niereninsuffizienz sowie neu aufgetretenes Vorhofflimmern signifikant häufiger bei chirurgischem Klappenersatz auf, während es bezüglich zerebrovaskulärer Vorfälle keinen Unterschied zwischen TAVI und AKE gab [298, 306]. Die vorteilhaften Ergebnisse von TAVI wurden in multiplen landesweiten Registern reproduziert und zeigten die Generalisierbarkeit der Studien-Ergebnisse [307-311]. Diese unterstützen insgesamt den Einsatz von TAVI anstatt von AKE bei älteren Patienten mit einem erhöhten chirurgischen Risiko. Trotzdem sollte die endgültige Empfehlung zwischen AKE und TAVI, inklusive Zugangsweg durch das interdisziplinäre Heart Team individuell getroffen werden im Hinblick auf den bestmöglichen Outcome für den Patienten. Somit wurde in der im Jahre 2017 veröffentlichten Aktualisierung der 2012 publizierten ESC-Leitlinien die Bedeutung eines Heart Teams unterstrichen: Die Art der Intervention sollte durch ein solches beurteilt werden in Zusammenarbeit zwischen Herzchirurgen und Kardiologen. TAVI sollte zudem nur an Kliniken durchgeführt werden mit chirurgischen und kardiologischen Abteilungen (sog. Herz-Klappen-Zentren). Die Wahl der Interventionsart muss auf sorgfältiger Evaluierung technischer Eignung sowie individueller Abwägung von Chance und Risiken der jeweiligen Modalität für den Patienten basieren. Es wird der Fokus auf essentielle Fragen hinsichtlich des einzelnen Patienten gelegt. Eine Übersicht der Aspekte der ESC-Leitlinien gibt Tabelle 24, wonach die

Entscheidung zwischen AKE und TAVI von multiplen Faktoren beeinflusst und nicht durch einen berechneten Risikowert abstrakt bestimmt wird [233].

Tabelle 24: Entscheidungsmatrix TAVI vs. AKE
(in Anlehnung an Baumgartner et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal. 2017 Sep 21; 38(36):630 [233])

	Pro TAVI	Pro AKE
Klinische Eigenschaften	<ul style="list-style-type: none"> ▪ STS/EuroSCORE II ≥ 4 % ▪ Schwere Komorbiditäten (nicht inkludiert in den Risiko-Scores) ▪ Alter ≥ 75 Jahre ▪ Frühere herzchirurgische Operation ▪ Frailty ▪ Eingeschränkte Mobilität 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ STS/EuroSCORE II < 4 % ▪ Alter < 75 Jahre ▪ Verdacht auf Endokarditis
Anatomische und technische Aspekte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ günstiger Zugangsweg für die transfemorale TAVI ▪ Spätfolgen durch Bestrahlung der Brust ▪ Porzellanaorta ▪ Intakte Koronarbybässe ▪ zu erwartendes Patienten-Prothesen-Mismatch ▪ schwere Thoraxdeformität oder Skoliose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein geeigneter Zugang für TAVI ▪ verkürzte Distanz zwischen Koronarostien und Aortenklappenannulus ▪ Größe des Aortenklappenannulus außerhalb des Bereichs von TAVI ▪ Morphologie der Aortenwurzel ungeeignet für TAVI ▪ Thromben in der Aorat oder im Linken Ventrikel
Zusätzliche kardiale Bedingungen oder Notwendigkeit eines begleitenden Eingriffs:		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere KHK (notwendige Bypass-OP) ▪ Hochgradige Mitralklappeninsuffizienz (chirurgisch therapierbar) ▪ hochgradige Trikuspidalklappenerkrankung ▪ Aneurysma der Aorta Ascendens ▪ Hypertrophie des Septums (erforderliche Myektomie)

4.4 Kriterien und Definition der Erholung

Das Ziel des chirurgischen Aortenklappenersatzes sowie der Transkathetergestützten Aortenklappenimplantation ist es, eine vollständige Erholung jedes einzelnen Patienten zu erreichen. Als Erholung wird es angesehen, wenn sich der Organismus nach einer Krankheit regeneriert. Seine Leistungsfähigkeit bezieht sich sowohl auf physische als auch psychische Elemente [322]. Eine möglichst vollständige Erholung [323] wurde in der vorliegenden Studie

dahin definiert, dass die Patienten unter Messung physischer wie psychischer Fähigkeiten und Funktionen signifikant und überlebensfähig über ihren präoperativ gemessenen Werten liegen.

4.5 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Inhalt und Ziel der vorliegenden Studie sind Betrachtung und Vergleich von Mitteln und Methoden mentaler und physischer Erholung nach chirurgischem Aortenklappenersatz gegenüber Transkathetergestützter Aortenklappenimplantation anhand einer Mehrzahl von Parametern. Es sollte evaluiert werden, ob und ab wann sich Patienten möglichst vollständig von Ausgangserkrankung und Eingriff erholt haben und ob es diesbezüglich Unterschiede zwischen den verfügbaren und untersuchten Operationskohorten zu AKE und TAVI gibt. Dabei wurden auch geschlechtsbezogene Unterschiede betrachtet.

4.5.1 Physische Erholung

4.5.1.1 Zeitliche Aspekte

Beide Patientengruppen AKE und TAVI erreichten bereits sechs Monate postoperativ eine signifikant längere 6-Minuten-Gehstrecke als zum präoperativen Messzeitpunkt. Dies Ergebnis konnte zum postoperativen 1-Jahres-Untersuchungszeitpunkt in beiden Kohorten nochmals gesteigert werden, wobei die Verbesserung lediglich in der AKE-Gruppe signifikant war. Hinsichtlich des NT-proBNP zeigten beide OP-Gruppen im postoperativen Verlauf keinen signifikant geringeren Wert als präoperativ und somit keine Erholung, jedoch war jeweils bei AKE- und TAVI ein Trend im Absinken des NT-proBNP-Werts zu sehen. In Bezug auf die echokardiographischen Parameter erreichte die AKE-Gruppe 1 Jahr später eine signifikante Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Auch wenn die TAVI-Gruppe im postoperativen Verlauf höhere LVEF-Werte aufweisen konnte, blieb diese Verbesserung insgesamt ohne Signifikanz. Insgesamt zeigte sich die Erholung der AKE- und TAVI-Patienten vor allem in der physischen Leistungsfähigkeit (6MWT) nach einem halben Jahr, während nach 1 Jahr lediglich die AKE-Gruppe eine Erholung der kardialen Auswurf Funktion vorweisen konnte.

4.5.1.2 Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand

Die Untersuchung zeigt, dass alle Patienten, die eine neue Aortenklappe erhalten haben und 1 Jahr im postoperativen Follow-Up begleitet wurden, sich bereits ein halbes Jahr nach der Operation hinsichtlich physischer und psychischer Messergebnisse günstiger stellten. Davon exkludiert sind 18 Patienten, welche innerhalb des Untersuchungszeitraums verstarben. Ihre präoperativ erhobenen Werte wurden in die Analyse miteingeschlossen.

4.5.1.2.1 6MWT

Vor allem bei älteren, kardial eingeschränkten Patienten, ist die Beurteilung der physischen Belastbarkeit begrenzt, da Fahrradergometer oder Laufband für sie nur erschwert durchführbar sind [67]. Zudem kommt es häufig zu subjektiver Über- oder Unterschätzung der Belastungsfähigkeit [205]. Der sechsminütige Gehstest ist dagegen einfach durchzuführen und kostengünstig [324]; er gibt wertvolle Informationen über die funktionale Kapazität von Patienten mit kardiorespiratorischen Erkrankungen. AKE-Patienten zeigten bereits präoperativ im Sechs-Minuten-Gehstest eine signifikant längere Gehstrecke als TAVI-Patienten und hatten auch zu jedem weiteren postoperativen Messzeitpunkt ein signifikant besseres Ergebnis. Bei der Interpretation muss jedoch berücksichtigt werden, dass das Ergebnis des 6MWT beeinflusst wird von Faktoren wie Geschlecht, Alter, klinischen Variablen (Vor- und Begleiterkrankungen wie Diabetes, Arthritis, pAVK, muskuloskelettale Defizite, sonstige Behinderungen) und der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustands (Tab. 25) [85, 200, 227, 314, 315]. Es ist zudem zu beachten, dass Gehen zwar eine Integration von Zirkulation, Atmung, des Nerven- sowie des muskuloskelettalen Systems erfordert [99] und somit im Zeitverlauf als guter Indikator für körperliche Erholung genutzt werden kann, der 6MWT aber keine allein maßgebenden Bewertungen hinsichtlich der Funktionen separater Organe und Systeme ermöglicht. Dies betrifft die systemische und periphere Zirkulation, das neuromuskuläre System, die Versorgung der Muskulatur mit Sauerstoff sowie das kardiopulmonale System. Bei Auftreten von Dyspnoe während des 6MWT kann also keine Aussage darüber getroffen werden, was Ursache für Atemnot bei Belastung ist [200, 316].

Mehrere Studien haben den 6MWT bisher bei gesunden Probanden evaluiert, um Referenzwerte der Gehstreckenlänge zu erfassen [201, 215, 317-320]. Bei zwei Untersuchungen sind die Probanden für einen Vergleich mit der vorliegenden Studie zu jung (Frauen 33 ± 9 Jahre; Männer 36 ± 8 Jahre [330], 45 ± 15 Jahre [328]). In der Studie von Troosters et al. [221], deren Formel für den Normwert zwar für diese Studienpopulation als Referenzwert herangezogen wurde sowie in der Studie von Camarri et al. [329] war die zurückgelegte Gehstrecke der Probanden zwar miteinander vergleichbar (Troosters et al. 631 ± 93 Meter, Camarri et al. 659 ± 62 Meter), jedoch betrug das durchschnittliche Alter der Probanden 64 und 65 Jahre, sodass diese keine 1:1 Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden Studie bieten können. Auch die im Jahre 1998 publizierte Untersuchung von Enright et al. [327] wies jüngere Patienten als vorliegend auf (Frauen 62 Jahre, 494 Meter; Männer 59 Jahre, 576 Meter). In der im Jahre 2003 veröffentlichten Studie [206], welche zum Vergleich herangezogen werden kann, betrug das durchschnittliche Alter der gesunden Probanden ($n = 2.117$) 77 Jahre; die durchschnittlich zurückgelegte Gehstrecke lag bei 344 ± 88 Meter. Die hiesigen AKE-Patienten lagen bereits präoperativ über diesem Wert und konnten 1 Jahr

postoperativ mit 418 Metern nochmals deutlich besser abschneiden als die Vergleichspopulation. Die TAVI-Kohorte lag präoperativ sowie zur 1-Jahres-Untersuchung mit 327 Metern deutlich unter dem betreffenden Vergleichswert. In einer folgend veröffentlichten Studie mit dem Ziel, Faktoren für die Gehstreckendifferenz auszumachen, wurde in einer Kohorte ohne wesentliche Morbiditäten im Alter von 40-80 Jahren eine durchschnittliche Strecke von 571 ± 90 Metern im 6MWT ermittelt [331]. Eine altersbezogene Subgruppen-Analyse wurde nicht durchgeführt, es wurde jedoch das Alter bei den ansonsten gesunden Probanden als der wichtigste beeinflussende Faktor des 6MWT identifiziert, was in Einklang mit vorhergehenden Analysen [201, 215, 317, 318, 322] steht, mit Ausnahme der Studie von Camarri et al. [329]. Camarri et al. hatten jedoch in ihrer Untersuchung eine geringe Fallzahl ($n = 70$) und einen vergleichsweise schmalen Altersbereich von 55-75 Jahren. Bei der hier vorliegenden Studie waren die AKE-Patienten signifikant jünger als die TAVI-Patienten und hatten zu jedem Messzeitpunkt ein signifikant besseres Ergebnis. Der Alterseffekt wird zunehmend offensichtlicher bei Patienten ≥ 60 Jahren, unabhängig vom Geschlecht [331]. Das steht in Einklang mit dem Resultat vieler Studien, dass die Gehstreckenlänge des 6MWT bei Männern größer als bei Frauen ist [201, 215, 317-320], vgl. Tab. 25.

Tabelle 25: Einflussgrößen auf die Gehstrecke des 6MWT

Kürzere 6MWT-Gehstrecke	Längere 6MWT-Gehstrecke
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geringere Körpergröße ▪ Höheres Alter ▪ Höheres Körpergewicht ▪ Weibliches Geschlecht ▪ Kognitive Defizite ▪ Kürzere Laufbahn und somit mehrmaliges Wenden ▪ Pulmonale Vorerkrankungen (z. B. COPD, Asthma) ▪ Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (pAVK, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Angina Pectoris, Zustand nach Schlaganfall) ▪ Muskuloskelettale Erkrankungen (Knie- oder Hüftgelenksverletzungen, Arthritis, Muskelatrophie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Höhere Körpergröße ▪ Jüngeres Alter ▪ Allgemeine Fitness ▪ Längere Beine ▪ Männliches Geschlecht ▪ Selbstmotivation ▪ Wiederholtes Durchführen des Tests (Sicherheit in der Durchführung) ▪ Gabe von Sauerstoff

Die zu jedem Messzeitpunkt signifikant besseren Ergebnisse der AKE-Patienten sind damit zu erklären, dass sie insgesamt signifikant jünger als die TAVI-Patienten waren und dementsprechend von einer größeren körperlichen Leistungsfähigkeit auszugehen ist. Zum anderen hatten signifikant mehr TAVI-Patienten eine pAVK und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei den TAVI-Patienten war signifikant niedriger. Studien, welche AKE- und TAVI-Patienten mittels 6MWT vergleichen, kamen zu ähnlichen Ergebnissen einer signifikant

höheren postoperativen Gehstreckendistanz der AKE-Patienten, und diese bereits präoperativ signifikant höher war [333]. Die Patienten mit Zustand nach TAVI waren in der vorliegenden Studie signifikant älter, hatten häufiger Begleiterkrankungen als die AKE-Patienten und zeigten somit eine signifikant kürzere Durchschnittsstrecke im 6MWT zu allen Messzeitpunkten des Follow-Up. Studien demonstrierten, dass die Gehstreckendistanz im 6MWT invers mit Alter [324, 325] sowie Komorbiditäten [82,336] korreliert und vom Geschlecht [335] affiziert wird. Die Daten der PARTNER-Studie zeigen zudem, dass die präoperativ ermittelte Gehstrecke ein Prädiktor der langfristigen Mortalität ist [97]. Nach der hier vorliegenden Studie korreliert die Strecke des Sechs-Minuten-Gehtests signifikant mit der prä- und postoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion. Zudem zeigte sich eine negative Korrelation mit dem NT-proBNP-Wert. Anzumerken ist weiter, dass das Ergebnis des Sechs-Minuten-Gehtests stark korreliert mit der physischen Lebensqualität, mit dem EQ-VAS, dem EQ-Index und mit Depressivität. Die signifikanten Korrelationen des 6MWT mit den hier vorgestellten Indikatoren können damit begründet werden, dass körperliche Belastbarkeit und somit die Fähigkeit zu physischer Leistung, die u.a. mit dem 6MWT gemessen werden, einen essentiellen Bestandteil der Lebensqualität von Patienten darstellt [337]. Zu ähnlichen Resultaten gelangten Hogenhuis et al. bei Herzinsuffizienz-Patienten mit einer signifikanten negativen Korrelation des 6MWT mit Messindikatoren der Lebensqualität wie dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQph) und dem RAND-36 physical functioning (RAND-36PH) [338]. Dies verdeutlicht den 6MWT als geeignetes Messinstrument der physischen Komponente von Lebensqualität. Der 6MWT dient als Messparameter für die submaximale funktionale Kapazität, wohingegen das NT-proBNP eher als isolierter Mark der kardialen Funktion betrachtet werden kann. Mündet eine unerkannte bzw. unerkannte hochgradige Aortenklappenstenose bei längerem Bestehen in eine manifeste Herzinsuffizienz, so verlieren die Patienten an Kraft und Fatigue tritt bei körperlicher Belastung schneller auf. Gleichzeitig kann jedoch auch das hochgradige Vitium ohne konsekutive Herzinsuffizienz bereits zu einer Reduktion der funktionalen Kapazität führen. Demzufolge haben AS-Patienten eine limitierte funktionale Kapazität [339], welche in ihrem Schweregrad durch den 6MWT als globaler Funktionstest gespiegelt werden kann [329, 330]. Beide Operationsgruppen zeigten in der vorliegenden Studie eine Verbesserung um mehr als 50 Meter, welches sich als Grenzwert für eine klinisch signifikante Veränderung im funktionalen Status von Patienten zeigte [342]. Hier konnten die AKE-Patienten ihre Gehstrecke insgesamt um 65 Meter verbessern verglichen zum präoperativen Ausgangswert, die TAVI-Gruppe sogar um 69 Meter, sodass TAVI hinsichtlich einer Erholung funktionaler Kapazität dem chirurgischen AKE insoweit nicht unterlegen war.

4.5.1.2.2 NT-proBNP

Eine Woche postoperativ war der NT-proBNP-Wert bei den AKE-Patienten nicht signifikant erhöht, während es bei den TAVI-Patienten bereits zu diesem Zeitpunkt zu einer nicht signifikanten Abnahme des Wertes verglichen zum präoperativen Befund kam. Hultkvist et al. zeigten diesbezüglich ähnliche Ergebnisse in einer 2018 publizierten Studie [343]: TAVI-Patienten hatten präoperativ höhere Plasmalevel von NT-proBNP und geringere am dritten Tag postoperativ im Vergleich zur (chirurgischen) AKE-Gruppe. Ein postoperativ erhöhtes NT-proBNP war in der Studie zudem signifikant assoziiert mit dem chirurgischen AKE [343]. Es wird im Zusammenhang dieser Ergebnisse angenommen, dass es während der Prozedur des chirurgischen Aortenklappenersatzes zu einer kurzzeitigen kardialen Ischämie durch Aortenklammer sowie zu einer gewissen Ischämie durch den bewusst herbeigeführten kardioplegischen Stillstand nach Anlegen des kardiopulmonalen Bypasses kommt [333-335]. Eine Möglichkeit, die korrekte Assoziation der Ischämie mit dem NT-proBNP-Anstieg in Studien zu evaluieren, wäre eine zeitgleiche Messung der CK-MB. Sie wurde von Hultkvist et al. durchgeführt [343] und zeigte, dass die gleichzeitig postoperativ bestimmte CK-MB signifikant 20% der postprozeduralen Varianz der NT-proBNP-Erhöhung bei TAVI- und AKE-Patienten erklärte. Auch wenn die TAVI-Prozedur als Eingriff weniger traumatisch als der konventionelle Klappenersatz ist, so scheint TAVI unabhängig vom Zugangsweg systematisch mit einer Verletzung des Herzmuskels assoziiert zu sein. Dieses wird ersichtlich durch einen postinterventionellen Anstieg von CK-MB oder Troponin [336-339]. Ferner besteht eine Assoziation von erhöhten Ischämie-Markern mit der jeweils verwendeten TAVI-Klappe und der Technik der Freisetzung (ballon- oder selbst-expandierbar) [347]. Über den Faktor einer möglichen Ischämie hinaus ist bei Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass der offene herzchirurgische Eingriff größere Stimuli beinhaltet wie z. B. medikamentöse Anästhesie, Sternotomie sowie den Einsatz von Katecholaminen, welche insgesamt das Plasmalevel von NT-proBNP unspezifisch beeinflussen können [351]. Kardiale Einflussgrößen für eine Erhöhung des NT-proBNP beinhalten systolische und/oder diastolische Dysfunktion, akuten Myokardinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern sowie Druck- und Volumenüberlastung des Herzens. Tabelle 26 fasst die Faktoren zusammen, welche zu einer Erhöhung der B-Typ natriuretischen Peptide führen können: Nichtkardiale Einflussgrößen inkludieren unter anderem ein höheres Alter, eine bestehende Niereninsuffizienz, Diabetes sowie Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht [194, 341]. Ausscheidung bzw. Eliminierung von NT-proBNP ist geringer erforscht als seine kardiale Produktion. BNP wird von sogenannten „Clearance“-Rezeptoren (NPR-C) aufgenommen. Dagegen sind für NT-proBNP keine peripheren Rezeptoren gesichert. Die Eliminierung des NT-proBNP wird der renalen Exkretion zugeschrieben. Daten deuten darauf hin, dass NT-proBNP im Nierengewebe

metabolisiert wird [353]. In diesem Zusammenhang ist bekannt, dass dialysepflichtige Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium sehr hohe Peptidkonzentrationen im Plasma haben. Erhöhte Plasmaspiegel von NT-proBNP sowie proBNP müssen somit immer im klinischen Kontext der renalen Funktion gesehen werden [354]. Beim Akuten Koronarsyndrom ist NT-proBNP ein sehr aussagekräftiger prognostischer Indikator [355], wobei die Dehnung des Herzmuskels, die ausgeschütteten Hormone sowie Hypoxie interagieren und gemeinsam auf die Plasmakonzentration des Peptids wirken. Dies würde die Hypothese einer kurzzeitigen Ischämie beim chirurgischen Aortenklappenersatz stützen. Im pathophysiologischen Zustand wie z. B. im Rahmen einer Herzinsuffizienz dominieren die Ventrikel als Produktionsort des Peptids [345-347]. Dies gilt gleichermaßen für den Zustand nach einem Myokardinfarkt [359], bei dem lokalisierte Areale von Dehnung und Hypoxie betroffen sind.

Tabelle 26: Einflussgrößen auf das NT-proBNP

	Kardiale Einflussgröße	Nichtkardiale Einflussgröße
BNP/NT-proBNP höher (positive Korrelation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akuter Myokardinfarkt ▪ Systolische Dysfunktion ▪ Diastolische Dysfunktion ▪ Klappenvitium ▪ Druck/- Volumenüberlastung ▪ Kongestive Herzinsuffizienz ▪ Vorhofflimmern 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ▪ Weibliches Geschlecht ▪ Niereninsuffizienz (NT-proBNP > BNP) ▪ Diabetes ▪ Hyperthyreose ▪ Hypertonie ▪ Pulmonale Hypertonie ▪ Medikamente (Beta-Blocker)
BNP/NT-proBNP niedriger (negative Korrelation)		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Body-Mass-Index ▪ ACE-Inhibitoren ▪ Diuretika ▪ ARNI (nur NT-proBNP) ▪ COPD

In Übereinstimmung mit weiteren Studien war im weiteren Verlauf des Follow-Up ein Anstieg des NT-proBNP bei den TAVI-Patienten postoperativ nicht oder nur leicht ausgeprägt festzustellen [136, 332, 349, 350]. Zum einen ist TAVI als Prozedur weniger invasiv, und zum anderen zeigen Daten, dass präoperativ eine reduzierte LVEF mit einem erhöhten NT-proBNP signifikant assoziiert ist [133]. Auch in der vorliegenden Studie war das NT-proBNP zu jedem Messzeitpunkt signifikant negativ mit der LVEF korreliert, wobei die LVEF in der TAVI-Kohorte präoperativ sowie postoperativ signifikant niedriger war als in der AKE-Gruppe. Die Plasmaspiegel von NT-proBNP steigen mit dem Ausmaß einer vorliegenden systolischen Dysfunktion [362], und die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind somit kongruent mit

weiteren Untersuchungen, die eine signifikante Korrelation zwischen NT-proBNP und echokardiographischen Parametern wie der LVEF bestätigen [351, 352]. Vor dem Eingriff sowie zum Zeitpunkt der Entlassung waren die NT-proBNP-Werte der TAVI-Kohorte signifikant höher als die der AKE-Patienten, was das höhere Risikoprofil der TAVI-Gruppe sowie den weiter fortgeschrittenen Prozess der Herzerkrankung innerhalb der TAVI-Probanden widerspiegelt, d.h. ventrikuläres Remodeling und daraus resultierend eine schlechtere linksventrikuläre Funktion [134, 135, 353]. Des Weiteren spielen eine bestehende Niereninsuffizienz sowie das Geschlecht eine beeinflussende Rolle hinsichtlich des NT-proBNP (Tab. 26), wobei diese Variablen in beiden OP-Kohorten innerhalb der Studie gleich verteilt waren. Innerhalb der TAVI-Kohorte zeigte sich zu keinem Messzeitpunktvergleich eine signifikante Veränderung des NT-proBNP, obwohl sich eine deutliche Differenz der absoluten Messwerte im postoperativen Verlauf ergab. Vor allem präoperativ und zum Zeitpunkt der Entlassung war jedoch eine stärkere Heterogenität der erhobenen Werte bei den TAVI-Patienten zu verzeichnen. Diesbezüglich demonstrierten Daten einer Studie mit 333 TAVI-Patienten [133] in dieser Kohorte zwar einen signifikanten Abfall des NT-proBNP nach 6 und 12 Monaten postoperativ, jedoch zeigten 39% der Patienten ebenfalls keine Verbesserung des Wertes. Als mögliche Faktoren der weiterhin erhöhten Plasmalevel bei solchen Patienten wurden ein schon präoperativ bestehendes Vorhofflimmern, ein niedriger mittlerer Druckgradient sowie eine mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz detektiert [133]. Die TAVI-Patienten der hier vorliegenden Studie hatten ebenfalls signifikant häufiger eine mittel- bis hochgradige MI. In einer weiteren, im Jahre 2019 publizierten Studie (n = 717) zeigten sich gleichfalls 38 % der TAVI-Patienten mit hochgradiger AS als sog. Non-Responder (Abfall von NT-proBNP \leq 30%). Als Prädiktoren des fehlenden Absinkens des Wertes wurden weibliches Geschlecht, Diabetes Mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, Zustand nach PCI sowie postprozedurale Schrittmacherimplantation identifiziert [365]. In der hiesigen Studie gab es lediglich hinsichtlich des Zustands nach PCI einen signifikanten Unterschied zwischen AKE und TAVI: TAVI-Patienten hatten signifikant häufiger bereits eine PCI erhalten, sodass dies als Faktor für die fehlende Signifikanz des NT-proBNP bei TAVI herangezogen werden kann. In diesem Punkt sind weitere multivariate Analysen hinsichtlich der Untersuchung von Prädiktoren einer Erholung für den Vergleich zwischen AKE und TAVI notwendig. Hinsichtlich der Korrelationen des NT-proBNP kann geschlussfolgert werden, dass NT-proBNP insgesamt ein geeigneter kardialer Marker und somit physischer Erholung darstellt. Jedoch kann der Plasma-Spiegel innerhalb kurzer Zeit variieren aufgrund nichtkardialer Einflussgrößen wie körperlicher Aktivität [366], Veränderung der Medikamenteneinnahme [356, 357] oder natürlicher biologischer Schwankung [369]. Die isolierte kardiale Funktion wird somit hauptsächlich durch NT-proBNP oder LVEF widergespiegelt, sodass im Umkehrschluss diese beiden Parameter in der vorliegenden Studie miteinander negativ korreliert sind. Der Sechs-

Minuten-Gehtest hingegen ist wie dargelegt ein Maßstab der submaximalen funktionalen Kapazität und somit der körperlichen Lebensqualität. Er stellt den Schweregrad der physischen Einschränkung umfassender dar als der NT-proBNP [329, 330]. So zeigt der 6MWT Korrelationen mit Parametern der mentalen Erholung, während dies bei dem NT-proBNP in seiner Funktion als isolierter kardialer Marker in der Auswertung nicht zu verzeichnen ist.

