

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin III  
Schwerpunkt: Kardiologie und Kreislaufkrankungen  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz**

**Schwere kardiale autonome Dysfunktion als neuer  
Mortalitätsprädiktor bei Patienten mit mittel- bis  
hochgradiger Aortenklappenstenose**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Marie-Isabel Daniela Vivian Vogtt  
aus  
Düsseldorf**

**2014**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Bauer

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Walker

---

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>1</b>
<b>1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>2</b>
1.1 Epidemiologie und Ätiologie der Aortenklappenstenose .....	2
1.2 Pathophysiologie und Klinik der Aortenklappenstenose.....	3
1.3 Diagnostik und Klassifikation der Aortenklappenstenose.....	4
1.4 Therapie und Prognose der Aortenklappenstenose .....	5
1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	8
<b>2 METHODEN .....</b>	<b>10</b>
2.1 Studienpopulation und Nachverfolgung.....	10
2.2 Bestimmung der kardialen autonomen Funktion .....	11
2.2.1 Heart Rate Turbulence (HRT).....	12
2.2.2 Dezelerationskapazität des Herzens (DC).....	17
2.2.3 Schwere kardiale autonome Dysfunktion (SAF) .....	22
2.3 Bestimmung der konventionellen Risikoprädiktoren.....	22
2.3.1 Hämodynamische Parameter .....	22
2.3.2 Laborparameter .....	23
2.4 Studienendpunkte.....	24
2.5 Statistische Analyse .....	24
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>26</b>
3.1 Zusammensetzung der Studienpopulation .....	26
3.2 Klinische Charakteristika der Studienpopulation .....	27
3.3 Assoziation der schweren kardialen autonomen Dysfunktion mit den Studienendpunkten.....	29

3.4	Vergleich der prädiktiven Wertigkeit der schweren kardialen autonomen Dysfunktion mit konventionellen Risikoprädiktoren .....	32
3.5	Subgruppenanalyse.....	34
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>42</b>
4.1	Assoziation der schweren kardialen autonomen Dysfunktion mit den Studienendpunkten.....	42
4.2	Vergleich der prädiktiven Wertigkeit der schweren kardialen autonomen Dysfunktion mit konventionellen Risikoprädiktoren .....	43
4.3	Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	46
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	47
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>55</b>
<b>9</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNG .....</b>	<b>64</b>
<b>10</b>	<b>ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL.....</b>	<b>64</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>65</b>

---

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
BNP	Brain Natriuretic Peptide
DC	Deceleration Capacity/ Dezelerationskapazität des Herzens
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HRT	Heart Rate Turbulence
IQR	Interquartile Range/ Interquartilsabstand
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Nt-proBNP	N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide
$P_{\max}$	maximaler transvalvulärer Druckgradient
$P_{\text{mean}}$	mittlerer transvalvulärer Druckgradient
PRSA	Phase-Rectified-Signal-Averaging
RR-Intervall	Schlag-zu-Schlag-Intervall
RR	relatives Risiko
SAF	Severe Autonomic Failure/ schwere kardiale autonome Dysfunktion
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation/ Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TO	Turbulence Onset
TS	Turbulence Slope
$V_{\max}$	maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
VES	ventrikuläre Extrasystole

---

# 1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

---

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie der Aortenklappenstenose

---

Die Aortenklappenstenose (AS) ist in Europa und Nordamerika die häufigste Herzklappenerkrankung [1, 2], sowie die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit (KHK) [3]. Die Prävalenz der AS wird bei den über 65-Jährigen mit bis zu 7% angegeben [1, 4, 5].

Die häufigste Ursache der AS ist in den industrialisierten Ländern die Kalzifikation der Aortenklappe, die mit fortschreitendem Alter vermehrt auftritt [1, 6]. Die kalzifizierende AS ist ein aktiver Prozess, der Ähnlichkeiten zur Entstehung der Atherosklerose aufweist. Dieser Prozess ist durch Lipidablagerung, Entzündung und Kalzifikation charakterisiert [7-9]. Bei der Vorstufe der kalzifizierenden AS, der Aortenklappensklerose, beträgt die Prävalenz bei den über 65-Jährigen mehr als 25% [3, 5, 7, 10].

Bei jüngeren Erwachsenen ist die kongenitale AS die häufigste Ätiologie, meist bedingt durch eine bikuspid oder unikuspid angelegte Taschenklappe [7].

Die rheumatische AS tritt aufgrund konsequenter antibiotischer Behandlung der zugrundeliegenden Streptokokkeninfektion in Ländern mit modernem Gesundheitssystem nur noch vereinzelt auf. Bei dieser Form der AS kommt es häufig zu einer zusätzlichen postrheumatischen Mitralklappenveränderung [6, 7, 11].

## 1.2 Pathophysiologie und Klinik der Aortenklappenstenose

---

Die AS ist eine progrediente Erkrankung. Die Öffnungsfläche der Aortenklappe liegt normalerweise bei über  $3\text{cm}^2$ . Bei Patienten mit AS kommt es pro Jahr zu einer durchschnittlichen Abnahme der Klappenöffnungsfläche (KÖF) um  $0,1\text{cm}^2$  und zu einer Zunahme der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit ( $V_{\text{max}}$ ) um  $0,2\text{-}0,3\text{m/s}$  [3, 12-17]. Die individuelle Progression ist hierbei insbesondere vom Ausmaß der Kalzifikation der Klappe abhängig [11, 18, 19]. Nimmt die KÖF auf unter  $1,5\text{cm}^2$  ab, kann es zu hämodynamisch relevanten Auswirkungen kommen.

Die erhöhte Druckbelastung des linken Ventrikels führt zu einer konzentrischen Hypertrophie. Dadurch ist der linke Ventrikel zunächst in der Lage, den Druckgradienten an der Klappe zu überwinden und das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. Bei meist lange erhaltener systolischer Ventrikelfunktion kommt es primär zu einer diastolischen Dysfunktion mit konsekutiver Lungenstauung. Diese äußert sich in einer zunehmenden Leistungsminderung und Dyspnoe [3, 7, 11]. Die Linksherzhypertrophie bewirkt zudem einen erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf und eine erhöhte Wandspannung mit Beeinträchtigung des subendokardialen Blutflusses. Somit kommt es auch ohne Koronararterienstenose zu einer Angina pectoris [7, 11, 20-22]. Die gleichzeitig vorliegende Fehlantwort linksventrikulärer Barorezeptoren verursacht eine periphere Vasodilatation. Die daraus resultierende zerebrale Minderperfusion bedingt Schwindel und Synkopen [11].

Zusammenfassend sind die klassischen Symptome der AS daher belastungsinduzierte Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel und Synkopen. Patienten werden in der Regel erst bei einer KÖF  $<1\text{cm}^2$  oder einem mittleren transvalvulären Druckgradienten ( $P_{\text{mean}}$ )  $>40\text{-}50\text{mmHg}$  symptomatisch [11].

## 1.3 Diagnostik und Klassifikation der Aortenklappenstenose

---

Bei der Auskultation imponiert als Leitbefund ein spindelförmiges, rauhes, in die Karotiden fortgeleitetes Systolikum mit Punctum maximum über dem 2. Intercostalraum rechts parasternal. Bei Patienten mit höhergradiger AS finden sich im Elektrokardiogramm (EKG) Zeichen einer Linksherzhypertrophie und linkspräkordiale T-Negativierungen als Ausdruck der Druckhypertrophie. Bei dekompensierten Patienten kann man im Röntgen-Thorax eine Linksverbreiterung und im Spätstadium eine poststenotische Dilatation der Aorta ascendens feststellen [3, 11].

Die Sicherung der Diagnose AS erfolgt mittels transthorakaler Echokardiografie, welche sowohl eine morphologische Beurteilung der Aortenklappe als auch eine Bestimmung des Ausmaßes der Kalzifikation ermöglicht. Der Schweregrad der AS wird dopplerechokardiografisch durch die Messung des  $P_{\text{mean}}$  und der  $V_{\text{max}}$  bestimmt. Ebenfalls in die Schweregradbestimmung miteinbezogen wird die KÖF, die anhand der Kontinuitätsgleichung errechnet wird [3, 23] (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose** (modifiziert nach [7]).

	KÖF (cm <sup>2</sup> )	$P_{\text{mean}}$ (mmHg)	$V_{\text{max}}$ (m/s)
<b>leichte AS</b>	>1,5	<25	<3
<b>mittelgradige AS</b>	1,0-1,5	25-40	3-4
<b>schwere AS</b>	<1,0	>40	>4

AS = Aortenklappenstenose, KÖF = Klappenöffnungsfläche,  $P_{\text{mean}}$  = mittlerer transvalvulärer Druckgradient,  $V_{\text{max}}$  = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

Dynamische und pharmakologische Belastungsuntersuchungen, wie z.B. Fahrradergometrie und Dobutamin-Stressechokardiografie, können bei asymptomatischen Patienten Hinweise auf eine eventuell vorliegende Operationsindikation geben (Tabelle 2). Bei symptomatischen Patienten sollten

Belastungstests nicht durchgeführt werden [7].

Eine Linksherzkatheteruntersuchung kann zur präoperativen Evaluation oder bei vaskulären Risikofaktoren indiziert sein [11].

## **1.4 Therapie und Prognose der Aortenklappenstenose**

---

Sowohl bei der Therapie als auch für die Prognose der AS unterscheidet man grundsätzlich zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten.

Typisch für Patienten mit AS ist, dass sie zunächst über einen längeren Zeitraum asymptomatisch bleiben. In dieser Phase der Erkrankung ist der plötzliche Herztod ein seltenes Ereignis, das mit einer Inzidenz von weniger als 1% pro Jahr auftritt [1, 18, 24, 25]. Nach dem Auftreten von Symptomen beträgt die durchschnittliche Überlebensdauer 2-3 Jahre mit einem hohen Risiko für den plötzlichen Herztod [1, 7, 26-33].

Die schlechte Prognose bei symptomatischen Patienten mit einer schweren AS stellt eine absolute Indikation für einen Aortenklappenersatz (AKE) dar, der die Symptome und die Überlebensdauer verbessert [7, 27, 34-39] (Tabelle 2). Aufgrund der signifikanten Zunahme der operativen Mortalität mit steigendem Beschwerdestadium wird hier ein frühzeitiger chirurgischer Eingriff empfohlen. Dieser erfolgt mittels einer mechanischen oder biologischen Klappenprothese [3]. Das operative Risiko kann mit validierten und bereits online verfügbaren Risikokalkulatoren abgeschätzt werden, wie beispielsweise dem auf der Internetseite des European System for Cardiac Operative Risk Evaluation ([www.euroscore.org](http://www.euroscore.org)) [7, 40, 41]. Die perioperative Mortalität bei einem alleinigen AKE liegt bei durchschnittlich 3-4% [7, 42]. Prothesenkomplikationen, wie Thromboembolien oder Endokarditis, treten mit einer Rate von 2-3% pro Jahr auf. Die Mortalität in direktem Zusammenhang mit der Prothese liegt bei

bis zu 1% pro Jahr [43].

Bei oligosymptomatischen Patienten, wie auch bei Patienten mit unspezifischen oder nicht zuverlässig nachweisbaren Symptomen, ist die optimale Behandlungsstrategie und der Interventionszeitpunkt umstritten [1, 7] (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Operationsindikation bei Aortenklappenstenose** (modifiziert nach [3]).

<b>Patientengruppe</b>		
symptomatische Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose	I	B
asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und reduzierter LVEF <50%	II a	C
asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und mittel- bis höhergradig verkalkter Aortenklappe und einer raschen hämodynamischen Progression (Zunahme der $V_{max}$ >0,3m/s pro Jahr)	II a	C
asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und pathologischem Belastungstest im Sinne des Auftretens von Symptomen (Angina pectoris, Dyspnoe auf niedriger Belastungsstufe)	II a	C
asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und pathologischem Belastungstest ohne Auftreten von Symptomen (abnorme Blutdruckregulation, neue ST-/ T-Veränderungen, ventrikuläre Rhythmusstörungen)	II b	C
Nachweis von ventrikulären Salven/ Tachykardien	II b	C

<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Definition</b>
I	Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
II	Widersprüchliche Evidenz und/ oder unterschiedliche Meinungen über Nutzen/ Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
IIa	Evidenzen/ Meinungen favorisieren Nutzen/ Effektivität einer Maßnahme.
IIb	Nutzen/ Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/ Meinungen belegt.

<b>Evidenzniveau</b>	<b>Definition</b>
A	Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt.
B	Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/ oder eine Metaanalyse nicht-randomisierter Studien gestützt.
C	Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Studien und klinischer Erfahrung.

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion,  $V_{max}$  = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

Bei älteren Patienten mit hohem Operationsrisiko können weniger invasive, katheterbasierte Verfahren, wie die Transkatheter-Aortenklappenimplantation

(Transcatheter Aortic Valve Implantation - TAVI) oder eine perkutane Ballonvalvuloplastie, durchgeführt werden [1, 11, 44].

Der zeitliche Abstand von Kontrolluntersuchungen ist vom Schweregrad der AS abhängig zu machen. Die bei allen asymptomatischen Patienten angeratene jährliche Kontrolle sollte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung umfassen. Hierbei sollte insbesondere Wert auf die Erfassung erster Symptome gelegt werden, da symptomatische Patienten mit einer schweren AS anstatt weiterer Kontrolluntersuchungen einer chirurgischen Therapie zugeführt werden müssen (Tabelle 2). Echokardiografische Kontrollen sollten bei asymptomatischen Patienten mit einer schweren AS jährlich durchgeführt werden, bei asymptomatischen Patienten mit einer mittelgradigen AS alle 1-2 Jahre. Bei asymptomatischen Patienten mit einer leichten AS sind echokardiografische Kontrollen im Abstand von 3-5 Jahren ausreichend [7]. Die Modifikation Atherosklerose begünstigender Risikofaktoren wird sowohl bei asymptomatischen als auch bei symptomatischen Patienten empfohlen [1]. Eine zusätzliche Spiegelbestimmung des Brain Natriuretic Peptide (BNP) kann Hinweise zur Prognose des symptomfreien Überlebens und des postoperativen Verlaufs bei schwerer AS geben [1, 45].

## **1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

---

Der natürliche Verlauf der AS ist interindividuell sehr variabel [7], weswegen die Erforschung von nicht invasiven, kosteneffektiven und leicht anwendbaren Risikoprädiktoren von großer klinischer Bedeutung ist. Studien zeigten bereits, dass Veränderungen der kardialen autonomen Funktion bei Patienten mit AS vorliegen [46-48]. Trotz bekannter Assoziation mit klinischen Ereignissen wurde die prognostische Relevanz der kardialen autonomen Dysfunktion bislang nicht umfassend untersucht.

Eine verlässliche, nicht invasive Methode zur Bestimmung der kardialen autonomen Funktion ist die Analyse der Schlag-zu-Schlag Variabilität der Herzfrequenz über 24 Stunden. Heart Rate Turbulence (HRT) und Dezelerationskapazität des Herzens (Deceleration Capacity - DC) stellen hierbei quantitative, EKG-basierte Parameter zu unterschiedlichen Teilaspekten der autonomen Steuerung dar [49-53]. Diese lassen sich zur Risikobeurteilung kombinieren, wobei eine Koinzidenz von abnormaler HRT und DC als „schwere kardiale autonome Dysfunktion“ (Severe Autonomic Failure - SAF) definiert ist [54].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der SAF als Mortalitätsprädiktor und die Beurteilung ihrer Aussagekraft im Vergleich mit konventionellen klinischen Risikomarkern bei Patienten mit mittel- bis hochgradiger AS.

---

## 2 METHODEN

---

### 2.1 Studienpopulation und Nachverfolgung

---

Die vorliegende Studie ist eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie. Im Zeitraum September 2009 bis Februar 2012 wurden 323 konsekutive Patienten eingeschlossen, die sich zur Evaluation ihrer AS in der Abteilung Kardiologie und Kreislauferkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen vorstellten.

Einschlusskriterien waren eine KÖF  $\leq 1,5\text{cm}^2$  oder ein  $P_{\text{mean}} \geq 25\text{mmHg}$ . Diese beiden Parameter wurden entweder invasiv mittels Herzkatheteruntersuchung oder per Echokardiografie bestimmt. Des Weiteren musste ein Sinusrhythmus vorliegen, da dieser zur Berechnung der SAF notwendig ist.

Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn neben der AS ein zusätzliches hämodynamisch relevantes Klappenvitium vorlag. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms oder einer signifikanten Koronararterienstenose, die einer Revaskularisierung innerhalb der letzten 4 Wochen bedurfte.

Relevante klinische Daten, wie Begleiterkrankungen und Laborparameter, wurden anamnestisch erhoben oder der Krankenakte entnommen. Die klinische Beurteilung der Patienten erfolgte durch erfahrene Kardiologen. Patienten wurden als asymptomatisch eingestuft, wenn in der Anamnese keine Belastungsdyspnoe, Angina pectoris, Schwindel oder Synkopen vorlagen [1, 7]. Therapeutische Optionen wurden für jeden Patienten im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz von Kardiologen und Herz-Thorax-Chirurgen diskutiert. Die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen und den Zeitpunkt einer eventuell notwendigen chirurgischen Intervention wurde auf

Grundlage der aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology und der American Heart Association getroffen [1, 7].

Die Patienten wurden im Median 314 Tage nachverfolgt mit einem Interquartilsabstand (Interquartile Range - IQR) von 115 bis 730 Tagen. Die Nachverfolgung wurde per Telefonbefragung mit dem Patienten selbst, mit den Angehörigen des Patienten, mit dem Hausarzt oder dem behandelnden Kardiologen durchgeführt. Bei weiteren stationären Krankenhausaufenthalten außerhalb des Universitätsklinikums Tübingen wurden Auszüge aus der Krankenakte der behandelnden Krankenhäuser angefordert.

Verstarb ein Patient während des Nachverfolgungszeitraums, wurde die Ursache des Todes anhand von Krankenhaus- und Obduktionsunterlagen nachgeprüft. Durch Befragung des Hausarztes oder Personen, die bei einem Tod außerhalb des Krankenhauses anwesend waren, wurden weitere Informationen eingeholt. Ein unabhängiges Komitee von Kardiologen urteilte schließlich über die Art und Ursache des Todes. Es fand eine Einteilung in kardial bedingte und nicht kardial bedingte Todesfälle statt.

Eine Genehmigung der örtlichen Ethikkommission für die Studie lag vor (Pr. Nr. 402/2009BO2). Jeder Patient erteilte schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme.