4.5.1.2.3 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist ein aussagekräftiger Prädiktor des klinischen Outcomes bei kardiovaskulär erkrankten Patienten, inklusive solchen mit Aortenklappenstenose [370]. Präoperativ sowie 1 Jahr postoperativ zeigte die AKE-Gruppe signifikant höhere LVEF-Werte als die TAVI-Kohorte. Während für Patienten, welche sich dem offenchirurgischen AKE unterziehen, eine reduzierte LVEF als unabhängiger Risikofaktor gilt [371], besteht für TAVI-Patienten keine klare Evidenz zur der Assoziation reduzierter LVEF mit einem erhöhten operativen Risiko. Verschiedene klinische Studien haben innerhalb des Vergleichs von TAVI-Patienten mit einerseits hochgradig reduzierter und andererseits normwertiger LVEF keinen Unterschied in Komplikationshäufigkeit oder Überlebensdauer gefunden [361-363]. Dem gegenüber stehen Berichte einer höheren Mortalitätsrate für TAVI-Patienten mit einer reduzierten LVEF [364, 365]. Analysen des Deutschen TAVI-Registers haben ebenfalls geringere Überlebensraten für diese Patienten angenommen [377], während auch das TAVI-Register des UK (Vereinigtes Königreich) 1-2 Jahre postoperativ eine signifikant niedrigere Überlebensrate von Patienten mit einer LVEF < 50 % - < 30 % verglichen zu Patienten mit einer LVEF > 50 % zeigte [378]. Nach erfolgreich durchgeführter TAVI konnten jedoch einige Studien belegen, dass es im postoperativen Verlauf zu einer Verbesserung der LVEF kommt [368-370], welche für den chirurgischen AKE bereits in der Vergangenheit demonstriert werden konnte [371, 372]. Frühere Studien haben die Verbesserung der LVEF nach chirurgischer AKE positiv korreliert mit dem weiblichen Geschlecht, präoperativ aufgetretenen Synkopen sowie dem mittleren Druckgradienten (Pmean). Negativ korreliert war die Verbesserung der LVEF bei AKE-Patienten mit der präoperativen LVEF, arterieller Hypertension, vergangenen Myokardinfarkten, der KÖF und einer bestehenden KHK [373, 374]. In einer im Jahr 2010 veröffentlichten Studie von Clavel et al., welche die LVEF zwischen AKE- und TAVI-Patienten verglich, wurden in einer multivariaten Analyse verschiedene signifikante Faktoren identifiziert, welche zu einer postprozeduralen Erholung der LVEF im Vergleich von präoperativ zu 1 Jahr postoperativ beitragen [386]:

- Weibliches Geschlecht
- Vorhofflimmern
- Höhe der präoperativ erfassten LVEF (%)
- Ausmaß der Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche KÖF (cm²)
- Abwesenheit einer KHK

Auch in der Studie von Clavel et al. war eine TAVI-Intervention Prädiktor einer besseren LVEF-Erholung. Dass TAVI zur Erholung der LVEF signifikant beiträgt, kann mit den Ergebnissen der diesseitigen Studie jedoch nicht bestätigt werden: Die LVEF verbesserte sich nach 1 Jahr in der AKE-Kohorte höchst signifikant, während eine Verbesserung der TAVI-Gruppe nicht signifikant war. Bezüglich der Erklärung dieses Ergebnisses konnte beim chirurgischen AKE-Verfahren in der Vergangenheit gezeigt werden, dass ein Aortenklappenersatz bei Patienten mit hochgradiger AS und systolischer Dysfunktion zur Verbesserung der LVEF führt [376-378]. Ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser > 60mm (LVEDD) ist ein unabhängiger Prädiktor für eine ausbleibende Verbesserung der LVEF nach chirurgischem Aortenklappenersatz [390]. In der vorliegenden Studie war bei TAVI jedoch kein erhöhter LVEDD nachweisbar (präoperativ $52,49 \pm 7,12$ mm). Reicht bei länger bestehender AS die kompensatorische konzentrische Hypertrophie [391] des linken Ventrikels nicht aus, um das Schlagvolumen gegen den erhöhten Druck auszuwerfen, kommt es zu einem „Missverhältnis“ der Nachlast, begleitet von myokardialer Fibrose [381-383]. Ist dieser Prozess verantwortlich für die systolische Dysfunktion [390], führt ein Aortenklappenersatz zu einer Erholung der LVEF [376, 377, 384-386]. Bei AKE-Patienten, bei denen keine postoperative Erholung der LVEF zu verzeichnen war, ist von einem irreversiblen Myokardschaden auszugehen [388]. Weitere Studien haben gezeigt, dass eine schon präoperativ reduzierte LVEF, ischämische Schädigungen des Myokards sowie ein präoperativ niedrigerer Aortendruckgradient assoziiert sind mit einer weiterhin reduzierten LVEF trotz durchgeführtem Klappenersatz [398]. Eine bereits präoperativ vorliegende LV-Dysfunktion war diesbezüglich der stärkste Prädiktor [398]. Grund hierfür ist vermutlich eine vorliegende reaktive myokardiale Fibrose [399], welche auch nach AKE nicht mehr reversibel ist [400]. In der hiesigen TAVI-Kohorte, die präoperativ bereits eine moderat reduzierte LVEF aufwies, kann dies also ein möglicher Faktor für die ausbleibende Erholung sein im Vergleich zur AKE-Gruppe. Hieraus könnte abgeleitet werden, dass der gewählte Zeitpunkt der Intervention bei den TAVI-Patienten zu spät gewählt war. Jedoch sind echokardiographische Parameter eines kardialen Remodeling bei TAVI-Patienten noch nicht standardisiert und diesbezüglich prognostische Faktoren nicht etabliert [303, 390-392]. Da es sich bei einer LVEF-Reduktion um eine spätere Komplikation hochgradiger AS handelt [404], wird unterdessen in verschiedenen Untersuchungen die Messung des sog. Strain, d. h. das Ausmaß der Verkürzung des Myokards als sensitivere Methode für den

Nachweis einer globalen LV-Dysfunktion empfohlen [393-395]. Obwohl aktuelle Studien eine Erholung der LVEF sowie des Globalen Longitudinalen Strain (GLS) nach TAVI bei zuvor hochgradig reduzierter LVEF demonstrieren [396, 397], sind die Daten bisher noch inkonsistent. Eine in 2018 veröffentlichte TAVI-Studie zeigte bei Patienten mit erhaltener LVEF eine größere Abnahme der relativen Wanddicke des Myokards als bei denen mit bereits reduzierter LVEF [409], sodass bei dieser Subgruppe von einem höheren Erholungsgrad auszugehen ist. Dies kann somit auch Hinweis darauf sein, dass bei einigen der hiesigen TAVI-Patienten die OP-Indikation zu spät gestellt wurde, und sie bei einer früheren Intervention ein größeres Ausmaß der Erholung hinsichtlich der kardialen Funktion erfahren hätten. Hier könnte zukünftig die Messung des GLS zu einer zeitnahen Detektion pathologischer Veränderung des Myokards beitragen, um dies in die Risikostratifizierung der TAVI-, aber auch AKE-Patienten zu inkludieren und einen optimalen Interventionszeitpunkt zu gewährleisten. Insgesamt ergibt sich beim Vergleich publizierter Studien hinsichtlich einer Verbesserung der LVEF im postoperativen Verlauf keine signifikante Differenz zwischen AKE und TAVI [375, 399-403]. In einer Substudie der High-Risk PARTNER-Studie [415] über Patienten mit einer LV-Dysfunktion (LVEF < 50%), verbesserte sich die LVEF ebenfalls höchst signifikant bei TAVI- und AKE-Patienten, sodass es keinen Unterschied zwischen beiden Kohorten gab. Eine im Jahre 2014 veröffentlichte Analyse von 67 Studien [416] zeigte ebenfalls keinen Unterschied zwischen AKE- und TAVI-Patienten hinsichtlich der LVEF-Erholung. Dem gegenüber stehen die genannten Ergebnisse der im Jahre 2010 publizierten Studie von Clavel et al. [386], welche eine frühere und größere Erholung der LVEF bei TAVI-Patienten berichtet. Es ist jedoch anzumerken, dass im Rahmen dieser Studie [386] bei 60 % der AKE-Patienten eine simultane Bypass-Operation durchgeführt wurde. Bei den hiesigen Patienten gab es präoperativ einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Zustands nach CABG, bei dem signifikant mehr TAVI-Patienten bereits in der Vergangenheit eine operative Myokardrevaskularisation benötigt hatten. Das Nichtvorhandensein einer KHK beeinflusst die LVEF Erholung jedoch wesentlich positiv [375, 402]. Darüber hinaus zeigte die Studie von Clavel et al. [386], dass eine signifikante Vergrößerung der KÖF (cm²) von präoperativ zu 1 Jahr postoperativ ebenfalls ein unabhängiger Prädiktor einer besseren Erholung der LVEF war. In der vorliegenden Studie war bei TAVI- und AKE-Patienten die Verbesserung der KÖF für den gleichen Zeitraum signifikant ($p < 0,001$). Hinsichtlich der Frage, ob das gewählte OP-Verfahren einen signifikanten Effekt auf die LVEF hat, sind weitere randomisierte multizentrische Studien notwendig, die homogene Kohorten von AKE- und TAVI-Patienten vergleichen (Alter, Komorbiditäten, Risiko) und als Einschlusskriterium ausschließlich TAVI oder AKE als isolierten Eingriff inkludieren.

4.5.2 Psychische Erholung

4.5.2.1 Zeitliche Aspekte

Beide Patientengruppen AKE und TAVI erreichten in dieser Studie ein halbes Jahr postoperativ eine Erholung zu Angst, Depressivität sowie körperlicher Lebensqualität mit signifikant niedrigeren Scores als präoperativ. Die AKE-Patienten hatten bezüglich ihrer Depressivität 1 Woche postoperativ signifikant schlechtere Werte als präoperativ. Bemerkenswerterweise sank aber in beiden Gruppen der Depressivitätswert nach sechs Monaten am stärksten, jedoch nur in der TAVI-Gruppe kam es nach weiteren 6 Monaten erneut zu einem Anstieg des Werts. Die Reduktion an Depressivität nach 1 Jahr war insgesamt in beiden Gruppen signifikant. Beide Gruppen benötigten ein halbes Jahr Zeit nach der Operation, um subjektiv eine Erholung ihres Gesundheitszustands (EQ-VAS) anzunehmen und um einen signifikant höheren EQ-Index als präoperativ zu erreichen. Eine zeitliche Differenz ergab sich bei der psychischen Lebensqualität: Während bei der TAVI-Kohorte eine Erholung ein halbes Jahr postoperativ einsetzte, konnte die AKE-Kohorte zu keinem postoperativen Messzeitpunkt signifikant höhere Werte als präoperativ aufweisen. Während beim Time-Trade-Off (hypothetischer Lebenszeittausch von krank vs. gesund) die AKE-Gruppe sich bereits ein halbes Jahr postoperativ besser regeneriert zu haben scheint, war dies bei der TAVI-Gruppe erst 1 Jahr postoperativ der Fall.

4.5.2.2 Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand

4.5.2.2.1 SF-12

Neben der Mortalität ist aus Patientenperspektive die postoperative QoL das wichtigste Maß für den Erfolg der Operation. Die Lebensqualität nach TAVI oder AKE hängt von verschiedenen Faktoren ab: der initialen Verfassung des Patienten, der Entlastung der nunmehr operierten Aortenklappenstenose, den unmittelbaren prozedur-assoziierten Belastungen sowie dem langfristigen Einfluss postoperativer Komplikationen [406-410]. Im Jahre 2016 veröffentlichten Kocaaslan et al. eine Untersuchung, welche mittels SF-36 AKE- und TAVI-Patienten mit Intermediate-Risk hinsichtlich postinterventioneller Lebensqualität verglich [422]. Sie zeigte eine signifikant höhere Zunahme an körperlicher Lebensqualität bei TAVI. Auch war dort bei den TAVI-Patienten das Ausmaß der Verbesserung mentaler Gesundheit signifikant größer. Die TAVI-Patienten erholten sich im Rahmen jener Studie zur physischen sowie mentalen Seite in einem größeren Ausmaß als die AKE-Patienten. Postoperativ nach 1 Jahr war die körperliche QoL der AKE-Patienten zwar immer noch signifikant höher, jedoch war in der TAVI-Kohorte vor allem die Verbesserung der psychischen QoL stärker ausgeprägt. Fairbairn et al. evaluierten in einer weiteren Untersuchung die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei 102 High-Risk TAVI-Patienten mithilfe von SF-12

sowie EQ-5D-3L und zeigten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach 30 Tagen, nach Monaten sowie 1 Jahr postoperativ [423], wobei die größte Verbesserung 1 Monat postoperativ eingetreten zu sein schien. Auch in unserer Analyse konnte bereits 1 Woche postoperativ ein Anstieg der psychischen QoL des SF-12 bei den TAVI-Patienten dokumentiert werden. Ebenfalls zeigten Long et al. [424] signifikant positive Verbesserungen im SF-36 bei chirurgischen AKE-Patienten nach sechs Monate postoperativ im Vergleich zum präoperativ erhobenen Status. Dies stimmt überein mit Studien, welche eine Verbesserung der Lebensqualität nach chirurgischem Aortenklappenersatz mittels SF-36 dokumentierten [413-415]. Ausmaß und Ursachen funktionaler Erholung bei TAVI im Hinblick auf patienten- sowie prozedurabhängige Faktoren bleiben auch in der aktuellen Forschung und Literatur zu erheblichen Anteilen noch letztlich ungeklärt. Dies mag den Eigenheiten des Untersuchungsgegenstandes und der Vielfalt multifaktorieller interner wie externer Einflüsse des menschlichen Organismus geschuldet sein, die sich einer einfachen Gruppierung und Einordnung sowie statistischen Auswertung wenn nicht entziehen, so doch diese erschweren. Gleichwohl sind Untersuchungen wichtig, um Patienten zu erkennen und auszuwählen, welche den erkennbaren Umständen und Kriterien nach den größten Benefit von einer TAVI-Prozedur haben können [419]. Die verfügbaren Studien bezüglich der prädiktiven Faktoren gesundheitsbezogener Lebensqualität bei TAVI sind bisher uneinheitlich. So zeigten Goncalves et al. [428], dass High-Risk TAVI-Patienten mit einer pAVK einen signifikant geringeren Benefit hinsichtlich einer Verbesserung gesundheitsbezogener Lebensqualität hatten. In unserer Studie hatten insgesamt 11 Patienten eine präoperativ diagnostizierte pAVK (17,6 % der TAVI-Patienten und 3 % der AKE-Patienten) und bestätigten die Ergebnisse von Goncalves et al. TAVI-Patienten mit einer pAVK zeigten 1 Jahr nach Intervention keine signifikante Verbesserung der körperlichen und psychischen Lebensqualität, wohingegen die TAVI-Patienten ohne pAVK sich körperlich und psychisch signifikant verbesserten. Studien zeigen in diesem Zusammenhang, dass eine pAVK ein unabhängiger Prädiktor der allgemeinen Mortalität [429] sowie kardiovaskulären Mortalität darstellt [430] und assoziiert ist mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle in der allgemeinen Bevölkerung [431–433]. Die pAVK ist insgesamt eine Erkrankung, welche mit einer reduzierten Lebensqualität einhergeht [434]. Weiterhin identifizierten Fairbairn et al. [423] das weibliche Geschlecht sowie vaskuläre Komplikationen als prädiktive Faktoren einer postoperativ geringeren Lebensqualität, während Prozedur assoziierte kleine zerebrale Insulte nicht mit einem veränderten Gesundheitszustand assoziiert waren [435]. In der hiesigen Studie wurde das Vorliegen einer zerebrovaskulären Erkrankung (z. B. TIA oder Diameter der Okklusion ≤ 79 %) lediglich präoperativ erfasst. Diesbezüglich gab es präoperativ zwischen AKE- und TAVI-Kohorte keinen signifikanten Unterschied. TAVI-Patienten mit einer zerebrovaskulären Erkrankung konnten keine signifikante Verbesserung der körperlichen sowie psychischen QoL nach einem Jahr

vorweisen, wohingegen die diesbezüglich gesunden TAVI-Patienten eine signifikante Erhöhung dieser Parameter im einem Jahr Follow-Up erreichten. In der AKE-Kohorte hingegen war das Vorliegen einer zerebrovaskulären Erkrankung nicht mit einer ausbleibenden Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert, die diesbezüglich beeinträchtigten AKE-Patienten erholten sich dennoch psychisch und physisch signifikant. Eine weitere TAVI-Studie spricht dafür, dass eine mindestens mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz ebenfalls ein signifikant negativer Faktor hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität ist [436]. Auch AKE- und TAVI-Patienten der hier vorliegenden Studie ohne präoperativ bestehende MI wiesen jeweils nach 1 Jahr eine signifikante Verbesserung ihrer physischen Lebensqualität auf, während Patienten mit präoperativer MI in beiden OP-Kohorten keine signifikante Verbesserung erreichten. Eine funktionelle MI ist assoziiert mit einem schlechteren Outcome bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [437] aufgrund ungünstiger Auswirkungen der langanhaltenden Volumenüberlastung des linken Ventrikels [438]. Mögliche Symptome beinhalten dementsprechend Palpitationen durch Vorhofflimmern, Belastungsdyspnoe, (nächtliches) Husten sowie eine allgemeine Leistungsminderung, welche sich negativ auf die Lebensqualität des Patienten auswirken können. Patienten mit einer chronischen MI haben im Vergleich zu denen ohne MI einen schlechteren funktionalen Status mit einer höheren NYHA Klasse (III – IV) sowie Scores im SF-36 weit unter denen der Normbevölkerung [439]. Die psychische QoL blieb bei AKE sowie TAVI in der vorliegenden Studie von einer begleitenden MI hingegen unbeeinflusst. Darüber hinaus zeigten Stortecky et al., dass Patienten mit einer bereits präoperativ bestehenden chronischen Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2,0 mg/dl) sowie Adipositas (BMI > 30 kg/m²) trotz signifikanter Verbesserung gesundheitsbezogener Lebensqualität einen niedrigeren Score im SF-36-Fragebogen verglichen mit diesbezüglich gesunden Patienten haben [440]. Diese beiden Ergebnisse widersprechen der hier vorliegenden Studie; es gab keine signifikanten Unterschiede in TAVI- und AKE-Kohorte hinsichtlich einer begleitenden Niereninsuffizienz oder Adipositas. Übergewicht ist in der Literatur bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen primär mit einer besseren Prognose assoziiert [441], TAVI und AKE eingeschlossen [421, 422]. Eine kürzlich im Jahr 2020 veröffentlichte Studie unterstützt dieses „Adipositas-Paradox“ [444]: Die multivariate Analyse zeigte, dass übergewichtige TAVI-Patienten sowie solche mit Adipositas Grad 1-2 ein niedrigeres Mortalitätsrisiko nach einem Jahr haben als normalgewichtige und auch untergewichtige Patienten. Mangelernährung und Malabsorption sind hingegen ernstzunehmende Krankheitsfaktoren in der älteren Patientenpopulation und haben einen negativen Einfluss auf körperliche Funktion sowie Lebensqualität [445]. In der hiesigen Studie erreichten AKE- sowie TAVI-Patienten eine Erholung ihrer körperlichen QoL im SF-12 nach 6 Monaten postoperativ. Zum Entlassungszeitpunkt zeigte die AKE- im Gegensatz zur TAVI-

Gruppe einen signifikanten Abfall der QoL; weiterhin konnten die TAVI-Patienten sich in ihrer körperlichen QoL insgesamt mehr steigern als die AKE-Probanden. Dies ist kongruent zu EQ-Index sowie EQ-VAS, welche sich beide bereits zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt bei den TAVI-Patienten gebessert hatten. Dies steht analog zum postoperativ durchgeführten 6MWT, bei dem die TAVI-Patienten keine signifikante Verschlechterung der Gehstrecke verglichen mit präoperativ (- 6,9 Meter) zeigten, während die AKE-Patienten zum selben Messzeitpunkt höchst signifikant an Gehstrecke verloren hatten (- 69,5 Meter). TAVI scheint in dieser Studie somit mit einer früheren Erholung des subjektiven Gesundheitszustands als AKE assoziiert zu sein, wobei insbesondere der transfemorale Zugangsweg, der bei 74,5 % der TAVI-Patienten dieser Studie vorgenommen wurde, als schonend gilt. Ein entscheidender Faktor, welcher zu der beobachteten schnelleren Erholung beiträgt, ist der atraumatische Zugang von TAVI verglichen zum offen-chirurgischen Verfahren. Ähnliche Ergebnisse konnten auch Arnold et al. innerhalb der CoreValve Studie vorweisen [417], welche bei transfemoral durchgeführter TAVI eine früh einsetzende Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustands der Patienten im Vergleich zu AKE sowie zur transapikal durchgeführten TAVI dokumentierten. Ebenfalls war dies bei der Kohorte A der PARTNER 1-Studie zu sehen, bei der sich eine Kausalitätsbeziehung zwischen TAVI-Zugangsweg und einer schneller einsetzenden Erholung des Gesundheitszustands zeigte. Dabei erfuhren transfemoral behandelte TAVI-Patienten eine frühere Erholung verglichen zu AKE, während dies bei den transapikal behandelten TAVI-Patienten nicht der Fall war [314]. Studien, welche einen sehr frühen Zeitpunkt für den Vergleich von AKE und TAVI wählen (z. B. 30 Tage postoperativ), ergeben hinsichtlich der Erholung keine aussagekräftigen Ergebnisse, da die AKE-Patienten sich in dem Zeitraum noch in der postoperativen Regeneration befinden. Es wurde demonstriert, dass sich die Indikatoren des QoL bei AKE-Patienten nach 2 Monaten postoperativ mit abgeschlossener Sternumstabilisierung rasch erhöhen [422]. Die psychische Lebensqualität, gemessen am mentalen Score des SF-12, verhielt sich in Übereinstimmung damit: Lediglich in der AKE-Gruppe kam es in unserer Untersuchung zu einem signifikanten Absinken des Scores eine Woche postoperativ. In der PARTNER 1-Studie schnitt diesbezüglich die transapikal durchgeführte TAVI-Gruppe ein Monat postoperativ ebenfalls schlechter ab als die transfemoral behandelte TAVI-Kohorte. Kocaaslan et al. zeigten gleichfalls, dass die Verbesserung der QoL während der postoperativen Phase der transapikalen Patienten nicht signifikant höher war als die der AKE-Patienten [422]. Da 15,7 % der TAVI-Patienten der diesseitigen Studie eine TAVI auf transapikal durchgeführtem Wege erhalten haben, ist es möglich, dass sie insgesamt noch besser abgeschnitten hätten hinsichtlich mentaler sowie physischer Erholung, wäre die Prozedur bei allen Patienten transfemoral erfolgt. In einem Subgruppen-Vergleich von apikaler TAVI und AKE in unserer Studie zeigten sich ebenfalls zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede der

körperlichen und mentalen Lebensqualität, sodass unsere Untersuchung, die eben angeführten Studienergebnisse bestätigt. 6 Monate postoperativ war die psychische und physische Lebensqualität der AKE-Gruppe signifikant besser als die der gesunden Normalbevölkerung [239], während bei den transapikalen TAVI-Patienten keine Signifikanz zu verzeichnen war. Obwohl sie eine schmalere Inzision als die mediane Sternotomie inkludiert sowie keinen kardiopulmonalen Bypass benötigt [421], bringt die apikale TAVI nach aktueller Studienlage keinen kurzfristigen Vorteil gegenüber dem konventionellen AKE. Es ist jedoch dabei zu beachten, dass in der Population apikaler TAVI-Patienten meist eine sehr hohe Morbidität besteht. Dennoch haben Studien gezeigt, dass Inzisionen einer lateralen Thorakotomie oder Ministernotomie nicht schneller oder einfacher verheilen als die einer medianen Sternotomie, sondern eher die Hypothese von Spätfolgen der Aufdehnung der Rippenzwischenräume unterstützen, welche postoperative Schmerzen und/oder Atembehinderung inkludieren [424-427]. Petersen et al. zeigten ebenfalls anhand des SF-12 eine signifikant höhere physische sowie psychische Lebensqualität von AKE-Patienten 6 Monate postoperativ verglichen zur Normalbevölkerung [239], und sogar eine vergleichbare mentale Lebensqualität mit der Norm nach bereits 5 Wochen postoperativ [122]. Erklärt werden kann dies dadurch, dass die Patienten nach einem erfolgreichen herzchirurgischen Eingriff Gefühle der Erleichterung und dementsprechend Motivation für eine nachhaltige Erholung erleben, welches ihre mentale Gesundheit positiv beeinflusst [122]. Insgesamt wurden eine kürzere Erholungszeit sowie größere Verbesserungen in der Lebensqualität bei Patienten mit transfemorale TAVI im Vergleich zu der transapikalen Prozedur berichtet [449]. Im Jahre 2017 wurde eine Subanalyse zu den insgesamt 1.833 Intermediate-Risk Patienten der industriegesponserten PARTNER-2-Studie veröffentlicht, welche ebenfalls den kurz- sowie langfristigen Effekt von TAVI (durchgeführt mit Sapien XT) versus AKE auf den Gesundheitsstatus anhand von EQ-5D und SF-36 verglich [450]. Patienten wurden bis zu 2 Jahre nach der Intervention im Follow-Up begleitet. Die PARTNER2-Studie stützt die Ergebnisse der zuvor veröffentlichten PARTNER-1-Studie: Obwohl das Ausmaß der langfristigen Verbesserung des Gesundheitszustands nach TAVI und AKE 1 oder 2 Jahre postoperativ ähnlich war, verzeichneten TAVI-Patienten einen früher einsetzenden besseren mentalen Gesundheitszustand als die AKE-Patienten, wobei dies lediglich die transfemorale behandelten TAVI-Patienten betrifft [450]. Daraus kann insgesamt geschlossen werden, dass TAVI mittels transthorakalen Zugangsweges hinsichtlich der kurzfristigen psychischen Aspekte keinen signifikant höheren therapeutischen Vorteil gegenüber chirurgisch durchgeführtem AKE bietet. In der transfemorale orientierten TAVI-Gruppe innerhalb der PARTNER-2 wurde hinsichtlich der körperlichen und mentalen Summenskala des SF-36 eine signifikant größere frühe Verbesserung des Gesundheitszustands bei den TAVI-Patienten festgestellt. Nach 1 und 2 Jahren postoperativ bestand zwischen diesen beiden OP-Gruppen

kein signifikanter Unterschied mehr bezüglich der Scores in SF-36 und EQ-5D [450]. Die transthorakal durchgeführte TAVI führte zu keinem Zeitpunkt zu einer Verbesserung der QoL im Vergleich zum AKE. Insgesamt waren jedoch die Verbesserungen des Gesundheitszustands nach 1 und 2 Jahren bei AKE- und TAVI-Patienten, unabhängig vom Zugangsweg, erheblich. Dies ist kongruent mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, welche die wesentliche Verbesserung auf physischer sowie mentaler Ebene bei beiden Gruppen nach erhaltener Intervention herausstellt. Es sind jedoch noch weitere Studien erforderlich, um die Beständigkeit des verbesserten mentalen Gesundheitszustands von TAVI-Patienten über 2 Jahre hinaus zu beurteilen und um den Effekt neuester TAVI-Devices der dritten Generation wie z.B. der Edwards Sapien 3 auf die mentale und physische Gesundheit bewerten zu können. Die Edwards Sapien 3 mit transfemoralem Zugangsweg wurde mit der industriegesponserten PARTNER3a-Studie bezüglich Mortalität, Morbidität sowie weiterer körperlicher Endpunkte evaluiert, bei der 950 rekrutierte AKE- und TAVI-Patienten einen mittleren STS-Score von 1,8 % aufwiesen. Ein Vergleich der beiden Kohorten hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels KCCQ-OS (The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), SF-36 und EQ-5D wurde inzwischen publiziert [451]. Dort zeigte sich, dass TAVI 1 Monat postoperativ einen signifikanten Vorteil in den Messinstrumenten des allgemeinen Gesundheitszustands (KCCQ-OS, SF-36, EQ-5D) mit sich brachte, jedoch zwischen TAVI und AKE nach 6 und 12 Monaten postoperativ kein signifikanter Unterschied mehr bestand [451]. Die Untersuchung des Effekts neuester TAVI-Devices sowie wachsender Expertise seitens Kardiologie und Kardiochirurgie auf die Ergebnisse gesundheitsbezogener Lebensqualität von Intermediate- bis Low-Risk Patienten rechtfertigen die Durchführung weiterer Studien und bilden die Grundlage für die Auswahl der für das Verfahren in Betracht kommenden Patienten. Die neuen Generationen der TAVI-Devices führen in ihrer technischen Weiterentwicklung zu weniger Komplikationen [452], welches als Konsequenz in eine bessere Lebensqualität der Patienten resultiert. Zu nennen sind insbesondere niedrigere Raten an vaskulären Komplikationen und Schlaganfällen [453] sowie paravalvuläre Leckagen [452,454,455], welche assoziiert sind mit einer erhöhten Mortalität [455]. Die Rate an Schrittmacherimplantationen nach TAVI mit neueren Generationen der Devices variiert jedoch noch sehr [456], beeinflusst aber ebenfalls die Lebensqualität der Patienten postinterventionell. Somit besteht erhebliches Potenzial hinsichtlich der weiteren technischen Entwicklung von TAVI-Devices und der damit einhergehenden Reduktion von Komplikationen, was einen positiven Effekt auf die Lebensqualität der Patienten bewirken wird.