## **2.2 Bestimmung der kardialen autonomen Funktion**

---

Zur Bestimmung der kardialen autonomen Funktionsparameter wurde bei jedem Patienten ein Langzeit-EKG (Cardio CM 3000, Getemed, Teltow, Germany) durchgeführt. Alle Aufzeichnungen wurden manuell mittels eines handelsüblichen Standardprogramms (CardioDay, Getemed, Teltow, Germany) artefaktbereinigt und aufgearbeitet. Hierbei wurden die einzelnen QRS-

Komplexe anhand ihrer Morphologie entweder als Normalschlag, ventrikuläre Extrasystole (VES) oder Artefakt klassifiziert. Die Berechnung von HRT und DC erfolgte durch die Analyse der individuellen Länge der Schlag-zu-Schlag-(RR-) Intervalle im sequenziellen Zusammenhang mit der Schlagklassifikation.

## **2.2.1 Heart Rate Turbulence (HRT)**

### **Physiologie**

Der Begriff HRT bezeichnet die reflektorische Komponente der autonomen Funktion in Form einer physiologischen Kurzzeitschwingung der Herzfrequenz nach spontan einfallenden VES [49, 52]. Sie ist eine biphasische Reaktion und ist aus einer initialen Beschleunigung der Herzfrequenz gefolgt von einer Herzfrequenzentschleunigung aufgebaut [50-52].

Der erste Teil der biphasischen Reaktion, respektive die initiale Herzfrequenzbeschleunigung, wird durch den Turbulence Onset (TO) quantifiziert. VES führen durch das reduzierte Schlagvolumen und die kompensatorische Pause zu einem geringen, vorübergehenden Abfall des arteriellen Blutdrucks. Die Folge ist eine Erregung der Barorezeptoren der Karotiden und des Aortenbogens, wodurch es via Baroreflex zu einem abrupten Abfall des Vagotonus kommt. Dies ist die Ursache für eine unmittelbare Verkürzung des ersten postextrasystolischen RR-Intervalls (Beschleunigung der Herzfrequenz) [50-52]. Der zweite Teil der biphasischen Reaktion, respektive die Herzfrequenzentschleunigung, wird durch den Turbulence Slope (TS) quantifiziert. Mit einer deutlich längeren Latenzzeit von einigen Sekunden reagiert auch das sympathische System via Baroreflex auf den VES-induzierten Blutdruckabfall mit einer Aktivierung („sympathetic burst“). Nach einer Erhöhung des arteriellen Gefäßwiderstands und damit des arteriellen Blutdrucks führen die Barorezeptoren als Teil des Regelkreises zu einer Erholung des Vagotonus und zu einer Verlängerung der RR-Intervalle (Entschleunigung der Herzfrequenz) [50-52].

## Tachogramm

Die HRT lässt sich mit einem sogenannten lokalen Tachogramm visualisieren, das RR-Intervalle vor und nach der spontan einfallenden VES enthält [52]. Für ein zuverlässiges VES-Tachogramm ist eine ausreichende Anzahl von VES (z.B. >5) notwendig. Eine Studie mit nur sehr kurzen EKG Aufzeichnungen zeigte Ergebnisse, die in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sind [55].

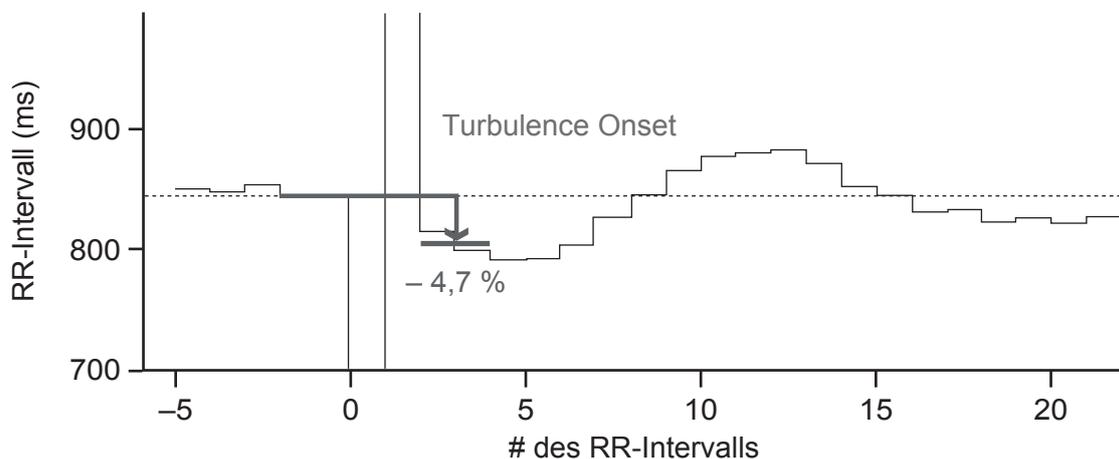
## Turbulence Onset (TO)

Der numerische Parameter TO, der ein Maß für die initiale Beschleunigung der Herzfrequenz ist, wird wie folgt definiert:

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})} \times 100$$

wobei  $RR_{-1}$  und  $RR_{-2}$  die letzten beiden Normalintervalle vor der VES und  $RR_1$  und  $RR_2$  die ersten beiden Normalintervalle nach der kompensatorischen Pause sind (Abbildung 1). Nachdem der TO zunächst für jede einzelne VES berechnet wird, werden die Einzelwerte gemittelt [52].

Ein Wert von  $TO < 0\%$  gilt als normal [49, 51].

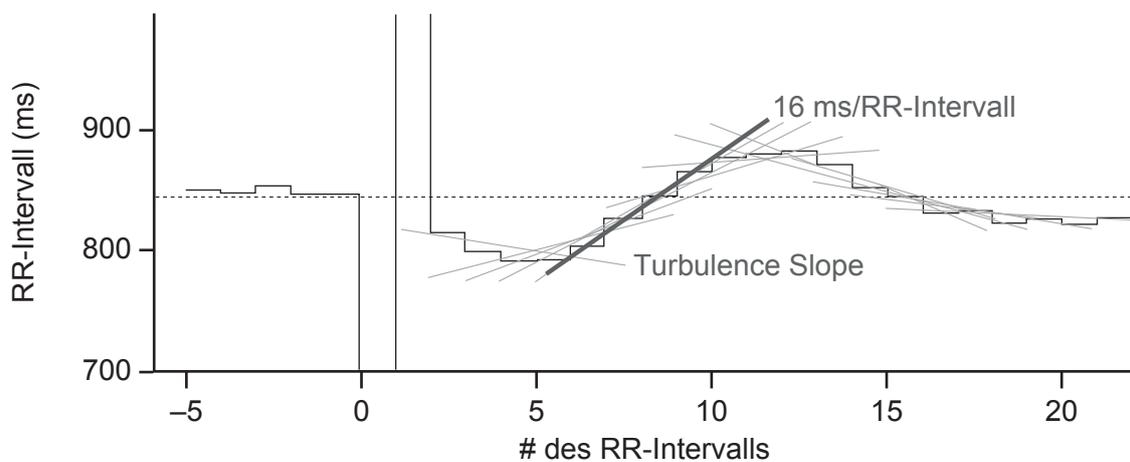


**Abb. 1: Berechnung des Turbulence Onset (TO).** Die Längen der Schlag-zu-Schlag-(RR-)Intervalle sind gegen ihre Position vor und nach der ventrikulären Extrasystole dargestellt. Ein Wert von  $TO < 0\%$  gilt als normal (modifiziert nach [52]).

## Turbulence Slope (TS)

Der numerische Parameter TS, der gleichbedeutend der Entschleunigung der Herzfrequenz ist, wird wie folgt definiert:

Der TS ist äquivalent der Steigung der steilsten möglichen Regressionsgeraden über 5 aufeinanderfolgende Normalintervalle, die innerhalb der ersten 15 RR-Intervalle nach der VES gebildet werden können (Abbildung 2). TS wird am gemittelten Tachogramm berechnet und in ms/RR-Intervall angegeben [52]. Ein Wert von  $TS \geq 2,5 \text{ms/RR-Intervall}$  gilt als normal [49, 51].