4.5.2.2 Angst und Depression

Angst und Depression beeinflussen die postoperative Erholung in hohem Ausmaß [178, 188]. Der in dieser Studie verwendete HADS-Fragebogen hat sich als geeignet erwiesen für das

Assessment von Angststörungen sowie Depression [457]. Zur Angst konnten zwischen den Untersuchungsgruppen AKE und TAVI keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Beide Patientengruppen konnten den präoperativen Angstwert nach 1 Jahr höchst signifikant reduzieren (AKE - 48,1 %, TAVI - 39,5 %). Des Weiteren zeigten die Angst-Werte für beide Gruppen nach 1 Jahr signifikant bessere Werte verglichen mit errechneten Normwerten. Prä- und postoperativ lagen AKE- und TAVI-Patienten jeweils über den Normwerten. Trotz einer zunehmenden Anzahl von Patienten, welche eine TAVI erhalten, existieren bisher wenige Daten über präoperativ bestehende Angst sowie über einen direkten Vergleich mit Angst von AKE-Patienten. Eine im Jahre 2014 veröffentlichte Studie, welche den emotionalen Status von AKE- und TAVI-Patienten mittels HADS-Fragebogen vor und nach kardialer Rehabilitation verglich, zeigte in Kongruenz mit unseren Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede im HADS-Wert bezüglich Angst oder Depression [333]. Bisher existieren für die Erfassung von Angst und/oder Depression keine standardisierten Screening-Instrumente vor Durchführung einer TAVI oder AKE, obwohl solche in der Fachliteratur als sinnvoll bewertet werden [183]. Mehrere Studien [188, 431] zeigten, dass Depression und Angst verbreitet sind und Risikofaktoren darstellen für unerwünschte Ereignisse und Verläufe nach Operationen am Herzen. Hierzu gehört auch die Operation des chirurgischen AKE, was unter anderem auf eine kumulative Pathophysiologie von KHK und Aortenklappenstenose zurückzuführen ist. Die Entwicklung einer Aortenklappenstenose involviert chronisch inflammatorische Infiltrate als Ablagerung atherosklerotischer Lipoproteine sowie Verkalkung ähnlich wie bei einer KHK [459]. Darüber hinaus wurden histologisch in sklerosierten und stenosierten Aortenklappen aktive Entzündungszellen nachgewiesen [460–462]. Zudem wird eine häufige Komorbidität einer Aortenklappenstenose bei Patienten mit zugrundeliegender KHK berichtet [463]. Mehrere Studien sprechen dafür, dass unabhängige Risikofaktoren einer KHK-Progression wie Dyslipidämie, arterielle Hypertension und männliches Geschlecht die Entwicklung einer Aortenklappenstenose ebenso negativ beeinflussen [437-439]. Das präoperative Vorkommen von Angst war in dieser Studie in der Ausprägung bei AKE- und TAVI-Patienten gleichmäßig verteilt. Eine prospektive Multicenter-Studie von Williams et al. zeigte, dass ein signifikantes Level an präoperativ bestehender Angst (Klappenersatz- oder -rekonstruktion und/oder CABG) ein höheres Risiko für Mortalität sowie Morbidität älterer herzchirurgischer Patienten während des Klinikaufenthalts bedeutet [192]. 16 % der TAVI- sowie 11 % der AKE-Patienten hatten innerhalb der vorliegenden Studie präoperativ auffällig klinische Angst-Werte. Die vorliegende und die Studie von Williams et al. zeigen zwar nicht, dass Patienten mit klinisch auffälligen Werten auch die Diagnose einer Angststörung haben. Wesentlich ist aber, da Angst auch beeinflussbar ist, „ängstliche“ Patienten zu identifizieren und ihr Risiko eines negativen klinischen Outcomes zu reduzieren. Die Beziehung zwischen präoperativer Angst sowie Outcome nach Herzoperationen wurde bisher noch nicht klar belegt. Dies hängt zusammen

mit der geringen Anzahl publizierter Studien, den Variationen in der Definition von Angst (Angststörung, Symptome, Persönlichkeit) sowie fehlender Herstellung eines Zusammenhangs mit gleichzeitig auftretender Depression [440, 441]. Angst ist bei älteren Patienten im Klinikum unabhängig assoziiert mit einem größeren Risiko an Mortalität oder Morbidität, dies auch nach Adjustierung des STS-Scores und präoperativ bestehender Depression auf der Grundlage einer Ermittlung durch einen HADS Fragebogen. Williams et al. kamen in 2014 zu ähnlichen Ergebnissen: Auch nach statistischer Adjustierung für STS-Score, Alter, Geschlecht sowie Depression blieb präoperative Angst ein starker unabhängiger Prädiktor postoperativer Mortalität oder höherer Morbidität (OR 5.1; $p = 0,020$) [192]. Mehrere pathophysiologische Prozesse werden inzwischen für die Erklärung der negativen Beziehung zwischen Angst und unerwünschten Folgeereignissen in Betracht gezogen wie z. B. Hyperkortisolismus mit Insulinresistenz, Sympathische Dysregulation des Blutdrucks sowie sog. Lifestyle-Risikofaktoren inklusive Nikotinabusus [442, 443]. Aufgrund der schnellen und einfachen Durchführung einer HADS gestützten Befragung könnte eine schnelle Evaluation von Angstsymptomen als Teil der präoperativen Vorbereitung High-Risk Patienten identifizieren, welche von psychotherapeutischer oder pharmakologischer Intervention prä- sowie postoperativ nach TAVI und AKE profitieren könnten [467]. Während Depression als Risikofaktor für unerwünschte Folgeereignisse, Morbidität sowie Mortalität bei koronarer Herzkrankheit feststeht [444, 445], ist bisher wenig über den Einfluss mentaler Gesundheit auf Patienten mit Aortenklappenersatz bekannt sowie über den Vergleich von Depressivität nach AKE und TAVI. Ebenso gering untersucht sind die mit Depression assoziierte Gebrechlichkeit (Frailty) sowie kognitive Einschränkungen und deren Auswirkungen, welche mit steigendem Lebensalter verbunden sind und somit für das Patientenkollektiv unserer Studie relevant. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist das signifikant höhere Alter der TAVI-Patienten zu beachten sowie signifikant häufigere pAVK und Voroperationen an Herz und/oder Aorta. Der Effekt von Depression auf die 30-Tage Mortalität nach AKE oder TAVI wurde von Drudi et al. untersucht und zeigte eine signifikante Assoziation mit der Mortalität [183]. Depressive Patienten zeigten häufiger als eine nichtdepressive Vergleichsgruppe Komorbiditäten wie Kognitive Defizite und Frailty. Innerhalb der TAVI-Gruppe wurde zudem eine signifikante Assoziation zwischen Depression und der Mortalität nach 12 Monaten gezeigt. Bei unserer Untersuchung lag die Mortalität in der TAVI-Gruppe insgesamt nach 1 Jahr bei 21,56 % und in der AKE-Gruppe bei 10,60 %. Hier fließen Faktoren wie das hohe Alter der Patienten sowie vorbestehende Systemerkrankungen ein. Trotzdem scheint die vorliegende Studie das Ergebnis von Drudi et al. bestätigen, da eine depressive Symptomatik bei den TAVI-Patienten präoperativ, ein halbes sowie 1 Jahr postoperativ signifikant häufiger auftrat im Vergleich zu der AKE-Gruppe. Die signifikante negative Korrelation zwischen Sechs-Minuten-Gehtest und Depressivität unterstreicht den negativen Einfluss einer Depression auf den funktionalen

Outcome. Dies wird von einer retrospektiven Studie von Oterhals et al. [180] bestätigt, bei der 912 Patienten einen chirurgischen AKE erhalten haben und Depression sowie Angst mit einer postoperativ schlechteren physischen Funktionalität korrelierten. Ferner besteht eine Assoziation zwischen postoperativer Depression und chirurgischen Komplikationen sowie Dauer des klinischen Aufenthalts bei AKE-Patienten [181]. Da Depression als unabhängiger Risikofaktor der KHK assoziiert ist mit Noncompliance in der medikamentösen Therapie, mangelnder sozialer Unterstützung, inaktivem Lebensstil und Nikotinabusus, beeinflusst ihr Auftreten insgesamt negativ die postoperative Erholung von Patienten mit Erkrankungen der Aortenklappe [179, 431]. Depressive Symptome und Frailty wurden dokumentiert als assoziierte Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome nach TAVI, dies inklusive postoperatives Delir sowie zerebrovaskuläre Ereignisse [281, 446]. Es sollte somit zukünftig evaluiert werden, ob ein Screening auf Depression auch bei Herzklappen-Patienten und insbesondere vor TAVI eingeführt und in einem Follow-Up [179] fortgeführt werden sollte. Ob die präoperative Identifikation einer Depression einen signifikanten Einfluss auf die Wahl des geeigneten Verfahrens für den Aortenklappenersatz hat, bleibt dabei fraglich. Trotzdem bietet dies gleichermaßen Ansatz für eine präoperativ unterstützende Psychotherapie, welche die postoperative körperliche sowie mentale Lebensqualität bei diesen Patienten positiv beeinflussen kann. Studien, welche den supportiven Effekt präoperativ eingesetzter psychologischer Interventionen auf das Outcome herzchirurgischer Patienten untersuchten, scheinen diesbezüglich vielversprechend zu sein [447-449].

4.5.2.2.3 EQ-VAS, EQ-Index und Time-Trade-Off

Die TAVI-Patienten erholten sich bereits 1 Woche postoperativ hinsichtlich ihrer subjektiven Gesundheitseinschätzung ($p = 0,003$), wohingegen AKE-Patienten diesen Status erst ein halbes Jahr postinterventionell erreichten. Lange et al. verwendeten in einer Studie mit 2.228 TAVI-Patienten ebenfalls den EQ-5D-3L und konnten zeigen, dass TAVI mit Verbesserungen gesundheitsbezogener Lebensqualität nach 1 Jahr assoziiert war [419], vor allem in Bezug auf die Dimensionen Mobilität sowie alltägliche Aktivitäten. In der vorliegenden Studie war die größte Verbesserung der TAVI-Patienten ebenfalls in alltäglichen Aktivitäten sowie in der Dimension „Schmerzen“ zu verzeichnen, in welcher 1 Jahr postoperativ 20 % mehr Patienten keine Probleme hatten. Die Erholung gemessen an der EQ-VAS setzte bei den TAVI-Patienten somit schon ein halbes Jahr früher ein als bei den AKE-Patienten. Bei beiden Gruppen war das Erholungsausmaß 1 Jahr postoperativ hoch signifikant. In der Zusammenschau vorliegender Daten des EQ-5D lässt sich schlussfolgern, dass die Erholung nach dem Klappeneingriff bei den meisten TAVI-Patienten früher einsetzte als bei den AKE-Patienten, was vermutlich mit dem minimal invasiven Zugangsweg und kürzerer Liegedauer im Klinikum zu begründen ist. Um genauer differenzieren zu können, wie viel später die Erholung bei den

AKE-Patienten im Gegensatz zur TAVI-Gruppe folgend eingesetzt hat, wären engmaschigere Messzeitpunkte notwendig gewesen, z. B. bereits nach 2 sowie 4 Monaten postoperativ. Die Erholung bei den TAVI-Patienten scheint wesentlich beeinflusst zu werden von der Abwesenheit postoperativer Schmerzen sowie dem selbstständigen Verrichten alltäglicher Aktivitäten, während die Mobilität unmittelbar postoperativ zügig wiedererlangt werden konnte. Dies stimmt überein mit einer Studie von Kala, et al., welche bei TAVI-Patienten postoperativ die größte Verbesserung der körperlichen Funktion zeigte [477]. In der AKE-Gruppe unserer Studie setzte diese Erholung hinsichtlich der EQ-VAS später ein. Das die AKE-Patienten ihren Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Entlassung noch nicht signifikant besser einschätzen als präoperativ, ist mutmaßlich darauf zurückzuführen, dass ein Großteil dieser Patienten noch in hohem Maße körperlich eingeschränkt waren und die Intervention psychisch verarbeiten musste. Ein halbes Jahr postoperativ war die Erholung am stärksten im Bereich der Mobilität ausgeprägt. Dies lässt sich vermutlich damit begründen, dass leistungsfähigere AKE-Patienten im postoperativen Verlauf zu ihrem präoperativen Leistungsniveau zurückfinden, bedingt durch ein überproportional anhaltendes Aktivitätsbewusstsein nach dem invasiven Eingriff. Van Laar et al. zeigten einen vergleichbaren Anstieg des EQ-Index sowie der EQ-VAS 1 Jahr postoperativ bei 70 AKE-Patienten, welche > 75 Jahre alt waren [478]. Dies steht im Einklang mit einer Studie von Markou et al. [479], die ebenfalls einen signifikanten Anstieg des EQ-Index sowie EQ-VAS nach einem Jahr postoperativ bei 200 AKE-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren ergab. Hier bestand die größte signifikant positive Veränderung allerdings in der Dimension „Schmerz/Unwohlsein“. In der Studie zu High-Risk TAVI-Patienten von Fairbairn et al. [423] wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität ebenso mithilfe des EQ-5D-3L analysiert und zeigte die größte Verbesserung des EQ-Index 1 Monat postoperativ. Auch in der vorliegenden Studie konnte bereits 1 Woche postoperativ ein Anstieg des EQ-Index bei den TAVI-Patienten dokumentiert werden, welcher zwar auf nicht signifikantem Niveau verblieb, jedoch den Trend einer früher einsetzenden körperlichen Erholung verglichen zum AKE unterstützt [165]. Zu der Methode des Time-Trade-Off Fragebogen ist in dieser Studie anzumerken, dass die Literaturrecherche keine veröffentlichten Studien für AKE oder TAVI ergeben hat, welche die Lebensqualität bemessen haben mittels des TTO. Dementsprechend konnten keine Vergleichswerte herangezogen werden. Auch wenn TAVI- sowie AKE-Patienten beide ihren TTO-Wert nach einem Jahr signifikant reduzieren konnten, ist bei der Frage nach den abzugebenden Jahren oft ein Widerwille gegenüber dieser Fragestellung aufgekommen, und somit auch ein Widerwille Lebensjahre – wenn auch theoretisch - aufzugeben, obwohl die Lebensqualität zu diesem Zeitpunkt massiv beeinträchtigt war. Dementsprechend ist die TTO-Methode als ungenauer als der EQ-5D-3L zu werten, sodass der EQ-Index Index und die EQ-VAS für eine Beurteilung der Lebensqualität vorzuziehen ist. Da die TAVI-Prozedur immer mehr Evidenz gewinnt

bezüglich Sicherheit, Mortalität und Morbidität [454-456], sind die vom Patienten wahrgenommene Gesundheit sowie körperliche Lebensqualität in Form von Mobilität und Alltagsaktivitäten insgesamt essentielle Parameter für die Erfolgsvalidierung von TAVI, aber auch weiterhin AKE. Ein präoperatives Screening anhand ausgewählter Messinstrumente zur körperlichen sowie mentalen Lebensqualität und „Fitness“ kann der Auswahl geeigneter Patienten für AKE oder TAVI dienen zum größtmöglichen Benefit durch die jeweilige Prozedur.

4.6 Ausblick

Vergangene Studien haben gezeigt, dass TAVI - mit selbstexpandierender Prothese - der alleinigen medikamentösen Therapie sowie inoperablen oder High-Risk-Patienten mit hochgradiger AS dem chirurgischen AKE überlegen ist [296, 297, 457]. TAVI ist zudem bei Intermediate-Risk-Patienten chirurgischem AKE nicht unterlegen [298, 458], sodass es im Jahre 2017 zu einem Update der AHA/ACC und ESC/EACTS Leitlinien kam, in denen die erweiterte Anwendung von TAVI bei Patienten mit erhöhtem operativen Risiko festgelegt wurde [226, 300]. In den Vereinigten Staaten übersteigt die Anzahl von TAVI-Eingriffen diejenige chirurgischer AKE-Prozeduren [485]. Auch in Deutschland wurden im Jahre 2018 20.920 TAVI-Eingriffe verzeichnet, während die Anzahl der durchgeführten AKE auf 8.360 sank [486]. Aufgrund der guten Ergebnisse bei Intermediate- und High-Risk-Patienten, technischer Fortschritte der TAVI-Devices sowie zunehmender Erfahrung seitens der Operateure hat der Wunsch nach Ausweitung von TAVI bei Low-Risk-Patienten immer mehr zugenommen [487]. Um TAVI aber in Zukunft auch standardmäßig bei jüngeren und dementsprechend Low-Risk-Patienten einsetzen zu können, benötigt es ausreichende Evidenz an Sicherheit sowie Wirksamkeit in dieser Patientengruppe, in welcher der chirurgische AKE zum jetzigen Zeitpunkt die Therapie der Wahl darstellt [58, 462] aufgrund der exzellenten Ergebnisse hinsichtlich Mortalität und Schlaganfällen bei relativ jungen, gesunden Patienten [485]. Weitere Outcome-Aspekte wie z. B. Reintervention, Obstruktion der koronaren Gefäße, Einsatz permanenter Schrittmacher sowie langfristige Haltbarkeit der Prothesen müssen in dieser Patientenpopulation in Zukunft exakt überprüft werden. Denn insbesondere bei jüngeren Patienten, welche keine wesentlichen Komorbiditäten haben, besitzen Lebensqualität und deren Erhalt einen hohen Stellenwert. Obwohl die bisher veröffentlichten Studien Patienten mit einem niedrigeren chirurgischen Risiko umfassen, ist das durchschnittliche Alter der Probanden im Vergleich zu zuvor publizierten High- oder Extreme-Risk-Studien annähernd gleich geblieben [304, 463]. Die einzige größere randomisierte Studie mit 280 Patienten, welche aktuell TAVI und AKE bei jüngeren Patienten ≤ 75 Jahren mit niedrigem Risiko vergleicht, bikuspiden Klappen ausgenommen, ist die NOTION 2-Studie, während die NOTION 1-Studie nach nun 5 Jahren Follow-Up die Sicherheit von TAVI mit selbst-expandierender Prothese bei älteren Low-Risk-Patienten

bestätigen konnte [490]. Die aktuellen Ergebnisse der vielbeachteten Studienserie PARTNER, welche von dem Produzenten Edwards Lifesciences finanziert wurde, demonstrierten bei Low-Risk-Patienten bei TAVI-Patienten niedrigere Raten an Mortalität oder Schlaganfall und neu auftretendem Vorhofflimmern als bei AKE-Patienten im 30 Tage Follow-Up, zudem sprach der kombinierte Endpunkt von Tod, Schlaganfall oder Rehospitalisierung nach 1 Jahr signifikant zugunsten TAVI [55]. Auch die im gleichen Jahr publizierte Evolut Studie [491] zeigte eine 30-Tage Mortalität von 0,4% nach TAVI und 1,1% nach chirurgischem AKE bei Low-Risk-Patienten sowie eine niedrigere Rate an behinderndem Schlaganfall, Blutungskomplikationen, akuter Niereninsuffizienz sowie Vorhofflimmern, während höhere Raten an moderater bis hoher Aortenklappeninsuffizienz und Implantation permanenter Schrittmacher verblieben [488]. Bei der aktuellen Ausweitung der Indikation von TAVI bei Low-Risk- und somit jungen Patienten würde dies auch bedeuten, dass die Therapie bikuspidaler Aortenklappen einen zunehmenden Anteil der klinischen Praxis einnehmen würde, vor allem bei unter 75-Jährigen. Bis jetzt haben die großen klinischen randomisierten Studien jedoch Patienten mit bikuspidaler Aortenklappenstenose exkludiert. Demzufolge sind verfügbare Langzeit-Daten für TAVI bei bikuspidalen Aortenklappen noch limitiert, werden in Zukunft jedoch eine wesentliche Bedeutung haben, da die Mehrheit der Aortenklappenstenose-Patienten des jüngeren Alters eine bikuspidale Klappe besitzen (30-50 %) [8]. Aktuell verbleibt der chirurgische AKE somit als Goldstandard für die Therapie stenosierter bikuspidaler Aortenklappen. Ein weiteres wichtiges Thema, welches mit der Ausweitung von TAVI auf jüngere Patienten mit einer höheren Lebenserwartung relevant wird, ist die Haltbarkeit der TAVI Prothesen. Bisher ist dazu aufgrund fehlender Langzeit-Studien (> 15-20 Jahre) wenig bekannt. Im Jahre 2016 wurde moniert, dass TAVI eine mangelhafte Langzeit-Haltbarkeit besitze und dementsprechend ungeeignet für jüngere Patienten sei. Solches basierte jedoch auf TAVI-Devices der älteren Generation, eine Klappendysfunktion wurde lediglich mittels Echokardiographie verifiziert [492]. Hingegen zeigten publizierte 5-Jahre-Follow-Up Daten eine stabile Klappenhaltbarkeit mit niedrigen Raten einer hämodynamischen Klappendysfunktion und/oder Re-Intervention [296, 303, 467]. In 2017 wurden dementsprechend festgelegte Standards hinsichtlich evtl. irreversiblen strukturellen Abbau sowie Versagen von TAVI-Klappenprothesen veröffentlicht, um die langfristige Haltbarkeit der Klappen standardisiert erfassen zu können [494]. Die Anzahl sog. „Valve-in-Valve“ Prozeduren wird dementsprechend bei jüngeren Patienten mutmaßlich steigen. Publizierte Daten zeigten diesbezüglich eine sichere Durchführbarkeit sowie eine Assoziation mit günstigen hämodynamischen Ergebnissen [495]. Bei der Auswahl geeigneter Patienten, ob High-, Intermediate- oder Low-Risk- Patienten, wird das jeweilige Heart Team weiterhin eine Schlüsselrolle haben, auch wenn Daten des Deutschen Registers von Eggebrecht et al. vermeintlich zeigen, dass die Abwesenheit eines hausinternen Herzchirurgen sowie eines chirurgischen Teams während der TAVI-Prozedur Mortalität oder