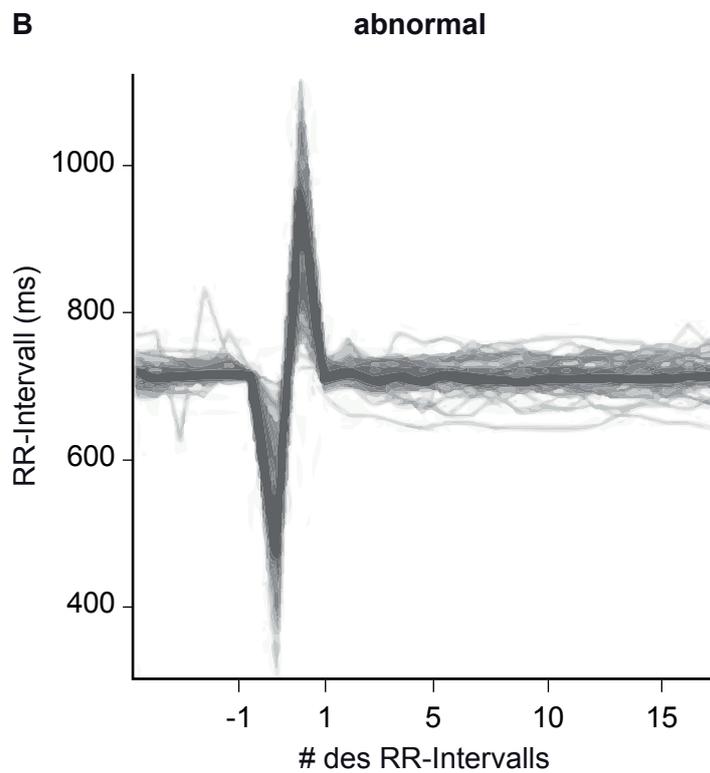
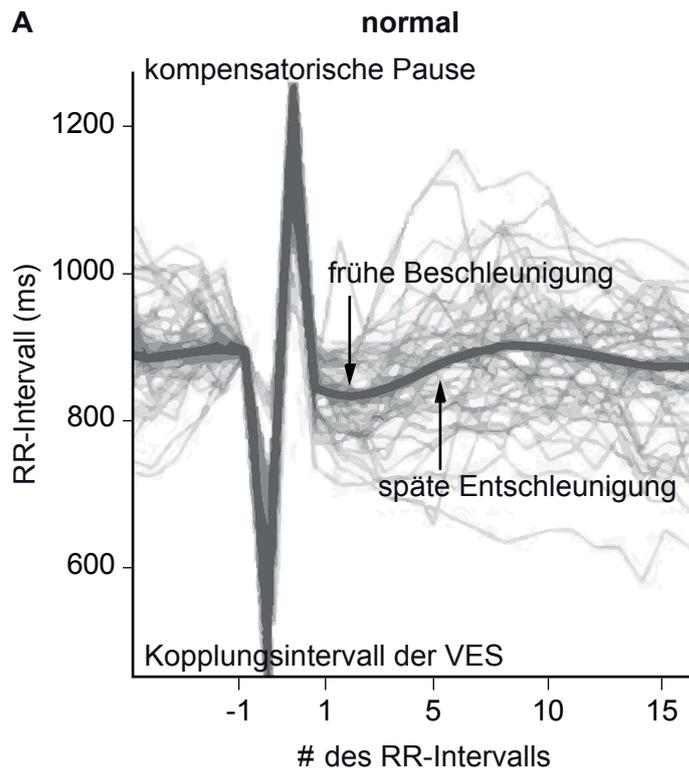
**Abb. 2: Berechnung des Turbulence Slope (TS).** Die Längen der Schlag-zu-Schlag- (RR-) Intervalle sind gegen ihre Position vor und nach der ventrikulären Extrasystole dargestellt. Ein Wert von  $TS \geq 2,5 \text{ms/RR-Intervall}$  gilt als normal (modifiziert nach [52]).

## Normwerte und Pathophysiologie

Eine physiologische HRT setzt somit eine intakte Interaktion des vagalen und sympathischen Nervensystems voraus und ist definiert als  $TO < 0\%$  und  $TS \geq 2,5 \text{ms/RR-Intervall}$ . Wenn ein Patient keine VES zur Berechnung des TO und des TS aufweist, wird die HRT ebenfalls als normal eingestuft [50, 56].

Ist die Aktivität eines der beiden Systeme oder deren Zusammenspiel gestört, flacht die Reaktion der Herzfrequenz auf eine VES ab oder fehlt völlig. Dies entspricht einer abnormalen HRT (Abbildung 3).

Ein Beispiel hierfür sind Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt, bei denen die biphasische HRT-Reaktion abgeschwächt oder nicht vorhanden sein kann [49, 51, 56, 57].



**Abb. 3: Lokales Tachogramm mit normaler Heart Rate Turbulence-(HRT-) Reaktion (A) und abnormaler HRT-Reaktion (B). Die HRT ist eine biphasische**

Reaktion nach spontan einfallenden ventrikulären Extrasystolen (VES) und ist aus einer initialen Beschleunigung der Herzfrequenz gefolgt von einer Herzfrequenzentschleunigung aufgebaut. Die Längen der Schlag-zu-Schlag-(RR-) Intervalle sind gegen ihre Position vor und nach der VES dargestellt. Die dünnen Einzelkurven entsprechen Reaktionen auf einzelne VES, die dicken Kurven zeigen das gemittelte Tachogramm. Im Vergleich zur normalen HRT-Reaktion ist die abnormale HRT-Reaktion abgeschwächt (modifiziert nach [51, 52]).

## **2.2.2 Dezelerationskapazität des Herzens (DC)**

### **Physiologie**

Die Variabilität der Herzfrequenz ist Ausdruck einer autonomen Veränderung der Entladungsfrequenz des Sinusknotens durch die zwei Gegenspieler des autonomen Nervensystems, den Sympathikus und den Parasympathikus [52]. Experimentelle und klinische Studien zeigten, dass das pathophysiologische Korrelat für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko der Verlust der parasympathischen Aktivität ist [58-63]. Bisher übliche Maße, wie z.B. die Standardabweichung aller RR-Intervalle, können jedoch nicht zwischen Einflüssen des Sympathikus und des Parasympathikus unterscheiden. Da der Parasympathikus hauptsächlich an einer Verlangsamung der Herzfrequenz beteiligt ist, ist eine spezifische Quantifizierung von Dezelerationsprozessen notwendig. Die DC, als ein Maß der Herzfrequenzvariabilität, erlaubt somit eine genauere Aussage über die Qualität der vagalen autonomen Aktivität in Bezug auf vaskuläre, respiratorische und humorale Regulationsprozesse.

Zusammenfassend stellt die DC also die tonischen Komponente der autonomen Funktion dar [52, 53].

### **Phase-Rectified-Signal-Averaging (PRSA)**

Zur Berechnung der DC wird ein mathematischer Algorithmus eingesetzt, das sogenannte Phase-Rectified-Signal-Averaging (PRSA), durch das aus einer Zeitserie von RR-Intervallen (ca. 100 000 Messintervalle über 24 Stunden) ein neues kürzeres Signal (z.B. 60 Werte) gebildet wird [64].

Die PRSA-Transformation erfolgt nach mehreren methodischen Schritten [52, 53] (Abbildung 4):

1. Definition der Ankerpunkte: RR-Intervall-Verlängerung

RR-Intervalle, die länger als ihr Vorintervall sind, werden als Ankerpunkte definiert, da zu diesen Zeitpunkten Dezelerationen der Herzfrequenz vorliegen. Während eines Langzeit-EKG werden durch diesen Prozess etwa die Hälfte aller RR-Intervalle zu Ankerpunkten.

2. Definition von Segmenten: RR-Intervall-Ketten

Um die Ankerpunkte werden genau definierte Segmente gebildet, die RR-Intervall-Ketten. Die Segmente dürfen sich dabei überlappen.

3. Phasen-Gleichrichtung

Die Phasen-Gleichrichtung erfolgt durch Ausrichtung der Segmente an ihren Ankern.

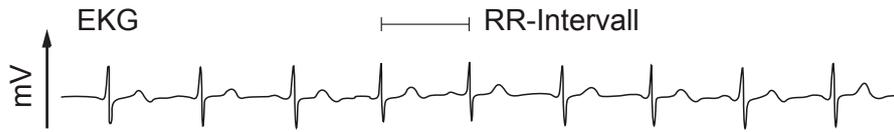
4. Signalmittelung

Nach Mittelung der Segmente erfolgt die Darstellung der Mittelungskurve, das sogenannte PRSA-Signal.

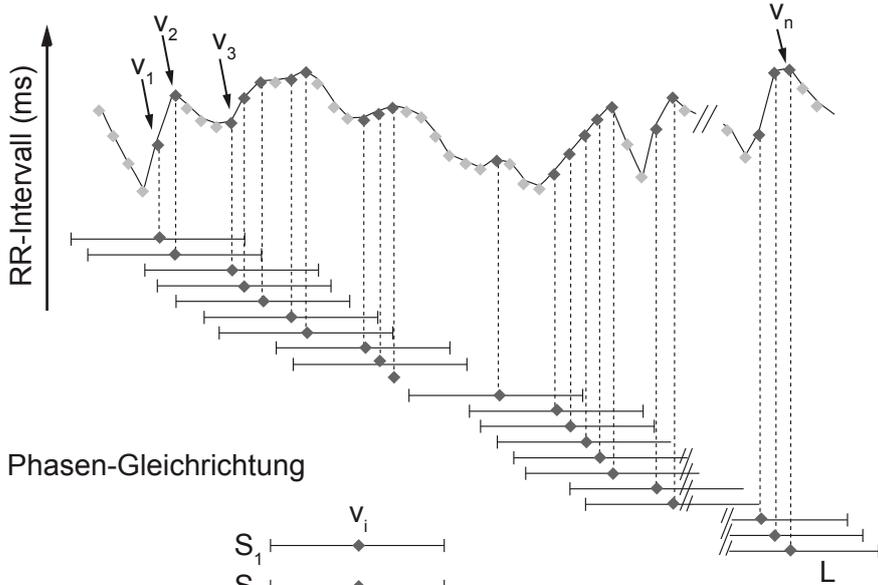
5. Quantifizierung

Die Quantifizierung des PRSA-Signals erfolgt mittels eines Haar-Wavelets, wobei die Wavelet-Amplitude der DC entspricht.

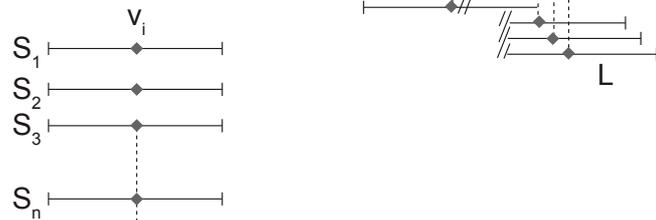
1. Definition des Ankerpunktes: RR-Intervall-Verlängerung



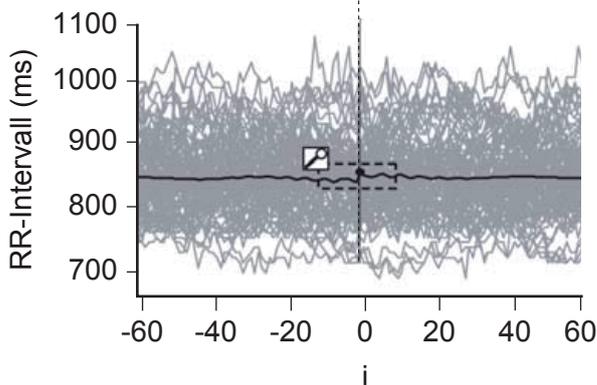
2. Definition der Segmente: RR-Intervall-Ketten



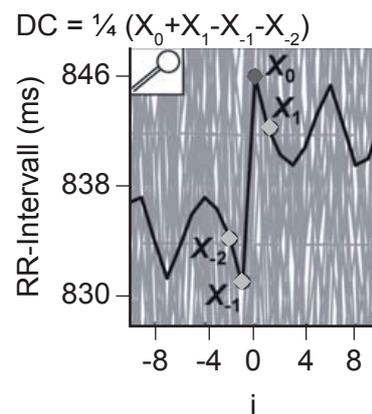
3. Phasen-Gleichrichtung



4. Signalmittelung



5. Quantifizierung



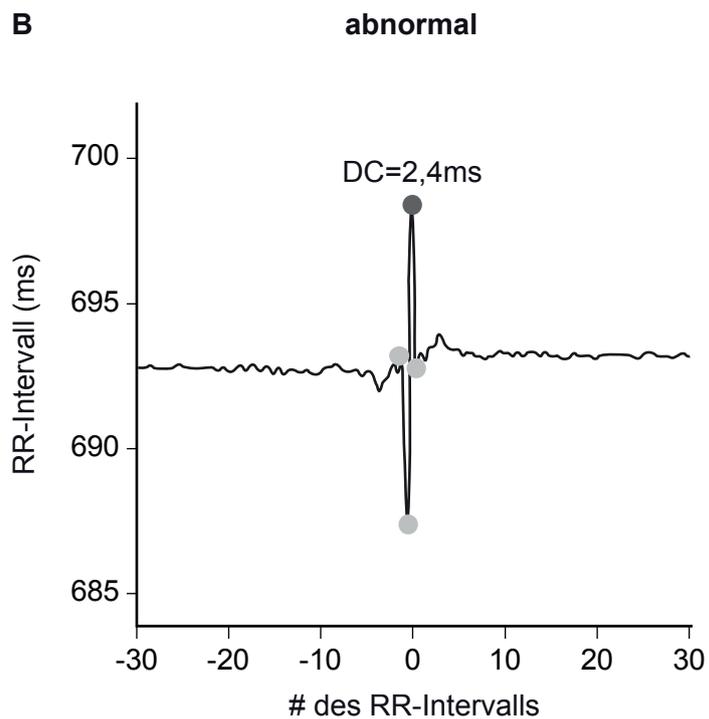
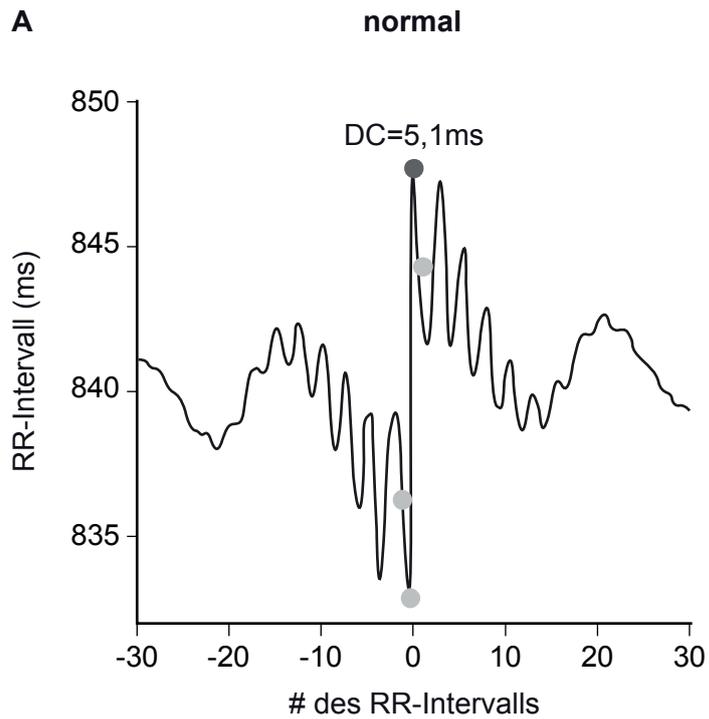
**Abb. 4: Phase-Rectified-Signal-Averaging-(PRSA-)Transformation einer Schlag-zu-Schlag-(RR-)Intervall-Zeitreihe über 24 Stunden bei einem Postinfarkt-patienten. Die PRSA-Transformation erfolgt nach den genannten methodischen**

Schritten. Die normale Dezelerationskapazität des Herzens (DC) entspricht einem Wert von  $>4,5\text{ms}$  (modifiziert nach [52, 53]).

### **Normwerte und Pathophysiologie**

Die DC ist also ein sensibles, integrales Maß für die Amplitude sämtlicher an Dezelerationen beteiligten Schwingungen der Herzfrequenz über einen Zeitraum von 24 Stunden. Die normale DC entspricht einem Wert von  $>4,5\text{ms}$  [52, 53].

Bei Patienten mit einer Störung der parasympathischen Aktivität sind die Schwingungen im PRSA-Signal niederamplitudiger oder fehlen völlig [52]. Die DC liegt bei einem Wert von  $\leq 4,5\text{ms}$  [53] (Abbildung 5).



**Abb. 5: Normales Phase-Rectified-Signal-Averaging-(PRSA-)Signal (A) und abnormales PRSA-Signal (B) zweier Postinfarktpatienten.** Das normale PRSA-Signal enthält zwei Schwingungen unterschiedlicher Wellenlänge (etwa 5 bzw. 40 Schlag-zu-Schlag-(RR-) Intervalle), die überlagert sind. Im Zentrum des PRSA-Signals

sind beide Schwingungen in Phase. Beim abnormalen PRSA-Signal sind die Amplituden der zwei Schwingungen deutlich niedriger (modifiziert nach [52, 53]).

### 2.2.3 Schwere kardiale autonome Dysfunktion (SAF)

Die SAF definiert sich aus der Kombination von abnormaler HRT und abnormaler DC [52, 54] (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Heart Rate Turbulence, Dezelerationskapazität des Herzens und schwere kardiale autonome Dysfunktion** (modifiziert nach [52]).

	Einheit	abnormal, wenn
HRT-Onset	%	$\geq 0$
HRT-Slope	ms/RR-Intervall	$< 2,5$
DC	ms	$\leq 4,5$
SAF	ja/nein	HRT-Onset, HRT-Slope und DC abnormal

DC = Dezelerationskapazität des Herzens, HRT = Heart Rate Turbulence, SAF = schwere kardiale autonome Dysfunktion

## 2.3 Bestimmung der konventionellen Risikoprädiktoren

### 2.3.1 Hämodynamische Parameter

Bei allen Patienten wurden die folgenden hämodynamischen Parameter bestimmt:  $P_{\text{mean}}$ ,  $P_{\text{max}}$ ,  $V_{\text{max}}$ , KÖF und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF).

Bei 205 Patienten wurden diese Parameter invasiv mittels einer Rechts-/Linksherzkatheteruntersuchung erhoben. Hierbei wurde die LVEF per Flächen-

Längen-Methode [65] ermittelt und die KÖF per Gorlin-Formel [66] errechnet. Bei 118 Patienten wurde keine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die hämodynamischen Parameter wurden hier mittels Echokardiografie (iE33, Philips Medical Systems und Vivid E9, General Electrics) erhoben. Die LVEF wurde aus dem 2- und 4-Kammerblick anhand der modifizierten Methode nach Simpson [67] ermittelt. Die KÖF wurde durch die Kontinuitätsgleichung [23] unter Verwendung des Geschwindigkeit-Zeit-Integrals über dem aortalen und linksventrikulären Ausflusstrakt errechnet.

Eine schwere AS lag bei einer KÖF  $<1,0\text{cm}^2$ , bei einem  $P_{\text{mean}} >40\text{mmHg}$  oder einer  $V_{\text{max}} >4,0\text{m/s}$  vor [7]. Eine LVEF  $\geq 50\%$  wurde als normwertig definiert [1, 7].

### **2.3.2 Laborparameter**

Die Spiegelbestimmung des BNP erfolgte mittels Immunoassay (ADVIA Centaur<sup>®</sup> BNP Assay, Siemens Healthcare Diagnostics). Bei den zuletzt in die Studie eingeschlossenen 38 Patienten wurde N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide (Nt-proBNP) anstelle von BNP bestimmt (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics). Grund hierfür war eine Abänderung der Standards des Krankenhauslabors.