Morbidität nicht postprozedural erhöhen [496]. Es wird zunehmend diskutiert, ob die Anwesenheit des gesamten chirurgischen Teams wirtschaftlich tragbar oder notwendig ist [497], dies aufgrund geringer Raten an Komplikationen, welche ein chirurgisches Eingreifen erforderlich machen [498]. Hierzu ist aber anzumerken, dass der Anteil der Interventionen, welche eine Konversion in einen offenen Eingriff notwendig machten, in der Auswertung von Eggebrecht et al. [496] zwar unter 1 % lag, es jedoch in Zentren mit präsender Herzchirurgie möglich war, schwerwiegende Komplikationen wie eine Ruptur des Annulus rasch und erfolgreich zu therapieren. Solche Ereignisse waren in dieser Analyse zwar selten und können bei High-Risk-Patienten mit einer geringen Lebenserwartung als relativ angesehen werden. Dies ändert sich jedoch radikal bei einer zu erwartenden Ausweitung von TAVI bei Intermediate- sowie Low-Risk-Patienten z. B. bei fehlender Unmöglichkeit, intraprozedural unverzüglich auf einen offenen Klappenersatz zu wechseln, nachdem der jeweilige Patient zuvor als ebenso geeignet für das konventionelle Verfahren gehalten wurde [499]. Weiterhin ist bekannt, dass bei Low- sowie Intermediate-Risk-Patienten der Anteil bikuspiden Aortenklappen mit einem großen Annulus deutlich höher sein kann als bei älteren High-Risk-Patienten mit trikuspiden Klappen [500] und dass die verfügbaren Resultate von TAVI bei bikuspiden Klappen im Vergleich zu trikuspiden Aortenklappen noch unterlegen scheinen [500]. Hier ist auch das erhöhte Risiko eines permanenten Schrittmachers zu nennen, welches mit die häufigste Komplikation nach TAVI darstellt [455] und je nach TAVI-Device variiert. Die Edward Sapien 3 erhöhte die Rate von Schrittmacher-Implantationen auf 13 % im Register von Intermediate und High-Risk Patienten [501]. In Studien selbst-expandierender Klappen ergab sich eine Rate von 19,3 % [307] und in der SURTAVI Intermediate-Studie ergab sich eine Rate von 25,9 % [54]. Die Notwendigkeit eines permanenten Schrittmachers erhöht die Länge des stationären Aufenthaltes sowie die Rate der Re-Hospitalisierung [502], zudem besteht bei Implantation das Risiko von Blutungen und Schrittmacher-Infektionen [503]. Vor allem für die jüngere Population stellt das Risiko einer Schrittmacher-Implantation somit einen erheblich negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dar. Somit befürworten die aktuellen ESC/EACTS Leitlinien mit einer Empfehlung von Klasse I die Durchführung einer Klappenintervention in einem spezialisierten Herz-Zentrum in Hybridsälen durch ein multidisziplinäres Heart Team mit einer im Hause vertretenen Herzchirurgie [233]. Beide Fachabteilungen leisten verpflichtend zu gleichem Anteil ihren Beitrag für die Prozedur der TAVI. In der im November 2020 aktualisierten Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen ist zudem im Paragraph 5 festgelegt worden, dass TAVI als Leistung in Krankenhäusern mit einer Fachabteilung für Herzchirurgie sowie Innere Medizin und Kardiologie erbracht werden muss [504]. Die Durchführung der Prozedur selbst muss darüber hinaus durch das interdisziplinäre Heart Team erfolgen, in dem alle

Mitglieder durchgehend anwesend sind [504]. Werden solche Bedingungen nicht erfüllt, kann die TAVI zum einen nicht durchgeführt sowie nicht abgerechnet werden. Das ist eine wichtige Strategie, um die Outcomes nach TAVI sowie auch AKE weiter zu optimieren. Wie in der vorliegenden Studie demonstriert, haben TAVI-Patienten, obwohl sie einen höheren STS- sowie EuroSCORE hatten, im Ausmaß mentaler sowie physischer Erholung vergleichbare Verbesserungen wie die chirurgischen AKE-Patienten gezeigt. Patienten mit hochgradiger AS, welche mittels TAVI therapiert werden, haben meist eine schwerwiegende Symptomatik und sind beeinträchtigt durch hohes Alter, multiple Nebenerkrankungen sowie eine limitierte Lebenserwartung. Für diese Patienten spielt jedoch nicht nur das langfristige Überleben eine Rolle, sondern vor allem die Wiederherstellung der Alltagsbewältigung, funktionale Mobilität und Selbstständigkeit [505]. Diese Parameter sind für die AKE-Patienten gleichermaßen wichtig. Das jeweilige Ergebnis von TAVI sowie AKE muss über Mortalität und Morbidität hinaus gemessen werden, so anhand eines Assessments gesundheitsbezogener Lebensqualität, um patientenbezogene klinische Entscheidungen treffen sowie die Effektivität der Prozedur bewerten zu können. Einer der empfohlenen klinischen Endpunkte entsprechend VARC-2 (Valve Academic Research Consortium-2) ist der Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) [258]. In Übereinstimmung mit diesen Leitsätzen ist die HRQoL im Follow-Up von TAVI [91,506–509] sowie im Vergleich von TAVI mit AKE [410, 480] inzwischen stärker in den Fokus gerückt. Ein standardisiertes internationales Assessment der mittel- und langfristigen Lebensqualität bei TAVI-Patienten fehlt aktuell jedoch noch sowie ein Vergleich mit den chirurgischen Patienten, vor allem innerhalb der Intermediate- bis Low-Risk-Patientengruppe [510]. Es ist bisher keine Studie veröffentlicht, die in diesem Ausmaß die mentale Gesundheit von Intermediate-Risk AKE- und TAVI-Patienten in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Angst, Depression sowie subjektive Wahrnehmung der Gesundheit verglichen und im Follow-Up verfolgt hat. Da sich die sichere Durchführbarkeit sowie niedrigen Raten an Mortalität und Morbidität auch bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil aktuell zunehmend bestätigt, rücken Lebensqualität sowie mentale Gesundheit als zentraler Outcome nach erfolgreicher Intervention in den Fokus. Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass sich nicht nur die physische, sondern auch die psychische Gesundheit von Intermediate-Risk Patienten durch TAVI signifikant verbessern lässt und diese Patientengruppe von der Intervention profitiert. In Zukunft müssen weitere Studien an Low-Risk Patienten durchgeführt werden, welche die beiden Verfahren des Klappenersatzes bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität und mentaler Erholung vergleichen. Für eine aussagekräftige Komparation ist es notwendig, dass beide Patienten-Kohorten homogene Charakteristika hinsichtlich Alter, STS-Score, EuroSCORE sowie Komorbiditäten aufweisen. Für den Vergleich der Prozedur von TAVI mit AKE empfiehlt die VARC-2 ein Assessment der QOL nach 2 Wochen, 1 Monat sowie 3 Monaten mittels Kombination generischer

Messinstrumente sowie Schmerzskalen (z. B. VAS), um den Erholungsprozess frühzeitig zu erfassen. Die mittelfristige Evaluation der QOL (z. B. nach 6 Monaten) kann ebenfalls erhoben werden, um eine vollständige Erholung zu dem jeweiligen Zeitpunkt zu verifizieren. Ein Assessment kognitiver Funktionen nach 1-5 Jahren kann für den Vergleich chirurgischer und kathetergestützter Verfahren ebenfalls herangezogen werden, wobei kardial-spezifische QoL-Messinstrumente Einsicht in die langfristigen Folgen prothesen-abhängiger Komplikationen geben können wie z. B. Insuffizienzen oder Notwendigkeit von Schrittmacherimplantationen [258]. Es steht jedoch fest, dass bei der gesamten Patientenkohorte, unabhängig ob TAVI oder AKE, eine enge Beziehung zwischen physischer Gesundheit und der Lebensqualität besteht. Folglich unterstreicht dies den Stellenwert eines Assessments kognitiver sowie alltäglicher Funktionen anhand validierter Messinstrumente, wenn es um die Entscheidung geht, ob ein Patient einen chirurgischen oder interventionellen Aortenklappenersatz erhalten soll. Raten von Morbidität und Mortalität sind nicht geeignet, um Informationen über das physische, emotionale sowie mentale Wohlbefinden des Patienten zusammenzutragen, sondern können lediglich um die Perspektive des Patienten auf seinen Erholungsprozess ergänzt werden [440]. Die präoperative Patienten-Evaluation sollte demnach Informationen über den physischen funktionalen Status, kognitive Funktionen sowie nichtkardiale Komorbiditäten erfassen, welche von prognostischer Wichtigkeit sind [511]. Das Assessment der Lebensqualität mittels SF-12, HADS-D, EQ-5D und TTO ist hilfreich im klinischen Entscheidungsprozess sowie der Wahl der Intervention, da eine Verbesserung in Ausführung alltäglicher Aktivitäten vor allem von den jüngeren Patienten am meisten gewünscht wird. Bei älteren Patienten wäre es hingegen sinnvoll, Fragebögen einzusetzen, welche kognitive Funktionseinschränkungen detektieren, wie z. B. den Mini-Mental State Examination Scale (MMSE) bei Demenz, da diese den postoperativen Erholungsprozess massiv einschränken können. Die Identifikation betroffener TAVI- oder AKE-Kandidaten würde es den behandelnden Ärzten erlauben diese Patienten sowie ihre Angehörigen über ihren wahrscheinlich zu erwartenden Nutzen durch die Prozedur transparent zu informieren und postoperativ weiter besser begleiten zu können. Ferner kann ein präoperatives Assessment von Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie z. B. eingeschränkte Mobilität oder Schmerzen, schnell und einfach evaluieren, welche Patienten von der gewählten Behandlung einen Nutzen erfahren können und welche voraussichtlich keinen weiteren Benefit durch TAVI oder AKE erhalten werden. Das multidisziplinäre Screening kann präoperativ patientenbezogene Daten bereitstellen mit dem Ziel, Diagnostik sowie Wahl der Intervention weiter zu individualisieren. Mehrere Messinstrumente wurden bereits in der präoperativen Evaluation vor TAVI eingesetzt, um die verschiedenen Komponenten des funktionalen Status, Lebensqualität, kognitive Einschränkung, Frailty sowie Behinderung zu erfassen [482-484] und sollten auch bei AKE-Kandidaten zukünftig weiter berücksichtigt werden. Der in unserer Studie durchgeführte

6MWT als funktionaler Belastungstest und Indikator für Frailty dient der Prognose der Mortalität nach TAVI [515]. Ein präoperativ durchgeführter 6MWT kann demnach helfen eine Gruppe von Patienten zu identifizieren, welche nicht von einem konventionellen AKE profitieren und stattdessen eine TAVI erhalten könnten. Das präoperative Screening mentaler sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität (SF-12, HADS-D, EQ-5D, TTO) kann dem jeweiligen Heart Team helfen, sich einerseits auf die bereits vorhandenen Ressourcen des Patienten zu fokussieren und andererseits frühe Veränderungen sowie Symptome zu erkennen, welche ggf. eine erneute medizinische Abklärung im Verlauf notwendig machen [516]. Eine multidisziplinäre medizinische sowie psychologische Evaluation hinsichtlich Angst, Depression sowie HRQoL kann die klinische Situation des jeweiligen TAVI- oder AKE-Kandidaten umfangreich darstellen [517] und ist demnach wertvoll in der Auswahl von Patienten für das geeignete Verfahren. Um den Ansatz der aktuellen klinischen Forschung sowie der hier vorliegenden Studie weiterzuverfolgen, sind in der Zukunft weitere größer angelegte prospektiv-randomisierte sowie nicht industriegesponserte Studien notwendig, welche homogene Intermediate- und Low-Risk-Patientenkohorten hinsichtlich der mentalen Erholung bei AKE und TAVI vergleichen, um evidenzbasierte Empfehlungen bezüglich des geeigneten Operationsverfahrens zu ermöglichen. Aktuell ist in diesem Zusammenhang die multizentrische industrieunabhängige DEDICATE-Studie zu nennen, welche bis einschließlich 2020 Intermediate- und Low-Risk Patienten (STS 1-6 %) im Alter von 18-85 Jahre rekrutiert und sie für TAVI oder AKE randomisiert [518]. Geplant sind Untersuchungen von 1.600 Patienten, und das Follow-Up findet jeweils nach 1 und 5 Jahren statt. DEDICATE hat durch die breit gefassten Inklusionskriterien das Ziel, eine realitätsgetreue Patientenpopulation abzubilden, und wurde durch Kardiologen sowie Herzchirurgen gemeinsam initiiert. Daten nach 5 Jahren Follow-Up werden im Jahr 2025 erwartet.

4.7 Limitationen und Vorteile der Studie

Die vorliegende Studie ist nicht ohne Limitationen. Zum einen hängt die Erholung eines Patienten nach einem interventionellen oder chirurgischen Eingriff von vielen Faktoren ab, welche ein multidimensionales und subjektiv geprägtes Konstrukt darstellen. Dementsprechend fließen viele weiche sowie harte Faktoren in die Erholung des Patienten mit ein. Nicht erfasst werden konnten in dieser Studie die Unterschiede in der Anschlussheilbehandlung/Rehabilitation zwischen den Patienten, die medikamentöse Nachsorge durch den betreuenden Hausarzt oder Kardiologen sowie die Compliance des Patienten hinsichtlich eines gesundheitsfördernden Verhaltens. Ein weiterer Aspekt sind die Unterschiede des sozioökonomischen Status der Patienten. Patienten mit einem niedrigen Status scheinen ein größeres Risiko für ein schlechteres Outcome während der postoperativen Phase zu haben. Kangovi et al. [519] konnten zeigen, dass allgemein hospitalisierte Patienten

mit niedrigem sozioökonomischen Status Entlassungsziele gesetzt werden, welche aufgrund massiver sozioökonomischer Beschränkungen unrealistisch sind. Im Rahmen dieser Studie ist bei Einschluss sowie während der Begleitung der Patienten aufgefallen, dass es deutliche Unterschiede in deren sozialer sowie finanzieller Situation gab, welche ihre Möglichkeit zur Erholung erheblich beeinflusst haben können. Die soziale sowie familiäre Unterstützung, welche die Patienten in ihrem Umfeld erfahren, variierte stark von Patient zu Patient, hat aber erheblichen Einfluss auf die Förderung von Erholung und Wiedereingliederung in den Alltag. Dieser Einflussfaktor konnte mit den Messinstrumenten unserer Studie nicht ausreichend erfasst werden. Zwar ermittelten HADS-Fragebogen objektiv Angst und Depressivität, weiter EQ5D und SF-12 die gesundheitsbezogene Lebensqualität, jedoch existierte eine erhebliche Spannbreite unter den Patienten bezüglich Lebensfreude, Motivation sowie zum „Kampfgeist“, nach einer größeren Operation wieder Selbstständigkeit zu erlangen. Es ist letztlich schwierig zu beurteilen, ob die Unterschiede in der mentalen Erholung bedingt waren durch gegebene sozioökonomische Unterschiede oder den psychischen Status des jeweiligen Patienten, welcher den postoperativen Verlauf unmittelbar beeinflusst. Weiter war es eine wesentliche Limitation dieser Single-Center prospektiven Studie, dass die Fallzahl verhältnismäßig klein war ($n = 117$) mit einer vergleichsweise hohen Mortalitätsrate von 15,4 % nach 1 Jahr sowie insgesamt 9 Patienten, welche nicht zu den Follow-Up Terminen erschienen sind bzw. dies nicht konnten. Letzteres war bedingt durch teilweise lange Anfahrtswege sowie eine eingeschränkte Mobilität der vor allem älteren Patienten. Auf der anderen Seite repräsentiert diese Studie ein reales Szenario mit einer umfassenden Analyse „echter“ Patienten, welche für TAVI bzw. AKE ausgewählt wurden. Diesbezüglich lässt sich festhalten, dass inzwischen einige randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) durchgeführt wurden, welche AKE und TAVI miteinander vergleichen und sich auf Patienten mit hohem, mittleren sowie niedrigen chirurgischen Risiko fokussiert haben. Drei dieser Studien (NOTION [490], PARTNER [520] und US CoreValve [309]) haben bisher 5-Jahre Follow-Up Daten erhalten. RCTs gewähren den geringsten Bias hinsichtlich des isolierten Effekts der Therapie, da strenge Inklusions- sowie Exklusionskriterien für die Rekrutierung von Patienten gelten. So werden Patienten ausgewählt, welche am wahrscheinlichsten von der Prozedur TAVI oder AKE profitieren. Jedoch spiegeln RCTs nicht unbedingt die „realen“ Bedingungen in der Medizin und im Klinikalltag wider: Daten zeigen, dass ca. 80 % (82,2 % in NOTION und 77,5 % in PARTNER 1) der gescreenten Patienten exkludiert und nicht randomisiert wurden [521]. „Real-World“-Studien können hingegen eine bessere Generalisierbarkeit in der praktischen Routine bieten, da sie meist weniger restriktive Inklusionskriterien fordern, oder sogar alle Patienten rekrutieren, welche die Intervention erhalten. Resultate von diesen Beobachtungsstudien sollten jedoch unter Vorbehalt bewertet werden aufgrund ihres größeren Bias-Potentials. Ein Vergleich der beiden Studiendesigns (Real-World vs. RCT) zeigt, dass deren Resultate

miteinander in Konflikt stehen können [522]. Eine im Jahre 2020 veröffentlichte Meta-Analyse [523], welche 5 RCTs (NOTION, PARTNER 1A, PARTNER 2A, SURTAVI und US CoreValve) und 33 Real-World Studien miteinander verglich, zeigte bezüglich der Gesamtmortalität AKE vs. TAVI keinen Unterschied innerhalb der RCTs, jedoch eine signifikant höhere Gesamtmortalität der TAVI-Patienten in den Real-World Studien ($p < 0,001$). Diese Diskordanz resultiert zum einen aus den unterschiedlichen Studiendesigns, zum anderen aus den heterogenen klinischen Charakteristiken der Patienten [523]. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass in Real-World Studien ein Bias in der Auswahl der Therapie entsteht, da für Patienten mit einer verkürzten Lebenserwartung eher TAVI ausgewählt wird als AKE. Eine multizentrische Analyse zeigte diesbezüglich, dass 30–60 % der Patienten mit hochgradiger AS aufgrund höheren Alters eine offene Operation als Standardtherapie verwehrt wird, welches zu einem Off-Label Einsatz von TAVI bei diesen Patienten führt [524]. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass alle RCTs einen Interessenkonflikt durch industrielle Finanzierung präsentierten, verglichen zu nur 45,5 % der Real-World-Studien [523]. Eine zusätzliche Einschränkung dieser Studie lag darin, dass AKE- und TAVI-Patienten sich hinsichtlich des Alters und des STS-Scores signifikant voneinander unterscheiden haben. Der STS-Score wird von über 40 Variablen determiniert, von denen aber vor allem Alter sowie Voroperationen am Herzen eine Erhöhung des Scores bewirken und sich somit eine Diskrepanz zwischen AKE- und TAVI-Patienten ergab. Dennoch wurde die Studie bewusst konzipiert, dass nur 60 - 80-Jährige im Low- bis Intermediate-Risk Bereich inkludiert wurden, um die Studienpopulation homogener zu gestalten. Zudem war das Ziel der Studie nicht isoliert der Vergleich zwischen AKE- und TAVI-Gruppe, sondern auch die Untersuchung des Verlaufs der Erholung. Außerdem fand in dieser Studie keine Randomisierung der Patienten bezüglich des Operationsverfahren statt, dies war bei Entwicklung des Studienprotokolls auch nicht vorgesehen. Jedem Patienten wurde individuell das für ihn am besten geeignete Verfahren vom Heart Team zugeteilt.

4.8 Schlussfolgerung

Insgesamt zeigten sowohl die AKE- als auch TAVI-Patienten ein Jahr nach der Intervention an der Aortenklappe nach fast allen Messinstrumenten eine vollständige physische sowie psychische Erholung. Die Erholung war definiert durch eine signifikante Verbesserung des erhobenen Werts im Vergleich zum präoperativen Messzeitpunkt. Hinsichtlich der physischen Erholung war der 6MWT 1 Jahr postoperativ bei beiden OP-Gruppen signifikant besser als noch präoperativ. Die LVEF verbesserte sich lediglich bei der AKE-Gruppe signifikant nach 1 Jahr, und beide Gruppen zeigten keine Erholung des NT-proBNP Werts 1 Jahr postoperativ. Bezüglich der psychischen Erholung zeigten beide Gruppen nach 1 Jahr eine signifikante Verbesserung von Angst und Depressivität im HADS-D, ihrer subjektiven Einschätzung des

Gesundheitszustands (EQ-VAS), ihres allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-Index) sowie im Time-Trade-Off Fragebogen. Weiterhin zeigten AKE und TAVI beide 1 Jahr postoperativ eine Erholung der körperlichen Lebensqualität (SF-12), einzig die TAVI-Patienten indes nach 1 Jahr eine Erholung ihrer psychischen Lebensqualität (SF-12). In Bezug auf die genauen Unterschiede zwischen beiden Operationsgruppen zeigte sich zur körperlichen Erholung, dass die AKE-Patienten zu jedem Messzeitpunkt signifikant höhere Gehstreckendistanzen aufwiesen. Die Verbesserung der LVEF nach 1 Jahr war nur bei den AKE-Patienten signifikant, bei den TAVI-Patienten konnte in diesem Parameter keine Erholung verzeichnet werden. Bei der mentalen Regenerierung zeigten sich zudem Unterschiede zwischen AKE und TAVI hinsichtlich der psychischen Lebensqualität im SF-12 nach 1 Jahr: Die TAVI-Patienten konnten sich verbessern, während die Erholung bei den AKE-Patienten ausblieb. In der körperlichen Lebensqualität des SF-12 wiesen die AKE-Patienten nach 1 Jahr einen signifikant höheren Score auf als die TAVI-Patienten. Die mentale Erholung gemessen an der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustands hat zudem bei den TAVI-Patienten bereits postoperativ zum Entlassungszeitpunkt eingesetzt, indem sie signifikant höhere Werte des EQ-VAS im Vergleich zu präoperativ aufwiesen. Des Weiteren konnte die vorliegende Studie zeigen, dass prä- sowie postoperativ die physischen und psychischen Variablen miteinander und untereinander korrelierten, wobei insbesondere der 6-Minuten-Gehtest hervorzuheben ist. Folglich ergab sich ein direkter Zusammenhang zwischen dem funktionalen Status der Patienten und deren Lebensqualität bzw. deren subjektiv wahrgenommener Gesundheit. Der 6MWT kann somit ebenfalls als Messinstrument der mentalen Erholung und Messparameter der Lebensqualität angesehen werden, da er als funktionaler Test indirekt die Selbstständigkeit sowie Fähigkeit der Patienten Alltagsaktivitäten auszuüben wiedergibt. Es lässt sich schlussfolgern, dass die mentale Erholung insgesamt eng verknüpft ist mit der körperlichen Erholung und stets in der Evaluierung des Genesungsprozesses der Patienten miteinbezogen werden sollte. Angst, Depression, körperlicher Funktionsstatus sowie Mobilität im Alltag sollten präoperativ sowie im postoperativen Verlauf bei einem Eingriff an der Aortenklappe erfasst werden, um folglich den Patienten als Ganzes erfassen zu können. Dies sollte auch mit in die individuelle Beurteilung durch das Heart Team miteinfließen, um entscheiden zu können, ob der Patient für eine Operation an der Aortenklappe mittels TAVI oder AKE geeignet ist. Der STS-Score sollte lediglich als Orientierung dienen, um Patienten grob in Risikobereiche einteilen zu können, da er die „weichen“ Risikofaktoren wie Frailty, Mobilität, häusliches Umfeld sowie psychische Belastungen wie Angst und Depressivität nicht berücksichtigt, welche jedoch einen relevanten Einfluss auf Erholung und Lebensqualität haben. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich zusammenfassend sagen, dass das TAVI- dem AKE-Verfahren hinsichtlich der Erholung nicht unterlegen war. Beide Operationsgruppen zeigten innerhalb ihrer Kohorte eine insgesamt gute postoperative

Erholung ihrer physischen und psychischen Parameter. Sowohl chirurgischer AKE als auch interventionelle TAVI stellen demnach für Patienten mit einem niedrigen bis mittleren Risiko adäquate und sichere Operationsverfahren dar, die im postoperativen Verlauf zu einem wesentlichen Anstieg ihrer Lebensqualität verhelfen.

5 Zusammenfassung

Die Behandlung mit Hilfe der Transkathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) ist eine Option für Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose (AS), welche ein hohes bis mittleres operatives Risiko haben. Mortalität und Schlaganfall sind in diesen Patientengruppen in Bezug auf konventionellen Aortenklappenersatz (AKE) und TAVI vergleichbar. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Verlauf der körperlichen und der mentalen Erholung bis zu einem Jahr nach Aortenklappenersatz zu erfassen und beide Methoden umfassend zu vergleichen. Es wurden 117 Patienten (AKE: 66, TAVI: 51) im Alter von 60-80 Jahren und mit einem STS-Score von 2-7 % konsekutiv rekrutiert, welche sich aufgrund einer hochgradigen Aortenklappenstenose oder -insuffizienz einem elektiven Aortenklappenersatz unterzogen. Die Studie inkludierte einen 6-Minuten-Gehtest (6MWT), eine Blutentnahme zur NT-proBNP-Wert-Bestimmung, eine echokardiographische Untersuchung sowie vier unterschiedliche psychologische Fragebögen (SF-12, HADS, Time-Trade-Off, EQ-5D). Die Untersuchungen wurden a) 1 Tag vor der Operation durchgeführt sowie postoperativ b) zum Zeitpunkt der Entlassung, c) anschließend 6 Monate und d) 1 Jahr nach Operation. AKE- sowie TAVI-Patienten haben sich ein Jahr postoperativ im 6MWT signifikant verbessert ($p < 0,001$). Die AKE-Kohorte erreichte zu jedem Messzeitpunkt signifikant höhere Werte der Gehstreckenlänge ($p < 0,001$) im Vergleich zu der TAVI-Gruppe. Die AKE-Patienten wiesen 1 Jahr nach der Operation eine signifikant höhere linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf als die TAVI-Patienten ($p < 0,001$). 1 Jahr postoperativ lag die körperliche Lebensqualität (QoL) der AKE-Gruppe signifikant über der TAVI-Gruppe ($p < 0,010$). Hinsichtlich psychischer Lebensqualität und Angst gab es zwischen den AKE- und TAVI-Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Beide Untersuchungsgruppen erreichten 6 Monate nach der Operation ihren niedrigsten Depressivitäts-Score. Die TAVI-Gruppe verblieb hinsichtlich des EQ-Index nach einem Jahr auf einem signifikant niedrigeren Niveau als die AKE-Patienten ($p = 0,018$). Sowohl präoperativ als auch postoperativ korrelierten die physischen und psychischen Variablen miteinander. TAVI zeigt bei Patienten mit einem mittleren bis niedrigem operativen Risiko eine postoperative Erholung, welche hinsichtlich der physischen und psychischen Erholungsparameter im postoperativen Verlauf von einem Jahr dem AKE-Verfahren nicht unterlegen ist. Sowohl TAVI als auch AKE konnten sich nach dem Eingriff in den Messinstrumenten signifikant verbessern, sodass die Prozedur beiden Patientengruppen zu einem wesentlichen Anstieg der Lebensqualität verhalf.