Die kategorielle Trennung erfolgte für BNP bei  $550\text{pg/ml}$  [68] und für Nt-proBNP bei  $677\text{pg/ml}$  [45]. Patienten mit einem BNP  $\geq 550\text{pg/ml}$  oder einem Nt-proBNP  $\geq 677\text{pg/ml}$  wurden als BNP positiv klassifiziert.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde durch die Modification of Diet in Renal Disease-(MDRD-)Formel berechnet [69]. Eine abnorme Nierenfunktion wurde bei einer GFR  $<60\text{ml/min/1,72m}^2$  festgelegt.

## 2.4 Studienendpunkte

---

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität innerhalb der ersten zwei Jahre des Nachverfolgungszeitraums. Der sekundäre Studienendpunkt setzte sich aus kardial bedingten Todesfällen und aus Krankenhaus-einweisungen aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz zusammen. Auch der sekundäre Endpunkt bezog sich auf die ersten zwei Jahre der Nachverfolgung.

## 2.5 Statistische Analyse

---

Die kontinuierlichen Variablen wurden durch den Median und den Interquartilsabstand dargestellt und mittels Mann-Whitney-U-Test [70] miteinander verglichen. Kategorische Daten wurden in Prozent angegeben und mit dem Chi-Quadrat-Test [71] analysiert. Mortalitätsraten wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode [72] errechnet und durch den Log-Rang-Test [73] gegenübergestellt. Für die Analyse der präinterventionellen Ergebnisse wurden die Patienten, die einen AKE oder eine TAVI erhielten, bis zum Zeitpunkt der Intervention eingeschlossen. Zum Interventionszeitpunkt wurden sie dann zensuriert. Das proportionale Hazardmodell nach Cox [74] wurde für die multivariate Analyse verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden bei oben genannten Trennwerten dichotomisiert. Relative Risiken (RR) wurden mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) dargestellt. Der zweiseitige exakte Test nach Fisher [75] wurde zum Vergleich der Sensitivitäten (Verhältnis zwischen richtig Positiven und falsch Negativen) und der positiven prädiktiven Werte (Verhältnis zwischen richtig Positiven und falsch Positiven) in verschiedenen Hochrisikogruppen verwendet.

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Software Version 18.0 durchgeführt (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Testergebnisse wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn der p-Wert  $<0,05$  war.

---

## 3 ERGEBNISSE

---

### 3.1 Zusammensetzung der Studienpopulation

---

Während des Rekrutierungszeitraums stellten sich 510 konsekutive Patienten zur Evaluation ihrer AS vor, von denen 328 die Einschlusskriterien erfüllten. Bei 5 Patienten waren die Datensätze unvollständig und somit nicht auswertbar, sodass sich die Studienpopulation letztlich aus 323 Patienten zusammensetzte (Abbildung 6).

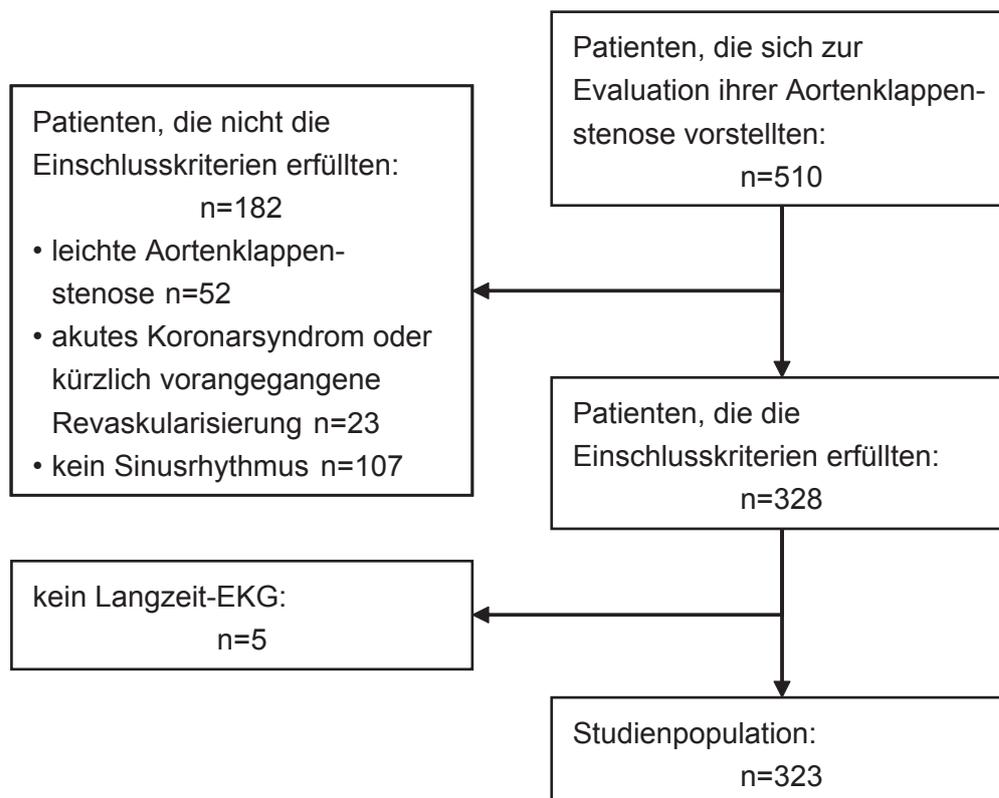


Abb. 6: Flussdiagramm der Patientenselektion.

## 3.2 Klinische Charakteristika der Studienpopulation

---

Die klinischen Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Das Alter der Patienten betrug 39-98 Jahre, im Median 78 Jahre (IQR 72-83). 151 der 323 eingeschlossenen Patienten waren Frauen (46,7%). Die KÖF lag im Median bei  $0,8\text{cm}^2$  (IQR 0,6-1,1), der  $P_{\text{mean}}$  bei 33mmHg (IQR 23-47) und die  $V_{\text{max}}$  bei 3,5m/s (IQR 2,8-4,1). Über zwei Drittel der Patienten (70,9%) wiesen eine schwere AS auf. 173 Patienten (53,6%) wurden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als symptomatisch klassifiziert. Die mediane LVEF betrug 59% (IQR 45-60) und bei über einem Viertel der Patienten (26,3%) wurde ein positives BNP festgestellt. Die Anzahl der SAF-positiven Patienten betrug 66 (20,4%). Außerdem wurde eine arterielle Hypertonie bei 75,9%, ein Diabetes mellitus bei 32,2%, eine KHK bei 57,9% und eine Niereninsuffizienz bei 38,1% der Patienten erfasst.

Von den 323 Patienten erhielten 161 Patienten (49,8%) eine chirurgische oder katheterbasierte Intervention (AKE n=61, TAVI n=100). Diese wurde im Median 41 Tage (IQR 7-85) nach Studieneinschluss durchgeführt.

**Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Studienpopulation.**

	alle Patienten (n=323)	Überlebende (n=281)	nicht Überlebende (n=42)	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	78 (72-83)	78 (72-82)	81 (74-84)	0,055
<b>Frauen</b>	151 (46,7%)	129 (45,9%)	22 (52,4%)	0,433
<b>KÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	0,8 (0,6-1,1)	0,8 (0,6-1,1)	0,7 (0,7-1,0)	0,232
<b>P<sub>mean</sub> (mmHg)</b>	33 (23-47)	33 (23-47)	31 (18-44)	0,203
<b>V<sub>max</sub> (m/s)</b>	3,5 (2,8-4,1)	3,5 (2,9-4,1)	3,2 (2,6-4,2)	0,048 *
<b>schwere AS</b>	229 (70,9%)	197 (70,1%)	32 (76,2%)	0,418
<b>arterielle Hypertonie</b>	243 (75,9%)	212 (76,3%)	31 (73,8%)	0,729
<b>Diabetes mellitus</b>	104 (32,2%)	88 (31,3%)	16 (38,1%)	0,381
<b>KHK</b>	187 (57,9%)	159 (56,6%)	28 (66,7%)	0,217
<b>Niereninsuffizienz<sup>1</sup></b>	123 (38,1%)	98 (34,9%)	25 (59,5%)	0,002 *
<b>Symptome</b>	173 (53,6%)	142 (50,5%)	31 (73,8%)	0,005 *
<b>LVEF (%)</b>	59 (45-60)	60 (45-60)	50 (40-60)	0,001 *
<b>BNP positiv<sup>2</sup></b>	85 (26,3%)	64 (22,8%)	21 (50,0%)	<0,001 *
<b>SAF positiv</b>	66 (20,4%)	44 (15,7%)	22 (52,4%)	<0,001 *
<b>AKE/TAVI</b>	161 (49,8%)	150 (53,4%)	11 (26,2%)	0,001 *

<sup>1</sup> glomeruläre Filtrationsrate <60ml/min/1,72m<sup>2</sup>

<sup>2</sup> BNP ≥550ng/ml oder Nt-proBNP ≥677pg/ml

\* statistisch signifikant

AKE = Aortenklappenersatz, AS = Aortenklappenstenose, BNP = Brain Natriuretic Peptide,  
 KHK = koronare Herzkrankheit, KÖF = Klappenöffnungsfläche, LVEF = linksventrikuläre  
 Ejektionsfraktion, P<sub>mean</sub> = mittlerer transvalvulärer Druckgradient, SAF = schwere kardiale autonome  
 Dysfunktion, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation, V<sub>max</sub> = maximale transvalvuläre  
 Flussgeschwindigkeit

### **3.3 Assoziation der schweren kardialen autonomen Dysfunktion mit den Studienendpunkten**

---

Innerhalb der ersten zwei Jahre des Nachverfolgungszeitraums trat bei 42 (13,0%) der 323 eingeschlossenen Patienten der primäre und bei 70 (21,7%) der sekundäre Endpunkt ein. Bei den 66 SAF-positiven Patienten lag die Gesamtmortalität bei 33,3% und bei den 257 SAF-negativen Patienten bei 7,8%, womit die SAF hoch signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert war ( $p < 0,001$ ).