6 Summary

The treatment with the Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) is a reliable and safe option for patients with a high and intermediate surgical risk when needing treatment for severe aortic stenosis. Primary endpoints of all-cause mortality and stroke are not significantly different in this patient populations regarding the use of either TAVI or the surgical aortic valve replacement (SAVR). The aim of this study was to measure the progress of the mental and physical recovery up to one year after the replacement of the aortic valve and hence to compare TAVI with SAVR referring to these measurements. In the following study 117 patients (AKE: 66; TAVI: 51) aged between 60 – 80 years with a STS score between 2 – 7 % were consecutively included. All the participants underwent aortic valve surgery due to severe aortic valve stenosis or aortic valve insufficiency. The study included a Six Minute Walking Test (6MWT), a venous blood sample to quantify the NT-proBNP, a transthoracic echocardiography and four different psychological questionnaires (SF-12, HADS, Time-Trade-Off, EQ-5D-3L). These studies were conducted a) one day before surgery, b) at the time of discharge, c) in the follow-up of 6 months and d) one year after the operation. Both SAVR and TAVI patients improved significantly in the 6MWT at 12 months ($p < 0,001$) however the walking distance of the SAVR patients was significantly higher at every measurement ($p < 0,001$) in comparison to the TAVI patients. Furthermore, the SAVR patients showed a significant higher left ventricular ejection fraction at 12 months than the TAVI patients ($p < 0,001$). In addition, at 12 months the physical QoL of the SAVR patients was significantly higher in comparison to the TAVI group ($p < 0,010$). In terms of the mental QoL and anxiety there were no significant differences between the two groups at any time of measurement. Moreover, at 6 months both groups reached their lowest score of depression. The EQ-Index of the TAVI-Group remained significantly lower than the Index of the SAVR patients at 12 months ($p = 0,018$). Furthermore the physical and mental variables correlated both pre- and postoperatively with and among each other. In summary, these results show that TAVI in patients with an intermediate to low surgical risk leads to a postoperative recovery, which is – regarding the physical and mental parameters during the course of one year– noninferior to the SAVR treatment option. Both SAVR and TAVI show superior results one year after the intervention. Thus, both procedures cause a significant increase in the quality of life in both of the patient groups.

7 Literaturverzeichnis

1. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart*. 2000;84(6):670–3.
2. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000;83(1):81–5.
3. Williams DS. Bicuspid aortic valve. *J Insur Med*. 2006;38(1):72–4.
4. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95(9):2262–70.
5. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006 Sep 16;368(9540):1005–11.
6. Roberts WC. Anatomically isolated aortic valvular disease. The case against its being of rheumatic etiology. *Am J Med*. 1970;49(2):151–9.
7. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1s5):61–7.
8. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111(7):920–5.
9. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000 Aug 31;343(9):611–7.
10. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(6):565–71.
11. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3290–5.
12. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, Bauer EP, Klövekorn WP, Schaper J. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human: Heart structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003 Feb 25;107(7):984–91.
13. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*. 2017 Mar 1;130(3):253–63.
14. Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR, Oh JK, Taylor CL, Seward JB. Progression of aortic stenosis in adults: New appraisal using doppler echocardiography. *Am Heart J*. 1990;119(2 Pt 1):331–8.
15. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients ≥ 60 years of age. *Am J Cardiol*. 2001 Mar 15;87(6):807–9.
16. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, Schemper M, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004 Sep 7;110(10):1291–5.
17. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: Implications for secondary prevention. *Circulation*. 2000 May 30;101(21):2497–502.
18. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Luscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis: Role

- of age and concomitant coronary artery disease. *Chest*. 1993;103(6):1715–9.
19. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, Mathieu P, Cartier A, Després JP, Arsenault M, Couet J, Pibarot P. Metabolic Syndrome Negatively Influences Disease Progression and Prognosis in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 6;47(11):2229–36.
 20. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231–43.
 21. D'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: The OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016 Dec 1;37(47):3515-3522a.
 22. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation*. 1991;84(4):1625–35.
 23. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff H V, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation*. 1999 Apr 13;99(14):1851–7.
 24. Tornos MP, Olona M, Permanyer-Miralda G, Herrejon MP, Camprecios M, Evangelista A, del Castillo HG, Candell J, Soler-Soler J. Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation: A long-term prospective follow-up study. *Am Heart J*. 1995;130(2):333–9.
 25. Bonow RO, Rosing DR, McIntosh CL, Jones M, Maron BJ, Lan KK, Lakatos E, Bacharach SL, Green M V., Epstein SE. The natural history of asymptomatic patients with aortic regurgitation and normal left ventricular function. *Circulation*. 1983;68(3):509–17.
 26. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1960;40:744–62.
 27. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jan;137(1):82–90.
 28. Bridgewater B, Gummert J, Kinsman R, Walton P. Towards global benchmarking: The fourth EACTS Adult Cardiac Surgical Database Report. Oxfordshire RG9 2BA, United Kingdom: Dendrite Clinical Systems Ltd; 2010.
 29. Kirmani BH, Jones SG, Malaisrie SC, Chung DA, Williams RJNN. Limited versus full sternotomy for aortic valve replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4.
 30. Murtuza B, Pepper JR, DeL Stanbridge R, Jones C, Rao C, Darzi A, Athanasiou T. Minimal Access Aortic Valve Replacement: Is It Worth It? *Ann Thorac Surg*. 2008 Mar;85(3):1121–31.
 31. Brown ML, McKellar SH, Sundt TM, Schaff H V. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(3):670–9.
 32. Glauber M, Miceli A, Gilmanov D, Ferrarini M, Bevilacqua S, Farneti PA, Solinas M. Right anterior

- minithoracotomy versus conventional aortic valve replacement: A propensity score matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 May;145(5):1222–6.
33. Cooley DA. Minimally invasive valve surgery versus the conventional approach. *Ann Thorac Surg.* 1998 Sep;66(3):1101–5.
 34. Foghsgaard S, Schmidt TA, Kjaergard HK. Minimally invasive aortic valve replacement: Late conversion to full sternotomy doubles operative time. *Texas Hear Inst J.* 2009;36(4):293–7.
 35. Yamada T, Ochiai R, Takeda J, Shin H, Yozu R. Comparison of early postoperative quality of life in minimally invasive versus conventional valve surgery. *J Anesth.* 2003;17(3):171–6.
 36. Lehmann S, Merk DR, Etz CD, Seeburger J, Schroeter T, Oberbach A, Uhlemann M, Hoellriegel R, Haensig M, Leontyev S, Garbade J, Misfeld M, Mohr FW. Minimally invasive aortic valve replacement: the Leipzig experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(1):49–56.
 37. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V, McGovern E. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. *Int J Surg.* 2011;9(1):104–9.
 38. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, Castelvechio S, De Vincentiis C, Pistuddi V. Aortic cross-clamp time, new prostheses, and outcome in aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis.* 2012 Nov;21(6):732–9.
 39. Phan K, Tsai Y-C, Niranjana N, Bouchard D, Carrel TP, Dapunt OE, Eichstaedt HC, Fischlein T, Gersak B, Glauber M, Haverich A, Misfeld M, Oberwalder PJ, Santarpino G, Shrestha ML, Solinas M, Vola M, Yan TD, Di Eusanio M. Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(2):100–11.
 40. Flameng W, Herregods MC, Hermans H, Van Der Mieren G, Vercalsteren M, Poortmans G, Van Hemelrijck J, Meuris B. Effect of sutureless implantation of the Perceval S aortic valve bioprosthesis on intraoperative and early postoperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Dec;142(6):1453–7.
 41. Folliguet TA, Laborde F, Zannis K, Ghorayeb G, Haverich A, Shrestha M. Sutureless perceval aortic valve replacement: Results of two European centers. *Ann Thorac Surg.* 2012 May;93(5):1483–8.
 42. Shrestha M, Timm R, Höffler K, Koigeldiyev N, Khaladj N, Hagl C, Haverich A, Sarikouch S. Minimally invasive aortic valve replacement with self-anchoring Perceval valve. *J Heart Valve Dis.* 2013 Mar;22(2):230–5.
 43. Mazine A, Teoh K, Bouhout I, Bhatnagar G, Pelletier M, Voisine P, Demers P, Carrier M, Bouchard D. Sutureless aortic valve replacement: A Canadian multicentre study. *Can J Cardiol.* 2015 Jan 1;31(1):63–8.
 44. Miceli A, Santarpino G, Pfeiffer S, Murzi M, Gilmanov D, Concistré G, Quaini E, Solinas M, Fischlein T, Glauber M. Minimally invasive aortic valve replacement with Perceval S sutureless valve: Early outcomes and one-year survival from two European centers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Dec 1;148(6):2838–43.
 45. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation.* 2002 Dec 10;106(24):3006–8.

46. Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64(3):322–6.
47. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation.* 2006;113(6):842–50.
48. Chamandi C, Puri R, Rodriguez-Gabella T, Rodés-Cabau J. Latest-Generation Transcatheter Aortic Valve Replacement Devices and Procedures. *Can J Cardiol.* 2017 Sep 1;33(9):1082–90.
49. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Creager MA, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Stevenson WG, Yancy CW. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Jun 10;129(23):2440–92.
50. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Ž, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Segesser L Von, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. The joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2012;42(4):S1–44.
51. Généreux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF, Davidson CJ, Eisenhauer AC, Makkar RR, Bergman GW, Babaliaros V, Bavaria JE, Velazquez OC, Williams MR, Hueter I, Xu K, Leon MB. Vascular Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1043–52.
52. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, Johansson U, Wendt D, Jakob HG, Forsting M, Sack S, Erbel R, Eggebrecht H. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: A diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation.* 2010 Feb;121(7):870–8.
53. Siontis GCM, Jüni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, Wenaweser P, Windecker S. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 15;64(2):129–40.
54. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu

- MC, Webb JG. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609–20.
55. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Chris Malaisrie S, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695–705.
 56. Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Grosswald RD, Smith PK, Jones RH, Peterson ED. Outcomes of cardiac surgery in patients age ≥ 80 years: Results from the national cardiovascular network. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):731–8.
 57. Price J, De Kerchove L, Glineur D, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, El Khoury G. Risk of valve-related events after aortic valve repair. *Ann Thorac Surg*. 2013 Feb;95(2):606–13.
 58. Hansen TB, Zwisler AD, Berg SK, Sibilitz KL, Buus N, Lee A. Cardiac rehabilitation patients' perspectives on the recovery following heart valve surgery: A narrative analysis. *J Adv Nurs*. 2016 May 1;72(5):1097–108.
 59. Savage LS, Grap MJ. Telephone monitoring after early discharge for cardiac surgery patients. *Am J Crit Care*. 1999;8(3):154–9.
 60. Doering L V., McGuire AW, Rourke D. Recovering from cardiac surgery: What patients want you to know. *Am J Crit Care*. 2002;11(4):333–43.
 61. Berg SK, Zwisler AD, Pedersen BD, Haase K, Sibilitz KL. Patient experiences of recovery after heart valve replacement: Suffering weakness, struggling to resume normality. *BMC Nurs*. 2013 Sep 26;12(1):23.
 62. Astin F, Jones K. Changes in patients' illness representations before and after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2006 Sep;35(5):293–300.
 63. Devcich DA, Ellis CJ, Gamble G, Petrie KJ. Psychological responses to cardiac diagnosis: Changes in illness representations immediately following coronary angiography. *J Psychosom Res*. 2008 Dec;65(6):553–6.
 64. Petrie KJ, Weinman J. Why illness perceptions matter. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2006;6(6):536–9.
 65. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001;119(1):256–70.
 66. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. *Rep Civ Aeromed Res Inst US*. 1963 Apr;53:1–8.
 67. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132(8):919–21.
 68. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J*. 1976;1(6013):822–3.
 69. Cote CG, Casanova C, Marín JM, Lopez M V., Pinto-Plata V, De Oca MM, Dordelly LJ, Nekach

- H, Celli BR. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J*. 2008 Mar;31(3):571–8.
70. Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tiep B. 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. *Chest*. 2003 May 1;123(5):1408–15.
 71. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: Change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004 Jan;23(1):28–33.
 72. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: The six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(4):1278–82.
 73. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 I):487–92.
 74. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, Mcintyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guillothe M, Greenberg B, Woods PA, Bourassa MG. Prediction of Mortality and Morbidity With a 6-Minute Walk Test in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *JAMA J Am Med Assoc*. 1993;270(14):1702–7.
 75. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghide M, Adams KF, Swedberg K, Califf R, O'Connor CM. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;88(9):987–93.
 76. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest*. 1996;110(2):325–32.
 77. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Brentana L, Dei Cas L. The 6 minute walking test in chronic heart failure: Indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2004 Oct;6(6):687–91.
 78. Ross RM, Murthy JN, Wollak ID, Jackson AS. The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. *BMC Pulm Med*. 2010 May 26;10:31.
 79. De Arenaza DP, Pepper J, Lees B, Rubinstein F, Nugara F, Roughton M, Jasinski M, Bazzino O, Flather M. Preoperative 6-minute walk test adds prognostic information to Euroscore in patients undergoing aortic valve replacement. *Heart*. 2010 Jan;96(2):113–7.
 80. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, Beanlands RS, Mathieu P, Magne J, Pibarot P. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation*. 2008;118(14):234–42.
 81. Mok M, Nombela-Franco L, Urena M, Delarochelière R, Doyle D, Ribeiro HB, Côté M, Pibarot P, Delarochelière H, Laflamme L, Poirier P, Dumont E, Rodés-Cabau J. Prognostic value of exercise capacity as evaluated by the 6-minute walk test in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb 26;61(8):897–8.
 82. Fiorina C, Vizzardì E, Lorusso R, Maggio M, De Cicco G, Nodari S, Faggiano P, Dei Cas L. The 6-min walking test early after cardiac surgery. Reference values and the effects of rehabilitation programme. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2007 Nov;32(5):724–9.

83. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: A useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J.* 2009 Aug;39(8):495–501.
84. Passantino A, Lagioia R, Mastropasqua F, Scrutinio D. Short-Term Change in Distance Walked in 6 Min Is an Indicator of Outcome in Patients With Chronic Heart Failure in Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jul 4;48(1):99–105.
85. De Feo S, Tramarin R, Faggiano P, Ambrosetti M, Riccio C, Diaco T, Carlon R, Temporelli PL, Baroni PL, Fattirolli F, Griffo R. The inability to perform a 6 minute walking test after cardiothoracic surgery is a marker of clinical severity and poor outcome. Data from the ISYDE-2008 Italian survey. *Int J Cardiol.* 2011 Aug 18;151(1):115–6.
86. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Furgi G, Nicolino A, Longobardi G, Testa G, Langellotto A, Infante T, Napoli C, Ferrara N, Rengo F. Six-minute walking test but not ejection fraction predicts mortality in elderly patients undergoing cardiac rehabilitation following coronary artery bypass grafting. *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Dec;19(6):1401–9.
87. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Olmetti F, Paganini V, Riccardi G, Riccardi R, Goggi C, Ranucci M, Febo O. The 6-minute walking test and all-cause mortality in patients undergoing a post-cardiac surgery rehabilitation program. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Jan 19;22(1):20–6.
88. Vitale G, Sarullo S, Vassallo L, Di Franco A, Mandalà G, Marazia S, Raffa GM, Giallauria F, Sarullo FM. Prognostic Value of the 6-Min Walk Test After Open-Heart Valve Surgery. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018;38(5):304–8.
89. Bagur R, Rodés-Cabau J, Dumont É, Larochellire R De, Doyle D, Bertrand OF, Cté M, Poirier P, Pibarot P. Exercise capacity in patients with severe symptomatic aortic stenosis before and six months after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2011 Jul 15;108(2):258–64.
90. Gotzmann M, Bojara W, Lindstaedt M, Ewers A, Bsche L, Germing A, Lawo T, Bechtel M, Laczkovics A, Mgge A. One-year results of transcatheter aortic valve implantation in severe symptomatic aortic valve stenosis. *Am J Cardiol.* 2011 Jun 1;107(11):1687–92.
91. Gotzmann M, Hehen T, Germing A, Lindstaedt M, Yazar A, Laczkovics A, Mumme A, Mügge A, Bojara W. Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on neurohormonal activation, quality of life and 6-minute walk test in severe and symptomatic aortic stenosis. *Heart.* 2010 Jul;96(14):1102–6.
92. Boxer R, Kleppinger A, Ahmad A, Annis K, Hager D, Kenny A. The 6-minute walk is associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure. *Congest Hear Fail.* 2010 Sep;16(5):208–13.
93. Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, Harding T, Peterson ED, Alexander KP. Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Nov;54(11):1674–81.
94. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, Perrault LP, Alexander KP, Langlois Y, Dendukuri N, Chamoun P, Kasparian G, Robichaud S, Gharacholou SM, Boivin JF. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 9;56(20):1668–76.
95. Green P, Woglom AE, Genereux P, Maurer MS, Kirtane AJ, Hawkey M, Schnell S, Sohn J, Moses JW, Leon MB, Smith CR, Williams M, Kodali S. Gait speed and dependence in activities

- of daily living in older adults with severe aortic stenosis. *Clin Cardiol*. 2012 May;35(5):307–14.
96. Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis JM, Schnell S, Hawkey M, Maurer MS, Kirtane AJ, Kodali S, Moses JW, Leon MB, Smith CR, Williams M. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: A single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Sep;5(9):974–81.
 97. Green P, Cohen DJ, Génereux P, McAndrew T, Arnold S V., Alu M, Beohar N, Rihal CS, Mack MJ, Kapadia S, Dvir D, Maurer MS, Williams MR, Kodali S, Leon MB, Kirtane AJ. Relation between six-minute walk test performance and outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol*. 2013 Sep 1;112(5):700–6.
 98. Conradson T, Rydén L. Sustained effect of hydralazine in long term treatment of CHF. *Acta Med Scand Suppl*. 1981;652:173–6.
 99. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, Brach J, Chandler J, Cawthon P, Connor EB, Nevitt M, Visser M, Kritchevsky S, Badinelli S, Harris T, Newman AB, Cauley J, Ferrucci L, Guralnik J. Gait speed and survival in older adults. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011 Jan 5;305(1):50–8.
 100. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga SI, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest*. 1995;96(3):1280–7.
 101. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332(6159):78–81.
 102. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Nagai R, Abe S, Takeuchi T. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem*. 1997 Aug 15;272(33):20545–54.
 103. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jul 18;97(15):8525–9.
 104. Magga J, Marttila M, Mäntymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology*. 1994;134(6):2505–15.
 105. Harada M, Saito Y, Kuwahara K, Ogawa E, Ishikawa M, Nakagawa O, Miyamoto Y, Kamitani S, Hamanaka I, Kajiyama N, Takahashi N, Masuda I, Itoh H, Nakao K. Interaction of myocytes and nonmyocytes is necessary for mechanical stretch to induce ANP/BNP production in cardiocyte culture. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31:357–9.
 106. Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, Hall C, Knot HJ, LeWinter MM. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: Enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23):2872–7.
 107. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, John G F Cleland, Uk AJSC, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola V, Poland EAJ, Jessup M, Linde C, Uk PN, Parissis JT, Germany BP, Uk

- JPR, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200.
108. Kang SH, Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, Yoo BS, Jeon ES, Kim JJ, Cho MC, Chae SC, Ryu KH, Oh BH. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart*. 2015 Dec 1;101(23):1881–8.
 109. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, Lanfermann S, Ojeda F, Schnabel RB, Zengin E, Wild PS, Lackner KJ, Munzel T, Blankenberg S, Wollert KC, Zeller T, Westermann D. Biomarkers for characterization of heart failure – Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:272–7.
 110. Van Veldhuisen DJ, Linssen GCM, Jaarsma T, Van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JGP, Paulus WJ, Voors AA, Hillege HL. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 9;61(14):1498–506.
 111. Bettencourt P, Azevedo A, Fonseca L, Araújo JP, Ferreira S, Almeida R, Rocha-Goncalves F, Ferreira A. Prognosis of decompensated heart failure patients with preserved systolic function is predicted by NT-proBNP variations during hospitalization. *Int J Cardiol*. 2007 Apr 12;117(1):75–9.
 112. Luchner A, Von Haehling S, Holubarsch C, Keller T, Knebel F, Zugck C, Laufs U. Einsatzgebiete und praktischer Nutzen der kardialen Marker BNP und NT-proBNP. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2017 Mar 1;142(5):346–55.
 113. Radosavljevic-Radovanovic M, Radovanovic N, Vasiljevic Z, Marinkovic J, Mitrovic P, Mrdovic I, Stankovic S, Kružliak P, Beleslin B, Uscumlic A, Kostic J. Usefulness of NT-proBNP in the Follow-Up of Patients after Myocardial Infarction. *J Med Biochem*. 2016 Apr 1;35(2):158–65.
 114. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW, Murphy SA, Gerszten RE, Sabatine MS. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 1;5(5).
 115. Niccoli G, Conte M, Marchitti S, Montone RA, Fracassi F, Grippo R, Roberto M, Burzotta F, Trani C, Leone AM, Bianchi F, Di Castro S, Volpe M, Crea F, Rubattu S. NT-proANP and NT-proBNP circulating levels as predictors of cardiovascular outcome following coronary stent implantation. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2016 Apr 1;17(3):162–8.
 116. Mueller M, Giannitsis E, Katus HA. Essenzielle kardiale Biomarker bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz. *Herz*. 2014 Oct 9;39(6):727–42.
 117. Berezin A e., Samura T a. Prognostic value of biological markers in myocardial infarction patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013;21(2):142–50.
 118. Expert Group on Biomarkers. Biomarkers in Cardiology - Part 2: In Coronary Heart Disease, Valve Disease and Special Situations. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(5):337–46.
 119. Farré N, Gómez M, Molina L, Cladellas M, Blé M, Roqueta C, Ascoeta MS, Comin-Colet J, Vila J, Bruguera J. Prognostic Value of NT-proBNP and an Adapted Monin Score in Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2014 Jan;67(1):52–7.
 120. Bissessor N, Shanahan L, Wee YS, Stewart R, Lowe B, Kerr A, Zeng I, Jayasinghe R, White H.

- The role of natriuretic peptides in patients with chronic complex (mixed or multiple) heart valve disease. *Congest Hear Fail.* 2010 Mar;16(2):50–4.
121. Petracca F, Affuso F, Di Conza P, Micillo F, Castellano G, Guardasole V, Scopacasa F, Saccà L, Fazio S. Usefulness of NT-proBNP in the assessment of patients with aortic or mitral regurgitation. *J Cardiovasc Med.* 2009 Dec;10(12):928–32.
 122. Petersen J, Vettorazzi E, Winter L, Schmied W, Kindermann I, Schäfers HJ. Physical and mental recovery after conventional aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Dec 1;152(6):1549–56.
 123. Boer BPN, Vieira MLC, Sampaio RO, Abensur H, de Oliveira AG, Fernandes JR, Grinberg M. Correlation to NT-ProBNP and remodeling after cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2013 May;100(5):469–75.
 124. Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V, Hamm C. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2004 Sep 15;94(6):740–5.
 125. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation.* 2004 May 18;109(19):2302–8.
 126. Neverdal NO, Knudsen CW, Husebye T, Vengen ØA, Pepper J, Lie M, Tønnessen T. The effect of aortic valve replacement on plasma B-type natriuretic peptide in patients with severe aortic stenosis - one year follow-up. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(3):257–62.
 127. Della Corte A, Salerno G, Chiosi E, Iarussi D, Santarpino G, Miraglia M, Naviglio S, De Feo M. Preoperative, postoperative and 1-year follow-up N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in severe chronic aortic regurgitation: correlations with echocardiographic findings. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008 Mar 26;7(3):419–24.
 128. Borz B, Durand E, Godin M, Tron C, Canville A, Hauville C, Bauer F, Cribier A, Eltchaninoff H. Does residual aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation increase mortality in all patients? the importance of baseline natriuretic peptides. *Int J Cardiol.* 2014 May 15;173(3):436–40.
 129. Koskinas KC, O'Sullivan CJ, Heg D, Praz F, Stortecky S, Pilgrim T, Buellesfeld L, Jüni P, Windecker S, Wenaweser P. Effect of B-type Natriuretic Peptides on Long-Term Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2015 Nov 15;116(10):1560–5.
 130. Ben-Dor I, Minha S, Barbash IM, Aly O, Dvir D, Deksis T, Okubagzi P, Torguson R, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Correlation of brain natriuretic peptide levels in patients with severe aortic stenosis undergoing operative valve replacement or percutaneous transcatheter intervention with clinical, echocardiographic, and hemodynamic factors and prognosis. *Am J Cardiol.* 2013 Aug 15;112(4):574–9.
 131. López-Otero D, Trillo-Nouche R, Gude F, Cid-Alvarez B, Ocaranza-Sanchez R, Alvarez MS, Lear P V., Gonzalez-Juanatey JR. Pro B-type natriuretic peptide plasma value: A new criterion for the prediction of short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 30;168(2):1264–8.
 132. Kefer J, Beauloye C, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Dekleermaecker A, Vanoverschelde JL.

- Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2010 Dec 15;106(12):1782–6.
133. Ribeiro HB, Urena M, Le Ven F, Nombela-Franco L, Allende R, Clavel MA, Dahou A, Côté M, Laflamme J, Laflamme L, Delarochelière H, Delarochelière R, Doyle D, Dumont É, Bergeron S, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Long-term prognostic value and serial changes of plasma N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2014 Mar 1;113(5):851–9.
 134. O'Neill BP, Guerrero M, Thourani VH, Kodali S, Heldman A, Williams M, Xu K, Pichard A, Mack M, Babaliaros V, Herrmann HC, Webb J, Douglas PS, Leon MB, O'Neill WW. Prognostic value of serial b-type natriuretic peptide measurement in transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol.* 2015 May 1;115(9):1265–72.
 135. Pandian NG, Ramamurthi A, Applebaum S. Role of Echocardiography in Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57(1):47–54.
 136. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, Lefevre M, Miller F, Otto CM. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017 Mar 1;18(3):254–75.
 137. Wasson J, Keller A, Rubenstein L, Hays R, Nelson E, Johnson D. Benefits and Obstacles of Health Status Assessment in Ambulatory Settings. *Med Care.* 1992 May;30(Supplement):MS42–9.
 138. Bullinger M, Quitmann J. Quality of life as patient-reported outcomes: Principles of assessment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16(2):137–45.
 139. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403–9.
 140. Calman KC. Quality of life in cancer patients - an hypothesis. *J Med Ethics.* 1984;10(3):124–7.
 141. Gerin P, Dazord A, Boissel J, Chifflet R. Quality of life assessment in therapeutic trials: rationale for and presentation of a more appropriate instrument. *Fundam Clin Pharmacol.* 1992;6(6):263–76.
 142. Patrick, Donald L. and Erickson P. *Health Status and Health Policy: Quality of Life in Health Care Evaluation and Resource Allocation.* New York: Oxford University Press; 1993. 478 p.
 143. Cella D. Quality of life: the concept. *J Palliat Care.* 1992;8(3):8–13.
 144. O'Boyle CA. Assessment of quality of life in surgery. *Br J Surg.* 1992;79(5):395–8.
 145. Patrick DL, Bergner M. Measurement of health status in the 1990s. *Annu Rev Public Health.* 1990;11(1):165–83.
 146. Fayers PM, Machin D. *Quality of life : the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes.* John Wiley & Sons; 2007. 544 p.
 147. Basch E. New Frontiers in Patient-Reported Outcomes: Adverse Event Reporting, Comparative Effectiveness, and Quality Assessment. *Annu Rev Med.* 2014 Jan 14;65(1):307–17.
 148. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and

- Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims: Draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Oct 11;4:79.
149. Wennberg JE. Outcomes research, cost containment, and the fear of health care rationing. *N Engl J Med*. 1990 Oct 25;323(17):1202–4.
 150. Resnick B, Nahm ES. Reliability and validity testing of the revised 12-item short-form health survey in older adults. *J Nurs Meas*. 2001;9(2):151–61.
 151. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (New York)*. 1990;16(3):199–208.
 152. Fanshel S, Bush JW. A Health-Status Index and its Application to Health-Services Outcomes. *Oper Res*. 1970 Dec;18(6):1021–66.
 153. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. A review. *J Health Econ*. 1986;5(1):1–30.
 154. Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-reported population health: An international perspective based on EQ-5D. Springer Netherlands; 2014. 1–196 p.
 155. Szende Á, Svensson K, Ståhl E, Mészáros Á, Berta GY. Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(8):537–47.
 156. Feng Y, Devlin N, Herdman M. Assessing the health of the general population in England: How do the three- and five-level versions of EQ-5D compare? *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Oct 21;13(1).
 157. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of Cost-Effectiveness Analysis for Health and Medical Practices. *N Engl J Med*. 1977 Mar 31;296(13):716–21.
 158. Klarman HE, Francis JO s., Rosenthal GD. Cost effectiveness analysis applied to the treatment of chronic renal disease. *Med Care*. 1968;6(1):48–54.
 159. Mohide EA, Torrance GW, Streiner DL, Pringle DM, Gilbert R. Measuring the wellbeing of family caregivers using the time trade-off technique. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(5):475–82.
 160. Stiggelbout AM, Kiebert GM, Kievit J, Leer JWH, Habbema JDF, De Haes JCJM. The “utility” of the time trade-off method in cancer patients: Feasibility and proportional trade-off. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(10):1207–14.
 161. Ashby J, O’Hanlon M, Buxton MJ. The time trade-off technique: how do the valuations of breast cancer patients compare to those of other groups? *Qual Life Res*. 1994 Aug;3(4):257–65.
 162. Torrance GW. Social preferences for health states: An empirical evaluation of three measurement techniques. *Socioecon Plann Sci*. 1976;10(3):129–36.
 163. Holmes SD, Fornaresio LM, Shuman DJ, Pritchard G, Ad N. Health-Related Quality of Life after Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Innovations*. 2016;11(2):128–33.
 164. Verwijmeren L, Noordzij PG, Daeter EJ, van Zaane B, Peelen LM, van Dongen EPA. Preoperative determinants of quality of life a year after coronary artery bypass grafting: a historical cohort study. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13(1):118.
 165. Lauck S, Arnold S V, Borregaard B, Sathananthan J, Humphries K, Baron SJ, Wijeyesundera HC,

- Asgar A, Welsh R, Velianou JL, Webb JG, Wood DA, Cohen DJ. Very early changes in quality of life after transcatheter aortic valve replacement: Results from the 3M TAVR trial. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2020;S1553-8389(20):30349–3.
166. Ando T, Takagi H, Briasoulis A, Grines CL, Afonso L. Comparison of Health Related Quality of Life in Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2019;28(8):1235–45.
167. Tokarek T, Siudak Z, Dziewierz A, Sobczynski R, Zasada W, Sorysz D, Olszewska K, Bryniarski K, Krawczyk-Ozog A, Zabowka A, Sadowski J, Dudek D. Assessment of quality of life in patients after surgical and transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88(3):E80-8.
168. Stanska A, Jagielak D, Kowalik M, Brzeziński M, Pawlaczyk R, Fijałkowska J, Karolak W, Rogowski J, Bramlage P. Health-related quality of life following transcatheter aortic valve implantation using transaortic, transfemoral approaches and surgical aortic valve replacement - a single-center study. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15(11):657–65.
169. Murray M-IK, Hofmann E, De Rosa R, Mas-Peiro S, Seppelt P, Walther T, Zeiher AM, Fichtlscherer S, Vasa-Nicotera M. Life beyond 5 Years after TAVI: Patients' Perceived Health Status and Long-Term Outcome after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Interv Cardiol.* 2019;4292987.
170. Biermann J, Horack M, Kahlert P, Schneider S, Nickenig G, Zahn R, Senges J, Erbel R, Wasem J, Neumann T. The impact of transcatheter aortic valve implantation on quality of life: results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(10):877–86.
171. Lieb K, Frauenknecht S, Brunnhuber S, Wewetzer C. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie.* München: Urban & Fischer in Elsevier; 2016. 452 p.
172. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN, Kaur J, Kostyuchenko S, Lépine JP, Levinson D, Matschinger H, Mora MEM, Browne MO, Posada-Villa J, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011 Jul 26;9:90.
173. Alosco ML, Spitznagel MB, Cohen R, Raz N, Sweet LH, Josephson R, Hughes J, Rosneck J, Gunstad J. Reduced cerebral perfusion predicts greater depressive symptoms and cognitive dysfunction at a 1-year follow-up in patients with heart failure. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29(4):428–36.
174. Burkauskas J, Brozaitiene J, Bunevicius A, Neverauskas J, Zaliunaite V, Bunevicius R. Association of depression, anxiety, and type D personality with cognitive function in patients with coronary artery disease. *Cogn Behav Neurol.* 2016 Jul 1;29(2):91–9.
175. Yusuf PS, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet.* 2004 Sep 11;364(9438):937–52.
176. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54

- observational studies. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(23):2763–74.
177. Pelletier R, Bacon SL, Arsenault A, Dupuis J, Laurin C, Blais L, Lavoie KL. Relative associations between depression and anxiety on adverse cardiovascular events: Does a history of coronary artery disease matter? A prospective observational study. *BMJ Open*. 2015;5(12).
 178. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, Martucci G, Lamy A, Labinaz M, Peterson MD, Arora RC, Noiseux N, Rassi A, Palacios IF, Généreux P, Lindman BR, Asgar AW, Kim CA, Trnkus A, Morais JA, Langlois Y, Rudski LG, Morin JF, Popma JJ, Webb JG, Perrault LP. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 8;70(6):689–700.
 179. Patel A, Leon MB. Is depression an important newmortality risk factor after aortic valve replacement or simply a component of the geriatric disease spectrum? *JAMA Cardiol*. 2018 Mar 1;3(3):198–9.
 180. Oterhals K, Hanssen TA, Haaverstad R, Nordrehaug JE, Eide GE, Norekvål TM. Factors associated with poor self-reported health status after aortic valve replacement with or without concomitant bypass surgery. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2015 Aug 1;48(2):283–92.
 181. Faria J, Gomes M, Costa G, Marinho A, Gomes D, Lima F. Prevalence and risk analysis for depression after open-heart valve replacement surgery. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*. 2014 Jan 1;21(1):31–5.
 182. Ho PM, Masoudi FA, Spertus JA, Peterson PN, Shroyer AL, McCarthy M, Grover FL, Hammermeister KE, Rumsfeld JS. Depression predicts mortality following cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(4):1255–9.
 183. Drudi LM, Ades M, Turkdogan S, Huynh C, Lauck S, Webb JG, Piazza N, Martucci G, Langlois Y, Perrault LP, Asgar AW, Labinaz M, Lamy A, Noiseux N, Peterson MD, Arora RC, Lindman BR, Bendayan M, Mancini R, Trnkus A, Kim DH, Popma JJ, Afilalo J. Association of depression with mortality in older adults undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement. *JAMA Cardiol*. 2018 Mar 1;3(3):191–7.
 184. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB, Froelicher ES. AHA science advisory: Depression and coronary heart disease recommendations for screening, referral, and treatment a science advisory from the American heart association prevention committee of the council on cardiovascular nursing, council on clinical ca. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2009;24(1):19–26.
 185. Huffman JC, Celano CM. Depression in cardiovascular disease: From awareness to action. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015 Oct 1;25(7):623–4.
 186. Tölle R, Windgassen K. Affektive Störungen/Affektive Psychosen. In: *Psychiatrie*. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2014. p. 237–68.
 187. Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BHM. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2016 Aug 15;118(4):511–9.
 188. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 29;56(1):38–46.
 189. Bettinardi O, Bertolotti G, Baiardi P, Calsamiglia G, D’Cruz S, Giacani M, Herodote C, Manno F, Molinari G, Villa P. Can influence anxiety and depression the six-minute walking test

- performance in post-surgical heart valve patients? A pilot study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2004 Sep 30;62(3):154–61.
190. Simon A, Tringer I, Berényi I, Veress G. Psychological factors considerably influence the results of 6-min walk test after coronary bypass surgery. *Orv Hetil*. 2007 Nov;148(44):2087–94.
 191. Brennan JM, Thomas L, Cohen DJ, Shahian D, Wang A, Mack MJ, Holmes DR, Edwards FH, Frankel NZ, Baron SJ, Carroll J, Thourani V, Tuzcu EM, Arnold S V., Cohn R, Maser T, Schawe B, Strong S, Stickfort A, Patrick-Lake E, Graham FL, Dai D, Li F, Matsouaka RA, O'Brien S, Li F, Pencina MJ, Peterson ED. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: Propensity-Matched Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 25;70(4):439–50.
 192. Williams JB, Alexander KP, Morin JF, Langlois Y, Noiseux N, Perrault LP, Smolderen K, Arnold S V., Eisenberg MJ, Pilote L, Monette J, Bergman H, Smith PK, Afilalo J. Preoperative anxiety as a predictor of mortality and major morbidity in patients aged >70 years undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 1;111(1):137–42.
 193. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. "Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D): Ein Fragebogen Zur Erfassung von Angst Und Depressivität in Der Somatischen Medizin." Bern: Verlag Hans Huber; 1995.
 194. Petersen J. Physische und Psychische Erholung nach Aortenklappenchirurgie: Rekonstruktion vs. Ersatz. Universität Saarland; 2015.
 195. Rönz KF. Validierung verschiedener Risikomodelle (Scores) für transkatheter Aortenklappenimplantationen (T-AKI). Universität Gießen; 2016.
 196. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SLT, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Isolated Valve Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jul;88(1):S43–62.
 197. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail*. 2004 Jan;6(1):63–70.
 198. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Evaluation and Management of Acute Dyspnea. *N Engl J Med*. 2004 Mar 22;350(7):647–54.
 199. Gopal DJ, Iqbal MN, Maisel A. Updating the role of natriuretic peptide levels in cardiovascular disease. *Postgrad Med*. 2011 Nov;123(6):102–13.
 200. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension*. 2000;36(3):355–9.
 201. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation*. 2004;109(25):3176–81.
 202. Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G, Lahiri A, Senior R. Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys™ 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 15;6(3):365–8.
 203. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, Vasan RS. Impact of Obesity

- on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):594–600.
204. Thomas L. B-Typ-natriuretisches Peptid (BNP) und aminoterminales proBNP (NT-proBNP). In: *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Frankfurt/Main: TH-Books; 2005.
 205. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, Johnson D, Wanger JS, Zeballos RJ, Bittner V, Mottram C. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111–7.
 206. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB. The 6-min walk test: A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*. 2003 Feb 1;123(2):387–98.
 207. Enrichi PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5):1384–7.
 208. Bittner V. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA J Am Med Assoc*. 1993 Oct 13;270(14):1702–7.
 209. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Pneumologie*. 1997;51(10):993.
 210. Borg GAV. *Physical performance and perceived exertion*. Lund; 1962. 64 p.
 211. Dun Y, Thomas RJ, Medina-Inojosa JR, Squires RW, Huang H, Smith JR, Liu S, Olson TP. High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation: Impact on Fat Mass in Patients With Myocardial Infarction. *Mayo Clin Proc*. 2019 Sep 1;94(9):1718–30.
 212. Li X, Chen N, Zhou X, Yang Y, Chen S, Song Y, Sun K, Du Q. Exercise Training in Adults with Congenital Heart Disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019 Sep 1;39(5):299–307.
 213. Sorino N, Merlo C, Myers J, Sassone B, Pasanisi G, Mazzoni G, Chiaranda G, Grazi G. Inverse association between mortality and estimated functional capacity in hypertensive male outpatients with established coronary artery disease. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(11):648–54.
 214. Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J Emerg Nurs*. 2000;26(3):216–22.
 215. Khair RM, Nwaneri C, Damico RL, Kolb T, Hassoun PM, Mathai SC. The minimal important difference in borg dyspnea score in pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jun 1;13(6):842–9.
 216. Banerjee D, Kamuren J, Baird GL, Palmisciano A, Krishnan I, Whittenhall M, Klinger JR, Ventetuolo CE. The Modified Borg Dyspnea Scale does not predict hospitalization in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2017;7(2):384–90.
 217. Fernández Menéndez A, Saubade M, Hans D, Millet GP, Malatesta D. The Determinants of the Preferred Walking Speed in Individuals with Obesity. *Obes Facts*. 2019 Sep 10;1–11.
 218. Hobbins L, Gaoua N, Hunter S, Girard O. Psycho-physiological responses to perceptually-regulated interval runs in hypoxia and normoxia. *Physiol Behav*. 2019 Oct 1;209.
 219. Berntsen S, Edvardsen E, Gerbi S, Kolsgaard M, Anderssen S. Do Obese Children Achieve Maximal Heart Rate during Treadmill Running? *Sports*. 2019 Jan 19;7(1):26.

220. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman LB, Jones NL, Fallen EL, Taylor DW. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax*. 1984;39(11):818–22.
221. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999;14(2):270–4.
222. Faletra FF, Castro S, Pandian NG, Kronzon I, Nesser H-J, Yen Ho S, Faletra FF, de Castro S, Pandian NG, Kronzon I, Nesser H-J, Ho SY. The Aortic Valve and the Aorta. In: *Atlas of Real Time 3D Transesophageal Echocardiography*. Springer London; 2010. p. 47–62.
223. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The echo manual*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 431 p.
224. Stoddard MF, Arce J, Liddell NE, Peters G, Dillon S, Kupersmith J. Two-dimensional transesophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis. *Am Heart J*. 1991;122(5):1415–22.
225. Hoffman R, Flachskampf FA, Hanrath P. Planimetry of orifice area in aortic stenosis using multiplane transesophageal ecocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(2):529–34.
226. Arsenault M, Masani N, Magni G, Yao J, Deras L, Pandian N. Variation of anatomic valve area during ejection in patients with valvular aortic stenosis evaluated by two-dimensional echocardiographic planimetry: Comparison with traditional Doppler data. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Dec;32(7):1931–7.
227. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Gutberlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Chiswell K, Cyr D, Wilk A, Wang F, Rogers C, De Bruyne B. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: The prospective longitudinal trial of FFRCT: Outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*. 2015 Dec 14;36(47):3359–67.
228. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, Smith HC, Hagler DJ, Tajik AJ. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: A simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*. 1985;71(6):1162–9.
229. Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1985;72(4):810–8.
230. Zechner P, Weihs W. Klappenstenosen. *J für Kardiologie - Austrian J Cardiol*. 2014;21(1–2):29–37.
231. Wolf S, Fischer S. Systematic review: Validity and transferability of the results of health-economic evaluations of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2019 Sep 1;169(11–12):293–303.
232. Tibi R. Die kardiale Mechanik erfasst mittels Magnetresonanztomographie korreliert mit der Hämodynamik von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und dem positiven Remodeling nach transfemoralem Aortenklappenersatz. Universität Ulm; 2018.
233. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Roffi M, Alfieri O, Agewall S, Ahlsson A, Barbato E, Bueno H, Collet

- JP, Coman IM, Czerny M, Delgado V, Fitzsimons D, Folliguet T, Gaemperli O, Habib G, Harringer W, Haude M, Hindricks G, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, McDonagh TA, Piepoli MF, Pierard LA, Ponikowski P, Rosano GMC, Ruschitzka F, Shlyakhto E, Simpson IA, Sousa-Uva M, Stepinska J, Tarantini G, Tche D, Aboyans V, Kzhdryan HK, Mascherbauer J, Samadov F, Shumavets V, Van Camp G, Loncar D, Lovric D, Georgiou GM, Linhartova K, Ihlemann N, Abdelhamid M, Pern T, Turpeinen A, Srbinovska-Kostovska E, Cohen A, Bakhutashvili Z, Ince H, Vavuranakis M, Temesvari A, Gudnason T, Mylotte D, Kuperstein R, Indolfi C, Pya Y, Bajraktari G, Kerimkulova A, Rudzitis A, Mizariene V, Lebrun F, Demarco DC, Oukerraj L, Bouma BJ, Steigen TK, Komar M, De Moura Branco LM, Popescu BA, Uspenskiy V, Foscoli M, Jovovic L, Simkova I, Bunc M, de Prada JAV, Stagmo M, Kaufmann BA, Mahdhaoui A, Bozkurt E, Nesukay E, Brecker SJD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739–86.
234. Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2000 Mar 15;43(3):190–7.
235. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1171–8.
236. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Med Care*. 1996;34(3):220–33.
237. Ware JE. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston New England Medical Centre. The Health Inst., New England Med. Center; 1993.
238. Ellert U, Kurth BM. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2013 May;56(5–6):643–9.
239. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. In Göttingen: Hogrefe Verlag GmbH & Co; 1998.
240. Kaiser M. Aktuelle Validierungsdaten und Ergebnisse zur Prävalenzanalyse, prädiktive Aussagekraft, klinischen Anwendbarkeit und Eignung zur therapeutischen Verlaufskontrolle der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in der somatischen Medizin. Universität Göttingen; 2014.
241. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–70.
242. Herrmann C, Scholz K, Kreuzer H. Psychologisches Screening von Patienten einer kardiologischen Akutklinik mit einer deutschen Fassung der "Hospital Anxiety and Depression (HAD)-Skala". *Psychother Psychosom Med Psychol*. 1991;41:83–92.
243. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale-Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Testdokumentation und Handanweisung. 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber; 2005.

244. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing; 2013. 991 p.
245. Hinz A, Brähler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (hads) in the general german population. *J Psychosom Res.* 2011 Aug;71(2):74–8.
246. Schulenburg J-MG v. d. Die Entwicklung der Gesundheitsökonomie und ihre methodischen Ansätze. In: *Gesundheitsökonomische Evaluationen.* Springer Berlin-Heidelberg; 2012. p. 13–21.
247. Kim SH, Kim HJ, Lee S II, Jo MW. Comparing the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L in cancer patients in Korea. *Qual Life Res.* 2012 Aug;21(6):1065–73.
248. Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, Swinburn P, Busschbach J. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: A multi-country study. *Qual Life Res.* 2013 Sep;22(7):1717–27.
249. Hinz A, Kohlmann T, Stöbel-Richter Y, Zenger M, Brähler E. The quality of life questionnaire EQ-5D-5L: Psychometric properties and normative values for the general German population. *Qual Life Res.* 2014 Mar;23(2):443–7.
250. Kim TH, Jo MW, Lee S II, Kim SH, Chung SM. Psychometric properties of the EQ-5D-5L in the general population of South Korea. *Qual Life Res.* 2013 Oct;22(8):2245–53.
251. Brooks R, Rabin R, Charro F. *The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective : Evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme.* Springer Netherlands; 2003. 324 p.
252. Devlin NJ, Appleby J, Buxton M, Vallance-Owen A, Emberton M, Peters K, Naden R, Barber A. Getting the most out of PROMs: health outcomes and NHS decision-making, Nancy Devlin and John Appleby, The King's Fund, March 2010 [Internet]. 2010 [cited 2019 Nov 18]. Available from: <https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/Getting-the-most-out-of-PROMs-Nancy-Devlin-John-Appleby-Kings-Fund-March-2010.pdf>
253. Szende A, Oppe M, Devlin N. EQ-5D value sets: inventory, comparative review and user guide. *EuroQol group monographs.* Springer Netherlands; 2007. 91 p.
254. Van Reenen M, Oppe M, Boye K, Herdman M, Kennedy-Martin M, Kenndy-Martin T, Slaap B. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide [Internet]. EuroQol Research Foundation. 2018. p. 7–8. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides>
255. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chronic Dis.* 1987;40(6):593–603.
256. Rosser R, Kind P. A scale of valuations of states of illness: Is there a social consensus? *Int J Epidemiol.* 1978 Dec;7(4):347–58.
257. Neue Behandlungsoptionen für Aortenstenose | Edwards Lifesciences [Internet]. [cited 2020 Jul 24]. Available from: <https://edwardsprod.azurewebsites.net/de/procedures/aorticstenosis/options>
258. Pieter Kappetein A, Head SJ, Généreux P, Piazza N, Van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, Van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve

- Academic Research Consortium-2 consensus document. *EuroIntervention*. 2012 Nov;8(7):782–95.
259. Cohen MG, Singh V, Martinez CA, O'Neill BP, Alfonso CE, Martinezclark PO, Heldman AW, O'Neill WW. Transseptal antegrade transcatheter aortic valve replacement for patients with no other access approach - A contemporary experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Nov 15;82(6):987–93.
 260. Cohen J. F Tests on Means in the Analysis of Variance and Covariance. In: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Taylor and Francis Inc.; 1977. p. 273–406.
 261. Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage BH, Carlson CJ, Quash JA, Bode RS. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *Am Heart J*. 1979;98(6):689–700.
 262. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Kraysenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 1987;8(5):471–83.
 263. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988 Jan 1;61(1):123–30.
 264. Bouma BJ, Van den Brink RBA, Van der Meulen JHP, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HPM, Dekker E, Lie KI, Tijssen JGP. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: The decision and its consequences. *Heart*. 1999;82(2):143–8.
 265. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Gualano SK. 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 Nov;2(6):533–9.
 266. Smith N, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: Results of valve replacement. *Circulation*. 1978;58(2):255–64.
 267. Baumgartner H, Cremer J, Eggebrecht H, Diegeler A, Hamm C, Welz A, Haude M, Beyersdorf F, Ince H, Walther T, Kuck KH, Falk V. Comments on the guidelines (2017) of the ESC/EACTS on the management of valvular heart disease. *Kardiologe*. 2018 Jun 1;12(3):184–93.
 268. Frye RL, Alderman EL, Andrews K, Bost J, Bourassa M, Chaitman BR, Detre K, Faxon DP, Follmann D, Hlatky M, Jones RH, Kelsey SF, Rogers WJ, Rosen AD, Schaff H, Sellers MA, Sopko G, Tyrrell KS, Williams DO. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) investigators. *N Engl J Med*. 1996 Jul 25;335(4):217–25.
 269. Serruvs PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, Van Den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):961–72.
 270. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597–607.

271. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187–98.
272. Gualano SK, Kumbhani DJ. At the heart of matters: The role of the heart team in transcatheter aortic valve replacement. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015 Feb 1;25(2):162–3.
273. Holmes DR, MacK MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoun JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 27;59(13):1200–54.
274. Holmes DR, Mohr F, Hamm CW, MacK MJ. Venn diagrams in cardiovascular disease: The heart team concept. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(2):389–91.
275. Sintek M, Zajarias A. Patient evaluation and selection for transcatheter aortic valve replacement: The heart team approach. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(6):572–82.
276. Mack MJ. Risk scores for predicting outcomes in valvular heart disease: How useful? *Curr Cardiol Rep*. 2011 Apr;13(2):107–12.
277. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. Euroscore II. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2012;41(4):734–45.
278. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SLT, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 3-Valve Plus Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jul;88(1):43–62.
279. Goetzenich A, Deppe I, Schnöring H, Gafencu GL, Gafencu DA, Yildirim H, Tewarie L, Spillner J, Moza A. EuroScore 2 for identification of patients for transapical aortic valve replacement - a single center retrospective in 206 patients. *J Cardiothorac Surg*. 2012 Sep 21;7(1).
280. Kilic T, Yilmaz I. Transcatheter aortic valve implantation: A revolution in the therapy of elderly and high-risk patients with severe aortic stenosis. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(3):204–17.
281. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Feldman DN, Owan T, Kakouros N, Nairooz R, Pape LA, Feldman T, Dawn Abbott J, Elmariah S. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients: Evidence from a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Sep 1;90(3):504–15.
282. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, Kamler M, Jakob H. Society of Thoracic Surgeons Score Is Superior to the EuroSCORE Determining Mortality in High Risk Patients Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2009 Aug;88(2):468–75.
283. Ben-Dor I, Gaglia MA, Barbash IM, Maluenda G, Hauville C, Gonzalez MA, Sardi G, Laynez-Carnicero A, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Goldstein SA, Suddath WO, Kent KM, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Comparison between Society of Thoracic Surgeons Score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve

- implantation. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2011 Nov;12(6):345–9.
284. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler PY, Bessou JP, Dacher JN, Bauer F, Cribier A, Eltchaninoff H. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2013;111(6):891–7.
 285. Rosenhek R, Lung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, Kappetein AP, Stepinska J, Kaden JJ, Naber CK, Acartürk E, Gohlke-Bärwolf C. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2012;33(7):822–8.
 286. Leontyev S, Walther T, Borger MA, Lehmann S, Funkat AK, Rastan A, Kempfert J, Falk V, Mohr FW. Aortic Valve Replacement in Octogenarians: Utility of Risk Stratification With EuroSCORE. *Ann Thorac Surg.* 2009 May 1;87(5):1440–5.
 287. Martin GP, Sperrin M, Ludman PF, de Belder MA, Gale CP, Toff WD, Moat NE, Trivedi U, Buchan I, Mamas MA. Inadequacy of existing clinical prediction models for predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J.* 2017 Feb 1;184:97–105.
 288. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, Pilgrim T, Tsikas A, Otten A, Nuis R, Onuma Y, Cheng JM, Kappetein AP, Boersma E, Juni P, de Jaegere P, Windecker S, Serruys PW. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving System-A Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J.* 2010;159(2):323–9.
 289. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, Gonzalez-Colaço Harmand M, Bergman H, Carcaillon L, Nicholson C, Scuteri A, Sinclair A, Pelaez M, Van der Cammen T, Beland F, Bickenbach J, Delamarche P, Ferrucci L, Fried LP, Gutiérrez-Robledo LM, Rockwood K, Rodríguez Artalejo F, Serviddio G, Vega E. Searching for an Operational Definition of Frailty: A Delphi Method Based Consensus Statement. The Frailty Operative Definition - Consensus Conference Project. *Journals Gerontol Ser A.* 2013;68(1):62–7.
 290. Storteky S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Jüni P, Carrel T, Bischoff S, Schoenenberger CM, Stuck AE, Windecker S, Wenaweser P. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 May;5(5):489–96.
 291. Kano S, Yamamoto M, Shimura T, Kagase A, Tsuzuki M, Kodama A, Koyama Y, Kobayashi T, Shibata K, Tada N, Naganuma T, Araki M, Yamanaka F, Shirai S, Mizutani K, Tabata M, Ueno H, Takagi K, Higashimori A, Otsuka T, Watanabe Y, Hayashida K. Gait speed can predict advanced clinical outcomes in patients who undergo transcatheter aortic valve replacement insights from a Japanese multicenter registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017 Aug 1;10(8).
 292. Okoh AK, Chauhan D, Kang N, Haik N, Merlo A, Cohen M, Haik B, Chen C, Russo MJ. The impact of frailty status on clinical and functional outcomes after transcatheter aortic valve replacement in nonagenarians with severe aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017 Nov 15;90(6):1000–6.
 293. Shimura T, Yamamoto M, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, Tsuchikane E, Suzuki T, Otsuka T, Kohsaka S, Tada N, Yamanaka F, Naganuma T, Araki M, Shirai S, Watanabe Y,