Bei 28 SAF-positiven Patienten und 42 SAF-negativen Patienten trat der kombinierte sekundäre Endpunkt aus kardial bedingten Todesfällen und aus Krankenhauseinweisungen aufgrund dekompenzierter Herzinsuffizienz ein. Somit war die SAF auch hoch signifikant mit dem sekundären Endpunkt assoziiert ( $p < 0,001$ ).

Von den insgesamt 42 verstorbenen Patienten war bei 30 Patienten (71,4%) die Todesursache kardial bedingt (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Studienendpunkte innerhalb der ersten zwei Jahre des Nachverfolgungszeitraums.**

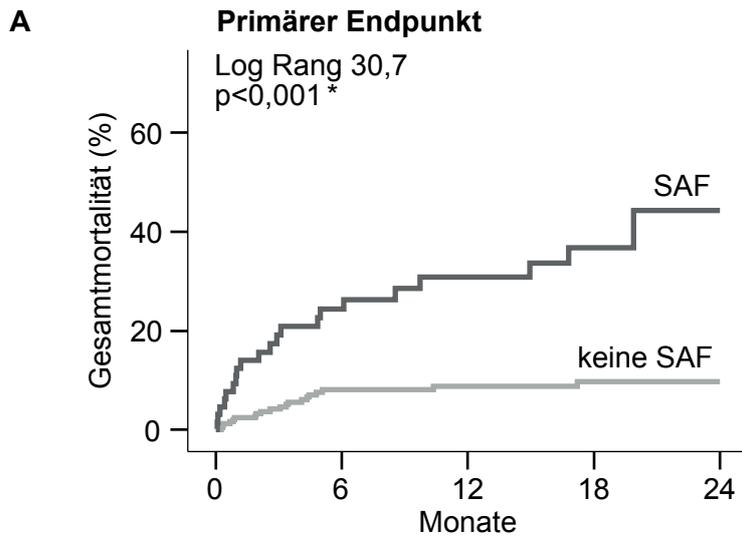
	<b>alle Patienten (n=323)</b>	<b>SAF-negative Patienten (n=257)</b>	<b>SAF-positive Patienten (n=66)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>primärer Endpunkt</b>				
alle Todesfälle	42 (13,0%)	20 (7,8%)	22 (33,3%)	<0,001 *
<b>sekundärer Endpunkt</b>				
kardial bedingte Todesfälle und Krankenhaus-einweisungen aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz	70 (21,7%)	42 (16,3%)	28 (42,4%)	<0,001 *
kardial bedingte Todesfälle	30 (9,3%)	14 (5,4%)	16 (24,2%)	<0,001 *

\* statistisch signifikant

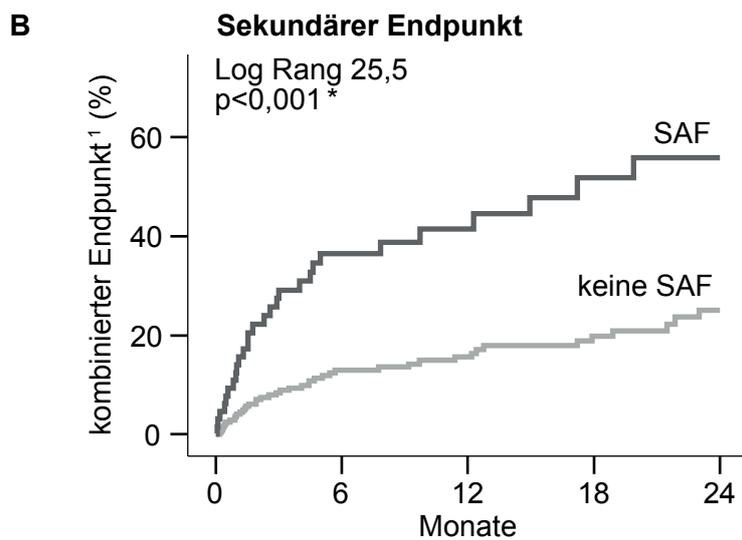
SAF = schwere kardiale autonome Dysfunktion

Die 66 SAF-positiven Patienten (20,4%) hatten ein Risiko von 44,2% innerhalb der ersten 2 Jahre der Nachverfolgung zu versterben, verglichen mit 9,7% bei den 257 SAF-negativen Patienten (79,6%). Der Log-Rang-Test ergab einen p-Wert von <0,001.

Das Risiko für den Eintritt des sekundären Endpunkts innerhalb der ersten zwei Jahre der Nachverfolgung lag bei 55,8% für die SAF-positiven Patienten und bei 25,1% für die SAF-negativen Patienten. Hier erbrachte der Log-Rang-Test ebenfalls einen p-Wert von <0,001 (Abbildung 7).



SAF	66	39	27	19	11
keine SAF	257	166	125	95	72



SAF	66	30	19	12	7
keine SAF	257	154	113	80	54

**Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurven des primären (A) und sekundären (B) Endpunkts stratifiziert nach dem Vorhandensein von schwerer kardialer autonomer Dysfunktion (SAF).** Unter den Grafiken sind jeweils die Anzahl der Patienten in der SAF-positiven bzw. SAF-negativen Gruppe zum Zeitpunkt 0, 6, 12, 18 und 24 Monate aufgeführt.

<sup>1</sup> kombinierter Endpunkt aus kardial bedingten Todesfällen und Krankenhauseinweisungen aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz

\* statistisch signifikant

### **3.4 Vergleich der prädiktiven Wertigkeit der schweren kardialen autonomen Dysfunktion mit konventionellen Risikoprädiktoren**

---

Bei der univariaten Analyse der SAF und weiteren etablierten klinischen Risikoprädiktoren und Kovariaten zeigte die SAF das höchste relative Risiko (RR 4,7; KI 2,6-8,6;  $p < 0,001$ ).

Die Unabhängigkeit der SAF zur Vorhersage der Gesamtmortalität wurde gegenüber den in der univariaten Analyse signifikanten Risikoprädiktoren mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse getestet. Die SAF zeigte auch hierbei das höchste RR (RR 3,2; KI 1,7-6,1;  $p < 0,001$ ). Die einzige weitere unabhängige Variable war mit einem p-Wert von 0,045 ein erhöhtes BNP (RR 2,0; KI 1,0-4,1; Tabelle 6).

**Tabelle 6: Univariate und multivariate Regressionsanalyse zur 2-Jahres-Mortalitätsvorhersage.**

Variable	univariate Analyse		multivariate Analyse	
	relatives Risiko (95% KI)	p-Wert	relatives Risiko (95% KI)	p-Wert
<b>Alter</b>	1,0 (1,0-1,1)	0,029 *	1,0 (1,0-1,1)	0,399
<b>V<sub>max</sub></b>	0,7 (0,5-1,0)	0,062		
<b>schwere AS</b>	1,6 (0,8-3,3)	0,178		
<b>arterielle Hypertonie</b>	0,9 (0,5-1,9)	0,839		
<b>Diabetes mellitus</b>	1,3 (0,7-2,5)	0,359		
<b>KHK</b>	1,6 (0,8-3,0)	0,160		
<b>Niereninsuffizienz<sup>1</sup></b>	2,4 (1,3-4,5)	0,005 *	1,4 (0,7-2,8)	0,276
<b>Symptome</b>	3,0 (1,5-6,1)	0,002 *	1,9 (0,9-4,0)	0,083
<b>LVEF &lt;50%</b>	2,0 (1,1-3,6)	0,027 *	1,1 (0,5-2,1)	0,857
<b>BNP positiv<sup>2</sup></b>	3,6 (2,0-6,7)	<0,001 *	2,0 (1,0-4,1)	0,045 *
<b>SAF positiv</b>	4,7 (2,6-8,6)	<0,001 *	3,2 (1,7-6,1)	<0,001 *

1 glomeruläre Filtrationsrate <60ml/min/1,72m<sup>2</sup>

2 BNP ≥550ng/ml oder Nt-proBNP ≥677pg/ml

\* statistisch signifikant

AS = Aortenklappenstenose, BNP = Brain Natriuretic Peptide, KHK = koronare Herzkrankheit, KI = Konfidenzintervall, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SAF = schwere kardiale autonome Dysfunktion, V<sub>max</sub> = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

Aufgrund der Ergebnisse der multivariaten Analyse wurden die Hochrisikogruppen, SAF-positive und BNP-positive Patienten, miteinander kombiniert. Hierdurch konnte eine signifikante Erhöhung der Sensitivität von 52,4% (SAF positiv) und 50,0% (BNP positiv) auf 78,6% (SAF oder BNP positiv) erreicht werden (p=0,021 und p=0,012). Die positiven prädiktiven Werte wurden dadurch nicht relevant beeinflusst (p=0,317 und p=0,873; Tabelle 7).

**Tabelle 7: Anzahl der Patienten und Todesfälle, Sensitivitäten und positive prädiktive Werte zur 2-Jahres-Mortalitätsvorhersage in Hochrisikogruppen.**

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Todesfälle	Sensitivität	positiver prädiktiver Wert
<b>SAF positiv</b>	66	22	52,4%	0,333
<b>BNP positiv <sup>1</sup></b>	85	21	50,0%	0,247
<b>SAF oder BNP positiv</b>	126	33	78,6%	0,262
<b>p-Wert</b> Vergleich SAF positiv versus SAF oder BNP positiv			0,021*	0,317
<b>p-Wert</b> Vergleich BNP positiv versus SAF oder BNP positiv			0,012*	0,873

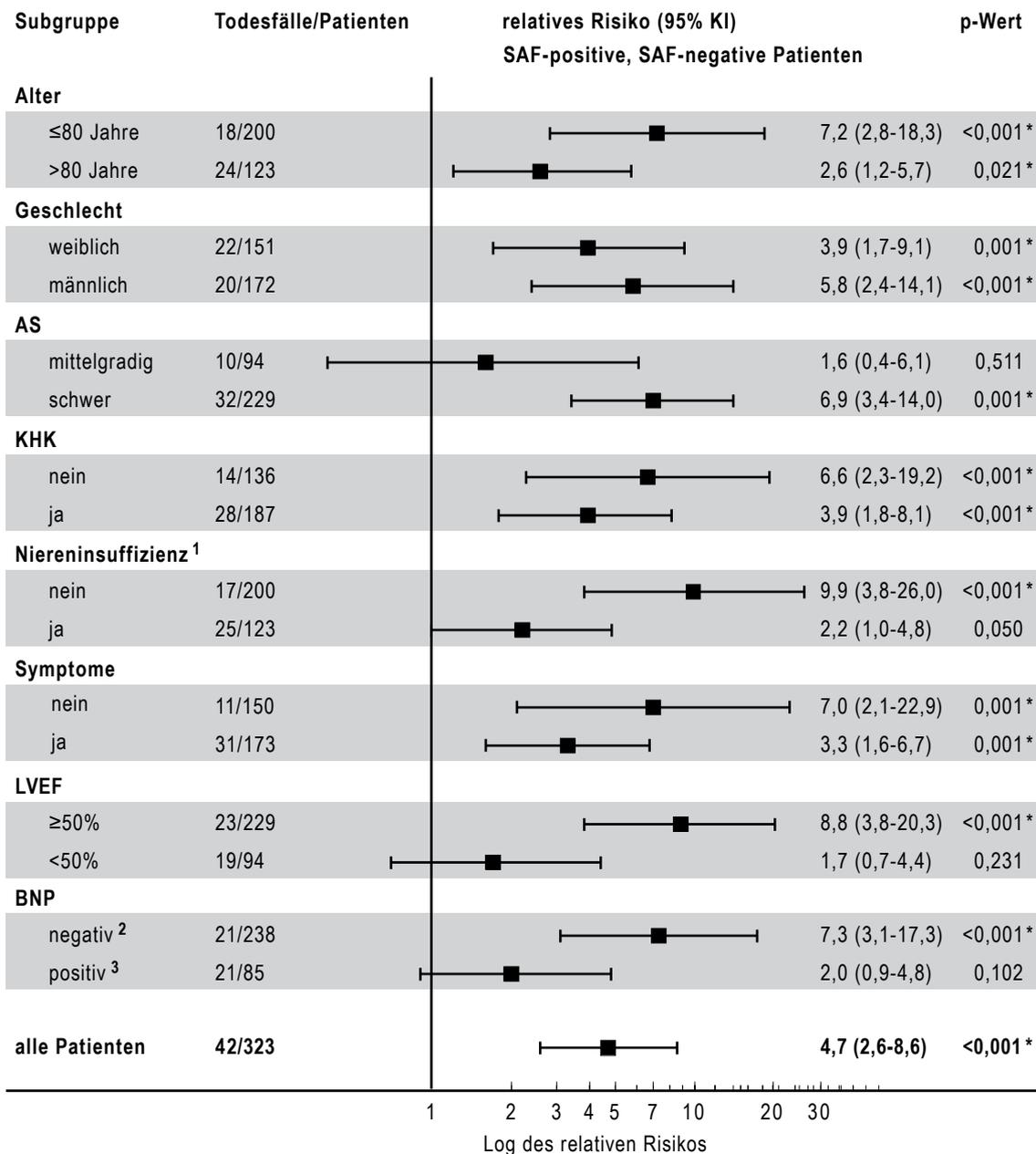
<sup>1</sup> BNP  $\geq 550$ ng/ml oder Nt-proBNP  $\geq 677$  pg/ml

\* statistisch signifikant

BNP = Brain Natriuretic Peptide, SAF = schwere kardiale autonome Dysfunktion

### 3.5 Subgruppenanalyse

Die Risikoprädiktion der SAF wurde in Subgruppen von Patienten analysiert. Die SAF war insbesondere bei den BNP-negativen Patienten ( $p < 0,001$ ) und bei Patienten mit erhaltener LVEF ( $p < 0,001$ ) ein starker Mortalitätsprädiktor. Zudem war die Vorhersagekraft der SAF in den Subgruppen der asymptomatischen Patienten ( $p = 0,001$ ), der Patienten ohne Niereninsuffizienz ( $p < 0,001$ ) und der Patienten  $\leq 80$  Jahre ( $p < 0,001$ ) statistisch signifikant (Abbildung 8).



**Abb. 8: Risikoprädiktion der schweren kardialen autonomen Dysfunktion (SAF) in Bezug auf die Gesamtmortalität in Subgruppen von Patienten.**

<sup>1</sup> glomeruläre Filtrationsrate <60ml/min/1,72m<sup>2</sup>

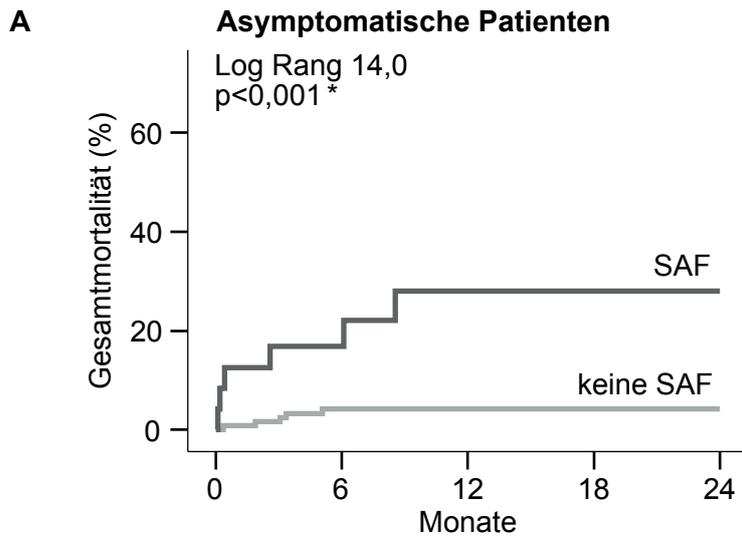
<sup>2</sup> BNP <550ng/ml oder Nt-proBNP <677pg/ml

<sup>3</sup> BNP ≥550ng/ml oder Nt-proBNP ≥677pg/ml

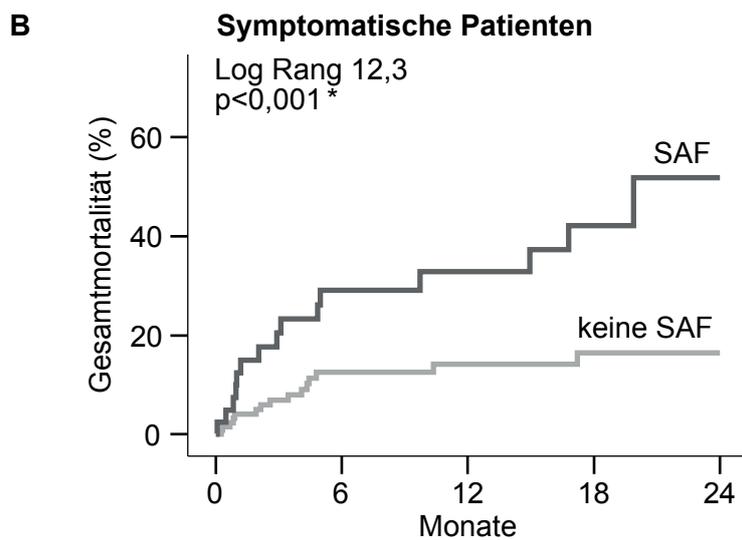
\* statistisch signifikant

AS = Aortenklappenstenose, BNP = Brain Natriuretic Peptide, KHK = koronare Herzkrankheit,  
KI = Konfidenzintervall, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SAF = schwere kardiale autonome  
Dysfunktion

In der Subgruppe der asymptomatischen Patienten war die SAF ein starker Mortalitätsprädiktor mit einer 2-Jahres-Ereignisrate von 28,1% bei den SAF-positiven Patienten und 4,3% bei den SAF-negativen Patienten ( $p < 0,001$ ). Bei den symptomatischen Patienten lag die 2-Jahres-Ereignisrate bei 51,8% für die SAF-positiven Patienten und bei 16,5% für die SAF-negativen Patienten ( $p < 0,001$ ), womit die SAF auch hier ein signifikanter Mortalitätsprädiktor war (Abbildung 9).



SAF	25	16	11	7	3
keine SAF	125	96	77	59	40