- Hayashida K. Impact of the clinical frailty scale on outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2017 May 23;135(21):2013–24.
294. Anand A, Harley C, Visvanathan A, Shah ASV, Cowell J, MacLulich A, Shenkin S, Mills NL. The relationship between preoperative frailty and outcomes following transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes*. 2017 Apr 1;3(2):123–32.
295. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Nov 19;343(7832):1034.
296. Kim K il, Park KH, Koo KH, Han HS, Kim CH. Comprehensive geriatric assessment can predict postoperative morbidity and mortality in elderly patients undergoing elective surgery. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013 May;56(3):507–12.
297. Diaz R, Hernandez-Vaquero D, Llosa JC, Khalpey Z. A predictive risk model for transcatheter aortic valve procedures. An extraordinary tool but a formidable challenge. *Am J Cardiol*. 2013 Jun 15;111(12):1831–2.
298. Carroll JD, Shuren J, Jensen TS, Hernandez J, Holmes D, Marinac-Dabic D, Edwards FH, Zuckerman BD, Wood LL, Kuntz RE, Mack MJ. Transcatheter valve therapy registry is a model for medical device innovation and surveillance. *Health Aff*. 2015;34(2):328–34.
299. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, Grover FL, Tuzcu EM, Thourani VH, Carroll J, Brennan JM, Brindis RG, Rumsfeld J, Holmes DR. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality after transcatheter aortic valve replacement. *JAMA Cardiol*. 2016 Apr 1;1(1):46–52.
300. Guggiari C, Locca D, Smith C, Monney P, Vogt P, Büla C. Geriatric assessment in old patients candidate to transcatheter aortic implantation. *Rev Med Suisse*. 2013;9(405):2040–3.
301. Schoenenberger AW, Moser A, Bertschi D, Wenaweser P, Windecker S, Carrel T, Stuck AE, Storteky S. Improvement of Risk Prediction After Transcatheter Aortic Valve Replacement by Combining Frailty With Conventional Risk Scores. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Feb 26;11(4):395–403.
302. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 4;63(8):747–62.
303. Cleveland JC. Frailty, aging, and cardiac surgery outcomes: The stopwatch tells the story. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 9;56(20):1677–8.
304. Lindman BR, Alexander KP, O'Gara PT, Afilalo J. Futility, benefit, and transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(7):707–16.
305. Shibata K, Yamamoto M, Kano S, Koyama Y, Shimura T, Kagase A, Yamada S, Kobayashi T, Tada N, Naganuma T, Araki M, Yamanaka F, Shirai S, Mizutani K, Tabata M, Ueno H, Takagi K, Higashimori A, Watanabe Y, Otsuka T, Hayashida K. Importance of Geriatric Nutritional Risk Index assessment in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2018 Aug 1;202:68–75.
306. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller J,

- Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Kafi A, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Buchbinder M, Deeb GM, Carabello B, Serruys PW, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 20;63(19):1972–81.
307. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790–8.
308. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PWJC, Kappetein AP. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1321–31.
309. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, Kleiman NS, Chetcuti S, Hermiller JB, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J V., Mumtaz M, Oh JK, Huang J, Adams DH. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 4;72(22):2687–96.
310. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 11;70(2):252–89.
311. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O’Brien SM, Ailawadi G, Szeto WY, Dewey TM, Guyton RA, Bavaria JE, Babaliaros V, Gammie JS, Svensson L, Williams M, Badhwar V, Mack MJ. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jan 1;99(1):55–61.
312. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, Kleiman NS, Coselli JS, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J, Resar J, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Adams DH, Popma JJ. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 7;67(22):2565–74.
313. Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, Sondergaard L, Jüni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3503–12.
314. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR,

- Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Smith CR, Akin JJ, Davidson MJ. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2485–91.
315. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26;65(20):2184–94.
316. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: A propensity score analysis. *Lancet*. 2016 May 28;387(10034):2218–25.
317. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, Mudra H, Beckmann A, Cremer J, Welz A, Lange R, Kuck K-H, Mohr FW, Möllmann H, GARY Executive Board. Perioperative results and complications in 15,964 transcatheter aortic valve replacements: prospective data from the GARY registry. *J Am Coll Cardiovasc Imaging*. 2015;65:2173–80.
318. Van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, Lung B, Dallongeville J, Eltchaninoff H, Laskar M, Leprince P, Lievre M, Banfi C, Auffray J-L, Delhaye C, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leguerrier A, Prat A, Gilard M, Teiger E, Investigators F 2. Postprocedural Aortic Regurgitation in Balloon-Expandable and Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Procedures: Analysis of Predictors and Impact on Long-Term Mortality: Insights From the FRANCE2 Registry. *Circulation*. 2014;129(13):1415–27.
319. Duncan A, Ludman P, Banya W, Cunningham D, Marlee D, Davies S, Mullen M, Kovac J, Spyt T, Moat N. Long-term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: The U.K. Transcatheter Valve Implantation Registry. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*. 2015;8(5):645–53.
320. Holmes DR, Brennan JM, Rumsfeld J, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, Edwards FH, Carroll J, Shahian D, Grover F, Tuzcu EM, Peterson ED, Brindis RG, Mack MJ, Registry ST. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *J Am Med Assoc*. 2015;313(10):1019–28.
321. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? *EuroIntervention*. 2016;11(9):1029–33.
322. Wanzel C. *Handbuch der Entwicklung*. Norderstedt: Books on Demand; 2010. 332 p.
323. Restitutio ad Integrum [Internet]. [cited 2020 Jun 17]. Available from: <https://www.duden.de/node/121315/revision/121351>
324. Feo S de, Tramarin R, Lorusso R, Faggiano P. Six-minute walking test after cardiac surgery:

- Instructions for an appropriate use. *Eur J Prev Cardiol.* 2009;16(2):144–9.
325. De Feo S, Opasich C, Capietti M, Cazzaniga E, Mazza A, Manera M, Giorgi I, Tramarin R. Functional and psychological recovery during intensive hospital rehabilitation following cardiac surgery in the elderly. *Monaldi Arch Chest Dis - Card Ser.* 2002;58(1):35–40.
 326. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med.* 1994;15(2):421–45.
 327. Enright PL, Sherrill DL. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1384–7.
 328. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil.* 2001;21(2):87–93.
 329. Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, Thompson PJ, Jenkins S. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. *Respir Med.* 2006 Apr;100(4):658–65.
 330. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, Olivieri D. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respir Med.* 2006 Sep;100(9):1573–8.
 331. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, De Torres JP, Jardim J, Lopez M V., Marin JM, Montes De Oca M, Pinto-Plata V, Aguirre-Jaime A. The 6-min walk distance in healthy subjects: Reference standards from seven countries. *Eur Respir J.* 2011 Jan 1;37(1):150–6.
 332. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: How important is the learning effect? *Am Heart J.* 2003 Jul 1;146(1):129–33.
 333. Völler H, Salzwedel A, Nitardy A, Buhler H, Treszl A, Wegscheider K. Effect of cardiac rehabilitation on functional and emotional status in patients after transcatheter aortic-valve implantation. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 May 15;22(5):568–74.
 334. Harada ND, Chiu V, Stewart AL. Mobility-related function in older adults: Assessment with a 6-minute walk test. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(7):837–41.
 335. Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther.* 2002;82(2):128–37.
 336. Opasich C, De Feo S, Pinna GD, Furgi G, Pedretti R, Scrutinio D, Tramarin R. Distance walked in the 6-minute test soon after cardiac surgery: Toward an efficient use in the individual patient. *Chest.* 2004;126(6):1796–801.
 337. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, Sullivan MJ, Townsend M, Jones NL, Pugsley SO. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J Chronic Dis.* 1985;38(6):517–24.
 338. Hogenhuis J, Jaarsma T, Voors AA, Hillege HL, Lesman I, Van Veldhuisen DJ. Correlates of B-type natriuretic peptide and 6-min walk in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2006 Mar 22;108(1):63–7.
 339. van den Broek SAJ, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Landsman MLJ, Hillege H, Lie KI. Comparison between New York Heart Association Classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992 Aug 1;70(3):359–63.

340. O’Keeffe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart*. 1998;80(4):377–82.
341. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2001;142(4):698–703.
342. Reibis RK, Treszl A, Wegscheider K, Ehrlich B, Dissmann R, Völler H. Exercise capacity is the most powerful predictor of 2-year mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Herz*. 2010 Mar;35(2):104–10.
343. Hultkvist H, Holm J, Svedjeholm R, Vánky F. Rise and fall of NT-proBNP in aortic valve intervention. *Open Hear*. 2018 Mar;5(1):e000739.
344. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(7):571–88.
345. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, Shirakami G, Miyamoto Y, Yoshimasa T, Nakao K, Ban T. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J*. 1997;133(3):307–14.
346. Avidan MS, Meehan N, Ponte J, El-Gamel A, Sherwood RA. Changes in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta*. 2001;303(1–2):127–32.
347. Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R, Neugebauer A, Keul S, Ghanem A, Mellert F, Schiller W, Müller C, Vasa-Nicotera M, Zur B, Welz A, Grube E, Nickenig G, Werner N. The Prognostic Value of Acute and Chronic Troponin Elevation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *EuroIntervention*. 2016;11(13):1522–9.
348. Rodés-Cabau J, Gutirérrez M, Bagur R, Larochellire R De, Doyle D, Côté M, Villeneuve J, Bertrand OF, Larose E, Manazzoni J, Pibarot P, Dumont E. Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Value of Myocardial Injury Following Uncomplicated Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(20):1988–99.
349. Yong ZY, Wiegerinck EMA, Van Dijk KB, Koch KT, Vis MM, Bouma BJ, Henriques JPS, Cocchieri R, Piek JJ, De Mol BAJM, Baan J. Predictors and Prognostic Value of Myocardial Injury During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):415–23.
350. Barbash IM, Dvir D, Ben-Dor I, Badr S, Okubagzi P, Torguson R, Corso PJ, Xue Z, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Prevalence and Effect of Myocardial Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2013;111(9):1337–43.
351. Georges A, Forestier F, Valli N, Plogin A, Janvier G, Bordenave L. Changes in type B natriuretic peptide (BNP) concentrations during cardiac valve replacement. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2004 Jun;25(6):941–5.
352. Luchner A, Birner C, Laufs U. Zwei kardiale Marker werden “erwachsen.” *Dtsch Arztebl*. 2016;(2):10–2.
353. van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, Pinto YM. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Renal Function, and Outcomes in Acute Heart Failure. Redefining the Cardiorenal Interaction? *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct

- 17;48(8):1621–7.
354. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis. *Clin Chem.* 2004 Jun;50(6):1071–4.
 355. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: A global utilization of strategies to open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation.* 2003 Jul 22;108(3):275–81.
 356. Hystad ME, Geiran OR, Attramadal H, Spurkland A, Vege Å, Simonsen S, Hall C. Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiol Scand.* 2001;171(4):395–403.
 357. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, Burnett JC. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 1998 May;274(5 43-5).
 358. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga SI, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, Kambayashi Y, Inouye K, Imura H. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest.* 1991;87(4):1402–12.
 359. Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K, Matsuyama K, Kikuta K, Morita E, Nakao K. Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(5):1105–10.
 360. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Awad O, Geist V, El-Shahed G, Semmler R, Tawfik M, Khattab AA, Richardt D, Richardt G, Tölg R. Early hemodynamic and neurohormonal response after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J.* 2010 Nov;160(5):862–9.
 361. Spargias K, Polymeros S, Dimopoulos A, Manginas A, Pavlides G, Balanika M, Smirli A, Stavridis G, Dangas G, Cokkinos D V. The predictive value and evolution of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels following transcatheter aortic valve implantation. *J Interv Cardiol.* 2011 Oct;24(5):462–9.
 362. Belagavi AC, Rao M, Pillai AY, Srihari US. Correlation between NT-proBNP and left ventricular ejection fraction in elderly patients presenting to emergency department with dyspnoea. *Indian Heart J.* 2012;64(3):302–4.
 363. Ambrosi P, Singeozan S, Oddoze C, Arques S, Heim M. Correlation of NT-proBNP with diastolic left ventricular function in elderly patients with ischemic stroke. *Int J Cardiol.* 2010;140(1):126–8.
 364. Pfister R, Wahlers T, Baer FM, Schermer M, Strauch J, Erdmann E. Utility of NT-pro-BNP in patients undergoing transapical aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol.* 2010 May;99(5):301–7.
 365. Kaneko H, Hoelschermann F, Tambor G, Okamoto M, Neuss M, Butter C. Impact of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide response on long-term prognosis after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis and heart failure. *Heart Vessels.* 2019;34:777–83.

366. Huang WS, Lee MS, Perng HW, Yang SP, Kuo SW, Chang H Da. Circulating brain natriuretic peptide values in healthy men before and after exercise. *Metabolism*. 2002;51(11):1423–6.
367. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M, Hense HW, Riegger GA j., Schunkert H. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: Evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Dec;32(7):1839–44.
368. Motwani JG, Struthers AD, McAlpine H, Kennedy N. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet*. 1993 May 1;341(8853):1109–13.
369. Wu AHB, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 15;6(3):355–8.
370. Quere JP, Monin JL, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Gueret P, Tribouilloy C. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2006 Apr;113(14):1738–44.
371. Halkos ME, Chen EP, Sarin EL, Kilgo P, Thourani VH, Lattouf OM, Vega JD, Morris CD, Vassiliades T, Cooper WA, Guyton RA, Puskas JD. Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Ann Thorac Surg*. 2009 Sep;88(3):746–51.
372. Pilgrim T, Wenaweser P, Meuli F, Huber C, Stortecky S, Seiler C, Zbinden S, Meier B, Carrel T, Windecker S. Clinical outcome of High-Risk patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction undergoing medical treatment or TAVI. *PLoS One*. 2011 Nov 10;6(11).
373. Van Der Boon RM, Nuis RJ, Van Mieghem NM, Benitez LM, Van Geuns RJ, Galema TW, Van Domburg RT, Geleijnse ML, Dager A, De Jaegere PP. Clinical outcome following transcatheter aortic valve implantation in patients with impaired left ventricular systolic function. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Apr 1;79(5):702–10.
374. Schewel J, Schewel D, Frerker C, Wohlmuth P, Kuck KH, Schäfer U. Invasive hemodynamic assessments during transcatheter aortic valve implantation: comparison of patient outcomes in higher vs. lower transvalvular gradients with respect to left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2016 Jan 1;105(1):59–71.
375. Fraccaro C, Al-Lamee R, Tarantini G, Maisano F, Napodano M, Montorfano M, Frigo AC, Iliceto S, Gerosa G, Isabella G, Colombo A. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe left ventricular dysfunction: Immediate and mid-term results, a multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Apr;5(2):253–60.
376. Koos R, Reinartz S, Mahnken AH, Herpertz R, Lotfi S, Autschbach R, Marx N, Hoffmann R. Impact of aortic valve calcification severity and impaired left ventricular function on 3-year results of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Radiol*. 2013 Dec;23(12):3253–61.
377. Schaefer U, Zahn R, Abdel-Wahab M, Gerckens U, Linke A, Schneider S, Eggebrecht H, Sievert H, Figulla HR, Senges J, Kuck KH. Comparison of outcomes of patients with left ventricular ejection fractions $\leq 30\%$ versus $\geq 30\%$ having transcatheter aortic valve implantation (from the german transcatheter aortic valve interventions registry). *Am J Cardiol*. 2015 Mar 1;115(5):656–

- 63.
378. Malkin CJ, Long WR, Baxter PD, Gale CP, Wendler O, Monaghan M, Thomas MT, Ludman PF, De Belder MA, Cunningham AD, Moat NE, Blackman DJ. Impact of left ventricular function and transaortic gradient on outcomes from transcatheter aortic valve implantation: Data from the UK TAVI Registry. *EuroIntervention*. 2016 Feb 1;11(10):1161–9.
 379. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, Sinhal A, Carere RG, Munt B, Ricci D, Ye J, Cheung A, Lichtenstein S V. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2007 Aug;116(7):755–63.
 380. Walther T, Falk V, Clavel M-A, Webb JG, Pibarot P, Altwegg L, Dumont E, Thompson C, De Larochelière R, Doyle D, Masson J-B, Bergeron S, Bertrand OF, Rodés-Cabau J. Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(20):1883–91.
 381. Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, Lesault PF, Agatiello C, Nercolini D, Derumeaux G, Cribier A. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(11):1473–6.
 382. Becker M, Kramann R, Dohmen G, Lückhoff A, Autschbach R, Kelm M, Hoffmann R. Impact of Left Ventricular Loading Conditions on Myocardial Deformation Parameters: Analysis of Early and Late Changes of Myocardial Deformation Parameters after Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jun;20(6):681–9.
 383. Delgado V, Tops LF, Van Bommel RJ, Van Der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ, Versteegh MIM, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*. 2009 Dec;30(24):3037–47.
 384. Connolly HM, Oh JK, Schaff H V., Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, Tajik AJ. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left: ventricular dysfunction: Result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation*. 2000 Apr 25;101(16):1940–6.
 385. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ, McCarthy PM, Thomas JD, Asher CR. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 17;39(8):1356–63.
 386. Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Larochelière R, Doyle D, Bergeron S, Baumgartner H, Burwash IG, Dumesnil JG, Mundigler G, Moss R, Kempny A, Bagur R, Bergler-Klein J, Gurvitch R, Mathieu P, Pibarot P. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2010 Nov 9;122(19):1928–36.
 387. Tarantini G, Buja P, Scognamiglio R, Razzolini R, Gerosa G, Isabella G, Ramondo A, Iliceto S. Aortic Valve Replacement in Severe Aortic Stenosis With Left Ventricular Dysfunction: Determinants of Cardiac Mortality and Ventricular Function Recovery. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2003;24(6):879–85.
 388. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, Bailey KR, Seward JB,

- Tajik AJ. Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis With Severe Left Ventricular Dysfunction. Prognostic Indicators. *Circulation*. 1997;95(10):2395–400.
389. Smith N, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Severe Aortic Stenosis With Impaired Left Ventricular Function and Clinical Heart Failure: Results of Valve Replacement. *Circulation*. 1978;58(2):255–64.
390. Disha K, Espinoza A, Rouman M, Secknus M-A, Kuntze T, Girdauskas E. Long-Term Recovery of Reduced Left Ventricular Ejection Fraction after Aortic Valve Replacement in Patients with Bicuspid Aortic Valve Disease. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(5):418–26.
391. Olson LJ, Edwards WD, Tajik AJ. Aortic Valve Stenosis: Etiology, Pathophysiology, Evaluation, and Management. *Curr Probl Cardiol*. 1987;12(8):455–508.
392. Ross J. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: Implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(4):811–26.
393. Roger VL. Left Ventricular Function in Aortic Stenosis: A Clinical Review. *J Heart Valve Dis*. 1995;4(Suppl 2):S230-5.
394. Seiler C, Jenni R. Severe aortic stenosis without left ventricular hypertrophy: prevalence, predictors, and short-term follow up after aortic valve replacement. *Heart*. 1996;76(3):250–5.
395. Rothenburger M, Drebber K, Tjan TD, Schmidt S, Schmid C, Wichter T, Scheld HH, Deiwick M. Aortic Valve Replacement for Aortic Regurgitation and Stenosis, in Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2003;23(5):703–9.
396. Carabello BA, Green LH, Grossmann W, Cohn LH, Koster JK, Collings Jr JJ. Hemodynamic Determinants of Prognosis of Aortic Valve Replacement in Critical Aortic Stenosis and Advanced Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1980;62(1):42–8.
397. Kennedy JW, Doces J, Stewart DK. Left Ventricular Function before and following aortic valve replacement. *Circulation*. 1977;56(6):944–50.
398. Hwang MH, Hammermeister KE, Oprian C, Henderson W, Bousvaros G, Wong M, Miller DC, Folland E, Sethi G. Preoperative Identification of Patients Likely to Have Left Ventricular Dysfunction After Aortic Valve Replacement. Participants in the Veterans Administration Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *Circulation*. 1989;80(3 Pt 1):65–76.
399. Carabello BA. Clinical Practice. Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2002;346(9):677–82.
400. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, Beer M, Gattenlöhner S, Voelker W, Ertl G, Strotmann JM. Impact of Myocardial Fibrosis in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2009;120(7):577–84.
401. Une D, Mesana L, Chan V, Maklin M, Chan R, Masters RG, Mesana G T, Ruel M. Clinical Impact of Changes in Left Ventricular Function After Aortic Valve Replacement: Analysis From 3112 Patients. *Circulation*. 2015;132(8):741–7.
402. Fairbairn TA, Steadman CD, Mather AN, Motwani M, Blackman DJ, Plein S, McCann GP, Greenwood JP. Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement. A cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2012;98:A26.
403. D'Andrea A, Padalino R, Cocchia R, Di Palma E, Riegler L, Scarafile R, Rossi G, Bianchi R, Tartaglione D, Cappelli Bigazzi M, Calabrò P, Citro R, Bossone E, Calabrò R, Russo MG. Effects

- of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Left Ventricular and Left Atrial Morphology and Function. *Echocardiography*. 2015;32(6):928–36.
404. Garg V, Ho JK, Vorobiof G. Changes in myocardial deformation after transcatheter and surgical aortic valve replacement. *Echocardiography*. 2017;34(4):603–13.
 405. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global Longitudinal Strain: A Novel Index of Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(6):630–3.
 406. Leitmann M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional Strain - A Novel Software for Real-Time Quantitative Echocardiographic Assessment of Myocardial Function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1021–9.
 407. Dimitriadis Z, Scholtz S, Ensminger S, Wiemer M, Fischbach T, Scholtz W, Piper C, Börgermann J, Bitter T, Horstkotte D, Faber L. Left Ventricular Adaptation After TAVI Evaluated by Conventional and Speckle-Tracking Echocardiography. *Int J Cardiol*. 2017;228:633–7.
 408. Suzuki-Eguchi N, Murata M, Itabashi Y, Shirakawa K, Fukuda M, Endo J, Tsuruta H, Arai T, Hayashida K, Shimizu H, Fukuda K. Prognostic Value of Pre-Procedural Left Ventricular Strain for Clinical Events After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205190.
 409. Badiani S, van Zalen J, Ramasamy A, Ozkor M, Mathur A, Kennon S, Mullen M, Bhattacharyya S, Lloyd G. Left ventricular remodelling post transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is dependent on baseline mean gradient and ejection fraction: an echocardiographic study. *Heart*. 2018;104:A64–5.
 410. Fairbairn TA, Steadman CD, Mather AN, Motwani M, Blackman DJ, Plein S, McCann GP, Greenwood JP. Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement: A cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2013 Aug;99(16):1185–91.
 411. Gavina C, Gonçalves A, Almeria C, Hernandez R, Leite-Moreira A, Rocha-Gonçalves F, Zamorano J. Determinants of clinical improvement after surgical replacement or transcatheter aortic valve implantation for isolated aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014 Oct 6;12(1).
 412. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, Anwaruddin S, Wang Z, Bilsker M, Lindman BR, Herrmann HC, Kodali SK, Makkar R, Thourani VH, Svensson LG, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB, Douglas PS. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: A longitudinal study of echocardiography parameters in cohort a of the PARTNER trial (Placement of aortic transcatheter valves). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 25;61(25):2514–21.
 413. O'Sullivan CJ, Englberger L, Hosek N, Heg D, Cao D, Stefanini GG, Stortecky S, Gloekler S, Spitzer E, Tüller D, Huber C, Pilgrim T, Praz F, Buellesfeld L, Khattab AA, Carrel T, Meier B, Windecker S, Wenaweser P. Clinical outcomes and revascularization strategies in patients with low-flow, low-gradient severe aortic valve stenosis according to the assigned treatment modality. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Apr 27;8(5):704–17.
 414. Zorn GL, Little SH, Tadros P, Deeb GM, Gleason TG, Heiser J, Kleiman NS, Oh JK, Popma JJ,

- Adams D, Huang J, Reardon MJ. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: A randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Apr 1;151(4):1014-1023.e3.
415. Elmariah S, Palacios IF, McAndrew T, Hueter I, Inglessis I, Baker JN, Kodali S, Leon MB, Svensson L, Pibarot P, Douglas PS, Fearon WF, Kirtane AJ, Maniar HS, Passeri JJ. Outcomes of transcatheter and surgical aortic valve replacement in high-risk patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: Results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (cohort A). *Circ Cardiovasc Interv*. 2013 Dec;6(6):604–14.
 416. Kim SJ, Samad Z, Bloomfield GS, Douglas PS. A critical review of hemodynamic changes and left ventricular remodeling after surgical aortic valve replacement and percutaneous aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2014;168(2).
 417. Arnold S V., Reynolds MR, Wang K, Magnuson EA, Baron SJ, Chinnakondepalli KM, Reardon MJ, Tadros PN, Zorn GL, Maini B, Mumtaz MA, Brown JM, Kipperman RM, Adams DH, Popma JJ, Cohen DJ. Health Status after Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis at Increased Surgical Risk Results from the CoreValve US Pivotal Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Aug 17;8(9):1207–17.
 418. Arnold S V., Spertus JA, Vemulapalli S, Li Z, Matsouaka RA, Baron SJ, Vora AN, Mack MJ, Reynolds MR, Rumsfeld JS, Cohen DJ. Quality-of-Life Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement in an Unselected Population. A Report From the STS/ACC Transcatheter Valve Therapy Registry. *J Am Med Assoc*. 2017;2(4):409–16.
 419. Lange R, Beckmann A, Neumann T, Krane M, Deutsch MA, Landwehr S, Kötting J, Welz A, Zahn R, Cremer J, Figulla HR, Schuler G, Holzhey DM, Funkat AK, Heusch G, Sack S, Pasic M, Meinertz T, Walther T, Kuck KH, Beyersdorf F, Böhm M, Möllmann H, Hamm CW, Mohr FW. Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data From GARY (German Aortic Valve Registry). *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Dec 26;9(24):2541–54.
 420. Osnabrugge RL, Arnold S V., Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Gaudiani VA, Stoler RC, Burdon TA, Kleiman NS, Reardon MJ, Adams DH, Popma JJ, Cohen DJ, Investigators CUST. Health Status After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Extreme Surgical Risk: Results From the CoreValve U.S. Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;8(2):315–23.
 421. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Thourani VH, Williams M, Zajarias A, Rihal CS, Brown DL, Smith CR, Leon MB, Cohen DJ. Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: Results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 7;60(6):548–58.
 422. Kocaaslan C, Ketenci B, Yilmaz M, Kehlibar T, Memetoglu ME, Ertas G, Eren M, Demirtas MM. Comparison of Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement to Improve Quality of Life in Patients > 70 Years of Age with Severe Aortic Stenosis. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2016;31(1):1–6.
 423. Fairbairn TA, Meads DM, Mather AN, Motwani M, Pavitt S, Plein S, Blackman DJ, Greenwood JP. Serial change in health-related quality of life over 1 year after transcatheter aortic valve implantation: Predictors of health outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 8;59(19):1672–80.

424. Long T, Lopez BM, Berberian C, Cunningham MJ, Starnes VA, Cohen RG. Exercise Hemodynamics and Quality of Life after Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in the Elderly Using the Hancock II Bioprosthesis. Leenen F, editor. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2014;2014:151282. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/151282>
425. Goldsmith IR, Lip GYH, Patel RL. A Prospective Study of Changes in Patients' Quality of Life After Aortic Valve Replacement. *J Heart Valve Dis*. 2001;10(3):346–53.
426. Sedrakayan A, Hebert P, Vaccarino V, Paltiel AD, Elefteriades JA, Mattera J, Lin Z, Roumanis SA, Krumholz HM. Quality of Life After Aortic Valve Replacement With Tissue and Mechanical Implants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(2):266–72.
427. Taillefer M-C, Dupuis G, Hardy J-F, LeMay S. Quality of Life Before and After Heart Valve Surgery Is Influenced by Gender and Type of Valve. *Qual Life Res*. 2005;14(3):769–78.
428. Gonçalves A, Marcos-Alberca P, Almeria C, Feltes G, Hernández-Antolín RA, Rodríguez E, Rodrigo JL, Cobiella J, Maroto L, Cardoso JCS, MacAya C, Zamorano JL. Quality of life improvement at midterm follow-up after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2013 Jan 10;162(2):117–22.
429. Kjørnås D, Dahle G, Schirmer H, Malm S, Eidet J, Aaberge L, Steigen Te, Aakhus S, Busund R, Rösner A. Predictors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Open Hear*. 2019;6(1):e000936.
430. Fanaroff AC, Manandhar P, Holmes DR, Cohen DJ, Harrison JK, Hughes GC, Thourani VH, Mack MJ, Sherwood MW, Jones SW, Vemulapalli S. Peripheral Artery Disease and Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: A Report From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Therapy Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(10):e005456.
431. Collaboration ABI, Fowkes F, Murray G, Butcher I, Heald C, Lee R, Chambless L, Folsom A, Hirsch A, Dramaix M, G D, Wautrecht J, Kornitzer M, Newman A, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes F, Lee A, Price J, D'agostino R, Murabito J, Norman P, Jamrozik K, Curb J, Masaki K, Rodriguez B, Dekker J, Bouter L, Heine R, Nijpels G, Stehouwer C, Ferrucci L, McDermott M, Stoffers H, Hooi J, Knottnerus J, Ogren M, Hedblad B, Witteman J, Breteler M, Hunink M, Hofman A, Criqui M, Langer R, Fronck A, Hiatt W, Hamman R, Resnick H, Guralnik J, McDermott M. Ankle Branchial Index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;300(2):197–208.
432. Banerjee A, Fowkes F, Rothwell PM. Associations between peripheral artery disease and ischemic stroke: implications for primary and secondary prevention. *Stroke*. 2010;41(9):2102–7.
433. Popovic B, Arnould MA, Selton-Suty C, Latache C, Angioi M, Carreaux JP, Villemot JP, Aliot E. Comparison of two-year outcomes in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting with and without peripheral artery disease. *Am J Cardiol*. 2009;104(10):1377–82.
434. Poku E, Duncan R, Keetharuth A, Essat M, Phillips P, Buckley Woods H, Palfreyman S, Jones G, Kaltenthaler E, Michaels J. Patient-reported outcome measures in patients with peripheral arterial disease: a systematic review of psychometric properties. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):161.
435. Fairbairn TA, Mather AN, Bijsterveld P, Worthy G, Currie S, Goddard AJP, Blackman DJ, Plein

- S, Greenwood JP. Diffusion-weighted MRI determined cerebral embolic infarction following transcatheter aortic valve implantation: Assessment of predictive risk factors and the relationship to subsequent health status. *Heart*. 2012 Jan;98(1):18–23.
436. Krane M, Deutsch MA, Piazza N, Muhtarova T, Elhmidi Y, Mazzitelli D, Voss B, Ruge H, Badiu CC, Kornek M, Bleiziffer S, Lange R. One-year results of health-related quality of life among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2012 Jun 15;109(12):1774–81.
 437. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a “proof of concept” from the MITRA-FR and COAPT trials? *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):852–61.
 438. El Sabbagh A, Reddy YN, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2018;11(4):628–43.
 439. Lim S, Reynolds MR, Feldman TE, Kar S, Herrmann HC, Wang A, Whitlow PL, Gray WA, Grayburn P, Mack MJ, Glower DD. Improved Functional Status and Quality of Life in Prohibitive Surgical Risk Patients With Degenerative Mitral Regurgitation After Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):182–92.
 440. Storteky S, Schmid V, Windecker S, Kadner A, Pilgrim T, Buellesfeld L, Khattab AA, Wenaweser P. Improvement of physical and mental health after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2012 Aug;8(4):437–43.
 441. Oga EA, Eseyin OR. The Obesity Paradox and Heart Failure: A Systematic Review of a Decade of Evidence. *Int J Obes*. 2016;2016:9040248.
 442. Mariscalco G, D'Errigo P, Biancari F, Rosato S, Musumeci F, Barbanti M, Ranucci M, Santoro G, Badoni G, Fusco D, Ventura M, Tamburino C, Seccareccia F. Early and late outcomes after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in obese patients. *Arch Med Sci*. 2020;16(4):796–801.
 443. Takagi H, Umemoto T, Group A (All-LI of CE. “Obesity Paradox” in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Cardiovasc Surg*. 2017;58(1):113–20.
 444. Sharma A, Lavie CJ, Elmariah S, Borer SJ, Sharma SK, Vemulapalli S, Yerokun, Babatunde A, Li Z, Matsouaka RA, Marmur JD. Relationship of Body Mass Index With Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the National Cardiovascular Data-STS/ACC TVT Registry. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(1):75–68.
 445. Marshall S, Bauer J, Isenring E. The Consequences of Malnutrition Following Discharge From Rehabilitation to the Community. A Systematic Review of Current Evidence in Older Adults. *J Hum Nutr dietics*. 2014;27(2):133–41.
 446. Walther T, Falk V, Metz S, Diegeler A, Battellini R, Autschbach R, Mohr FW. Pain and quality of life after minimally invasive versus conventional cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(6):1643–7.
 447. Grossi EA, Zakow PK, Ribakove G, Kallenbach K, Ursomanno P, Gradek CE, Baumann FG, Colvin SB, Galloway AC. Comparison of post-operative pain, stress response, and quality of life in port access vs. standard sternotomy coronary bypass patients. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*.

- 1999 Nov;16(Suppl.2):S39–42.
448. Diegeler A, Walther T, Metz S, Falk V, Krakor R, Autschbach R, Mohr FW. Comparison of MIDCAP versus conventional CABG surgery regarding pain and quality of life. *Heart Surg Forum*. 1999;2(4).
 449. Taramasso M, Latib A, Cioni M, Denti P, Buzzatti N, Godino C, Chieffo A, Alfieri O, Colombo A, Maisano F. Quality of life improvement is maintained up to two years after transcatheter aortic valve implantation in high-risk surgical candidates. *EuroIntervention*. 2012 Aug;8(4):429–36.
 450. Baron SJ, Arnold S V., Wang K, Magnuson EA, Chinnakondepali K, Makkar R, Herrmann HC, Kodali S, Thourani VH, Kapadia S, Svensson L, Brown DL, Mack MJ, Smith CR, Leon MB, Cohen DJ. Health status benefits of transcatheter vs surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at intermediate surgical risk: Results from the PARTNER 2 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017 Aug 1;2(8):837–45.
 451. Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, Wang K, Chinnakondepali K, Mack MJ, Thourani VH, Kodali S, Makkar R, Herrmann HC, Kapadia S, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Alu MC, Webb JG, Smith CR, Leon MB, Cohen DJ, Investigators P 3. Health Status After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2833–42.
 452. Gomes B, Geis, Nicolas A, Chorianopoulos E, Meder B, Leuschner F, Katus HA, Bekerredjian R. Improvements of Procedural Results With a New-Generation Self-Expanding Transfemoral Aortic Valve Prosthesis in Comparison to the Old-Generation Device. *J Interv Cardiol*. 2017;30(1):72–8.
 453. Seeger J, Gonska B, Rottbauer W, Wöhrle J. New generation devices for transfemoral transcatheter aortic valve replacement are superior compared with last generation devices with respect to VARC-2 outcome. *Cardiovasc Interv Ther*. 2018;33(3):247–55.
 454. Forrest JK, Kaple RK, Tang GHL, Yakubov SJ, Nazif TM, Williams MR, Zhang A, Popma JJ, Reardon MJ. Three Generations of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves: A Report from the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*. 2020;13(2):170–9.
 455. Bana A. TAVR - present, future, and challenges in developing countries. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;35(3):473–84.
 456. van Rosendaal PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *Eur Heart J*. 2018;39(21):2003–13.
 457. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69–77.
 458. Somberg TC, Arora RR. Depression and heart disease: Therapeutic implications. *Cardiology*. 2008 Aug;111(2):75–81.
 459. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights Into Aortic Sclerosis and Its Relationship With Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001111.
 460. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the Early Lesion of “Degenerative” Valvular Aortic Stenosis. Histological and Immunohistochemical Studies. *Circulation*. 1994;90(2):844–53.

461. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional Accumulations of T Cells, Macrophages, Smooth Muscle Cells in the Human Atherosclerotic Plaque. *Arteriosclerosis*. 1986;6(2):131–8.
462. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Tigges AJ, Das PK. Fibrous and Lipid-Rich Atherosclerotic Plaques Are Part of Interchangeable Morphologies Related to Inflammation: A Concept. *J Coron Artery Dis*. 1994;5(6):463–9.
463. Losi M-A, Brevetti G, Schiano V, Barbati G, Parisi V, Contaldi C, Chiacchio E, Cavallaro M, Carpinella G, Fundaliotis A, Parrella L-S, Betocchi S, Brevetti L, Chiariello M. Aortic Valve Sclerosis in Patients With Peripheral and/or Coronary Arterial Disease. *Echocardiography*. 2010;27(6):608–12.
464. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, O'Neill CS, George PB, Gangasani SR, Cronin L, Marcovitz PA, Hauser AM, O'Neill WW. Adverse Outcome in Aortic Sclerosis Is Associated With Coronary Artery Disease and Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):169–75.
465. Owens DS, Budoff MJ, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Carr JJ, Heckbert SR, Otto CM, Probstfield JL, Kronmal RA, O'Brien KD. Aortic Valve Calcium Independently Predicts Coronary and Cardiovascular Events in a Primary Prevention Population. *J Am Coll Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):619–25.
466. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis With Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *N Engl J Med*. 1999;341(3):142–7.
467. Hoen PW, Whooley MA, Martens EJ, Na B, Van Melle JP, De Jonge P. Differential associations between specific depressive symptoms and cardiovascular prognosis in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 7;56(11):838–44.
468. Rothenbacher D, Hahmann H, Wüsten B, Koenig W, Brenner H. Symptoms of anxiety and depression in patients with stable coronary heart disease: Prognostic value and consideration of pathogenetic links. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Aug;14(4):547–54.
469. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: A review of potential mechanisms. *J Psychosom Res*. 2002 Oct 1;53(4):897–902.
470. Cohen BE, Marmar C, Ren L, Bertenthal D, Seal KH. Association of cardiovascular risk factors with mental health diagnoses in Iraq and Afghanistan war veterans using VA health care. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009 Aug 5;302(5):489–92.
471. Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, Bagiella E, Sloan RP. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: A prospective study. *Lancet*. 2001 Nov 24;358(9295):1766–71.
472. Baker RA, Andrew MJ, Schrader G, Knight JL. Preoperative depression and mortality in coronary artery bypass surgery: Preliminary findings. *Aust N Z J Surg*. 2001;71(3):139–42.
473. Assmann P, Kievit P, van der Wulp K, Verkroost M, Noyez L, Bor H, Schoon Y. Frailty Is Associated With Delirium and Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Open Hear*. 2016;3(2):e000478.
474. Auer CJ, Laferton JAC, Shedden-Mora MC, Salzmann S, Moosdorf R, Rief W. Optimizing Preoperative Expectations Leads to a Shorter Length of Hospital Stay in CABG Patients: Further Results of the Randomized Controlled PSY-HEART Trial. *J Psychosom Res*. 2017;97:82–9.

475. Salzman S, Euteneuer F, Laferton JAC, Auer CJ, Shedden-Mora MC, Schedlowski M, Moosdorf R, Rief W. Effects of Preoperative Psychological Interventions on Catecholamine and Cortisol Levels after Surgery in Coronary Artery Bypass Graft Patients: The Randomized Controlled PSY-HEART Trial. *Psychosom Med*. 2017;79(7):806–14.
476. Guo P, East L, Arthur A. A Preoperative Education Intervention to Reduce Anxiety and Improve Recovery Among Chinese Cardiac Patients: A Randomized Controlled Trial. *Int J Nurs Stud*. 2012;49(2):129–37.
477. Kala P, Tretina M, Poloczek M, Ondrasek J, Malik P, Pokorny P, Parenica J, Spinar J, Jarkovsky J, Littnerova S, Nemecek P. Quality of life after transcatheter aortic valve implantation and surgical replacement in high-risk elderly patients. *Biomed Pap*. 2013;157(1):75–80.
478. van Laar C, Kievit PC, Noyez L. Surgical Aortic Valve Replacement in Patients Older Than 75 Years: Is There Really a Quality of Life Benefit? *Netherlands Hear J*. 2015;23(3):174–9.
479. Markou ALP, de Jager MJ, Noyez L. The impact of coronary artery disease on the quality of life patients undergoing aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13(2):128–32.
480. Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, Smith C, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. 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 Jun 19;59(25):2317–26.
481. Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: Comparison of Medtronic-Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Jul 1;80(1):128–38.
482. Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Böhm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Hamm CW. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Nov 1;46(5):808–16.
483. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J V., Resar JR, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Popma JJ. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 14;66(2):113–21.
484. Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, O'Hair D, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J V., Resar JR, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Huang J, Popma JJ. Outcomes in the Randomized CoreValve US Pivotal High Risk Trial in Patients With a Society of Thoracic Surgeons Risk Score of 7% or Less. *JAMA Cardiol*. 2016 Nov 1;1(8):945–9.
485. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Fernandez FG, Paone G, Wormuth DW, Shahian DM. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2019 Update on Outcomes

- and Quality. *Ann Thorac Surg*. 2019 Jan 1;107(1):24–32.
486. Grätzel P. TAVI: Neue Daten, neues Vorgehen? *CardioVasc*. 2019;19(6):19.
487. Waksman R, Rogers T, Torguson R, Gordon P, Ehsan A, Wilson SR, Goncalves J, Levitt R, Hahn C, Parikh P, Bilfinger T, Butzel D, Buchanan S, Hanna N, Garrett R, Asch F, Weissman G, Ben-Dor I, Shults C, Bastian R, Craig PE, Garcia-Garcia HM, Kolm P, Zou Q, Satler LF, Corso PJ. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2095–105.
488. Popma JJ, Michael Deeb G, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1706–15.
489. Serruys PW, Modolo R, Reardon M, Miyazaki Y, Windecker S, Popma J, Chang Y, Kleiman NS, Lilly S, Amrane H, Boonstra PW, Kappetein AP, Onuma Y, Søndergaard L, Van Mieghem N. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. *EuroIntervention*. 2018 Oct 1;14(8):877–83.
490. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Steinbrüchel DA, Olsen PS, Søndergaard L. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk. *Circulation*. 2019 Jun 11;139(24):2714–23.
491. Popma JJ, Michael Deeb G, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1706–15.
492. Kourkovei P, Spargias K, Hahalis G. TAVR in 2017—What we know? What to expect? *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(1):55–60.
493. Gerckens U, Tamburino C, Bleiziffer S, Bosmans J, Wenaweser P, Brecker S, Guo J, Linke A. Final 5-year clinical and echocardiographic results for treatment of severe aortic stenosis with a self-expanding bioprosthesis from the ADVANCE Study. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2729–38.
494. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, Lancellotti P, Søndergaard L, Ludman PF, Tamburino C, Piazza N, Hancock J, Mehilli J, Byrne RA, Baumbach A, Kappetein AP, Windecker S, Bax J, Haude M. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: A consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur*

- Heart J. 2017;38(45):3382–90.
495. Barbanti M, Webb JG, Tamburino C, Van Mieghem NM, Makkar RR, Piazza N, Latib A, Sinning JM, Won-Keun K, Bleiziffer S, Bedogni F, Kapadia S, Tchetché D, Rodés-Cabau J, Fiorina C, Nombela-Franco L, De Marco F, De Jaegere PP, Chakravarty T, Vaquerizo B, Colombo A, Svensson L, Lange R, Nickenig G, Möllmann H, Walther T, Della Rosa F, Elhmidi Y, Dvir D, Brambilla N, Immè S, Sgroi C, Gulino S, Todaro D, Pilato G, Petronio AS, Tamburino C. Outcomes of Redo Transcatheter Aortic Valve Replacement for the Treatment of Postprocedural and Late Occurrence of Paravalvular Regurgitation and Transcatheter Valve Failure. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016 Sep 1;9(9).
 496. Eggebrecht H, Bestehorn M, Haude M, Schmermund A, Bestehorn K, Voigtländer T, Kuck KH, Mehta RH. Outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation at hospitals with and without on-site cardiac surgery department: Insights from the prospective German aortic valve replacement quality assurance registry (AQUA) in 17 919 patients. *Eur Heart J.* 2016 Jul 21;37(28):2240–8.
 497. Droppa M, Borst O, Katzenberger T, Krause R, Bramlage K, Bramlage P, Lausberg HF, Schlensak C, Grasshoff C, Gawaz M, Geisler T. Clinical and economical impact of the presence of an extended heart team throughout the balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation procedure. *Clin Res Cardiol.* 2019 Mar 1;108(3):315–23.
 498. Eggebrecht H, Schmermund A. The current situation and the future of emergent cardiac surgery in TAVI. *Interv Cardiol Rev.* 2015;10(1):55–7.
 499. Vola M, Gerbay A. Onsite cardiac surgery standby during transcatheter aortic valve implantation: when and why. *J Thorac Dis.* 2016;8(10):E1230–1.
 500. Yousef A, Simard T, Pourdjabbar A, Webb J, So D, Chong A-Y, Glover C, Le May M, Hibbert B, Labinaz M. Performance of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Bicuspid Aortic Valve: Systematic Review. *Int J Cardiol.* 2014;176(2):562–4.
 501. Kodali SK, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, Greason KL, Williams M, Guerrero M, Eisenhauer AC, Kapadia SR, Kereiakes D, Herrmann HC, Babaliaros V, Szeto WY, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Leipsic J, Blanke P, Whisenant BK, Suri RM, Makkar RR, Ayele GM, Svensson LG, Webb JG, Mack MJ, Smith CR, Leon MB. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2016;37(28):2252–62.
 502. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, El-Chami MF, Herrmann HC, Mack MJ, Makkar RR, Miller DC, Pichard A, Tuzcu EM, Szeto WY, Webb JG, Moses JW, Smith CR, Williams MR, Leon MB, Kodali SK, Office PP. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Vales) trial and registry. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Part A):60–9.
 503. Lanzillo G, Mangieri A, Pagnesi M, Montalto C, Demir OM, Laricchia A, Curio J, Paglino G, Giannini F, Colombo A, Montorfano M, Latib A. Pacemaker-Related Complications in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Single-Center Experience. *J Invasive Cardiol.* 2020;32(12):E362–9.

504. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie zu minimalinvasiven Herzklappeninterventionen. Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 für nach § 108 [Internet]. [cited 2020 Jan 4]. p. 1–36. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2316/MHI-RL_2020_11_20_iK-2020-12-01.pdf
505. Deutsch M-A, Bleiziffer S, Elhmidi Y, Piazza N, Voss B, Lange R, Krane M. Beyond Adding Years to Life: Health-related Quality-of-life and Functional Outcomes in Patients with Severe Aortic Valve Stenosis at High Surgical Risk Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Curr Cardiol Rev.* 2014 Feb 27;9(4):281–94.
506. Ussia GP, Mul M, Barbanti M, Cammalleri V, Scarabelli M, Imm S, Capodanno D, Ciriminna S, Tamburino C. Quality of life assessment after percutaneous aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2009 Jul;30(14):1790–6.
507. Ussia GP, Barbanti M, Cammalleri V, Scarabelli M, Mulè M, Aruta P, Pistrutto AM, Immè S, Capodanno D, Sarkar K, Gulino S, Tamburino C. Quality-of-life in elderly patients one year after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *EuroIntervention.* 2011 Sep;7(5):573–9.
508. Bekeredjian R, Krumdordf U, Chorianopoulos E, Kallenbach K, Karck M, Katus HA, Rottbauer W. Usefulness of percutaneous aortic valve implantation to improve quality of life in patients >80 years of age. *Am J Cardiol.* 2010 Dec 15;106(12):1777–81.
509. Krane M, Deutsch MA, Bleiziffer S, Schneider L, Ruge H, Mazzitelli D, Schreiber C, Brockmann G, Voss B, Bauernschmitt R, Lange R. Quality of life among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J.* 2010;160(3):451–7.
510. Amonn K, Stortecky S, Brinks H, Gahl B, Windecker S, Wenaweser P, Carrel T, Huber C. Quality of life in high-risk patients: comparison of transcatheter aortic valve implantation with surgical aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(1).
511. Baldasseroni S, Orso F, Pratesi A, Foschini A, Marella AG, Bartoli N, Bracali I, Antenore A, Tarantini F, Burgisser C, Marchionni N. The complexity of Risk Stratification in Older Patient Candidate to Non-Cardiac Surgery. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012;78(3):129–37.
512. Chen MA. Frailty and cardiovascular disease: potential role of gait speed in surgical risk stratification in older adults. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(1):44–56.
513. Bagnall NM, Faiz O, Darzi A. What is the utility of preoperative frailty assessment for risk stratification in cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(2):398–402.
514. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, Rigatto C, Shaw-Daigle C, Tangri N, Arora RC. The Impact of Frailty on Outcomes After Cardiac Surgery: A Systematic Review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):3110–7.
515. Kleczynski P, Dziewierz A, Bagiński M, Rzeszutko L, Sorysz D, Trebacz J, Sobczynski R, Tomala M, Stapor M, Dudek D. Impact of Frailty on Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am Heart J.* 2017;185:52–8.
516. Gallo J, Paveza G. Activities of daily living and instrumental activities of daily living assessment. In: Gallo J, Bogner H, Fulmer T, Paveza G, editors. *Handbook of Geriatric Assessment.* Jones and Bartlett Publishers; 2006. p. 193–240.

517. Olszewska K, Tokarek T, Betkowska-Korpala B, Dziewierz A, Kleczynski P, Sorysz D, Dudek D. Assessment of cognitive functions and quality of life in patients scheduled for transcatheter aortic valve implantation: a pilot study. *Postep w Kardiol interwencyjnej = Adv Interv Cardiol.* 2017;13(3):258–62.
518. Seiffert M, Walter T, Hamm C, Falk V, Frey N, Thiele H, Hagl C, Landmesser U, Borger M, Massberg S, Reichenspurner H, Baumgartner H, Blankenberg S, Cremer J. The DEDICATE Trial: An independent all-comers trial of transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in patients at low to intermediate operative risk is recruiting patients. *Eur Heart J.* 2019;40(4):331–3.
519. Kangovi S, Barg FK, Carter T, Levy K, Sellman J, Long JA, Grande D. Challenges faced by patients with low socioeconomic status during the post-hospital transition. *J Gen Intern Med.* 2014 Feb;29(2):283–9.
520. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia SR, Bavaria JE, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros VC, Pichard AD, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin JJ, Davidson MJ, Svensson LG, Investigators P 1 trial. 5-year Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement or Surgical Aortic Valve Replacement for High Surgical Risk Patients With Aortic Stenosis (PARTNER 1): A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2477–84.
521. Takagi H, Mitta S, Ando T, Group A (All-LI of CE. Long-term Survival After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis: A Meta-Analysis of Observational Comparative Studies With a Propensity-Score Analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(2):419–30.
522. Atkins BZ, Aldea GS. The Paradox Between Randomized Controlled Trials and Propensity Score-Matched Real-World Data: Moving From Dissonance to Dialog? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(3):1026–7.
523. Wang D, Huang L, Zhang Y, Cheng Z, Zhang X, Ren P, Hong Q, Kang D. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: comparison of results from randomized controlled trials and real-world data. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2020;35(3):346–67.
524. Lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in Elderly Patients With Severe Aortic Stenosis: Why Are So Many Denied Surgery? *Eur Heart J.* 2005;26(24):2714–20.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. med. Herrmann Reichenspurner, dem Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, für die Ermöglichung der Durchführung dieser spannenden Promotionsarbeit. In diesem Zusammenhang bedanke ich mich ebenfalls bei Herrn Prof. Dr. med. Evaldas Girdauskas für die Schirmherrschaft dieser Studie und deren erfolgreiche praktische Umsetzung. Weiterhin bedanke ich mich vor allem bei Herrn Dr. med. Johannes Petersen für die initiale Idee der Studie, die konstruktive Kritik sowie ganzheitliche Betreuung im gesamten Zeitraum. Mein Dank gilt auch Frau Rosemarie Plaetke, die mir engagiert und geduldig bei der statistischen Auswertung geholfen und mir grundlegendes Wissen vermittelt hat.

Außerdem bedanke ich mich bei den Patienten der Klinik Herz- und Gefäßchirurgie am Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, welche sich freiwillig zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt hatten und im Follow-Up der Studie teilweise lange Wege auf sich genommen haben; ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern Karin und Hans-Werner Wosgien sowie bei meiner Schwester Antonia Wosgien, die mich während meines Studiums unterstützt haben.

9 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: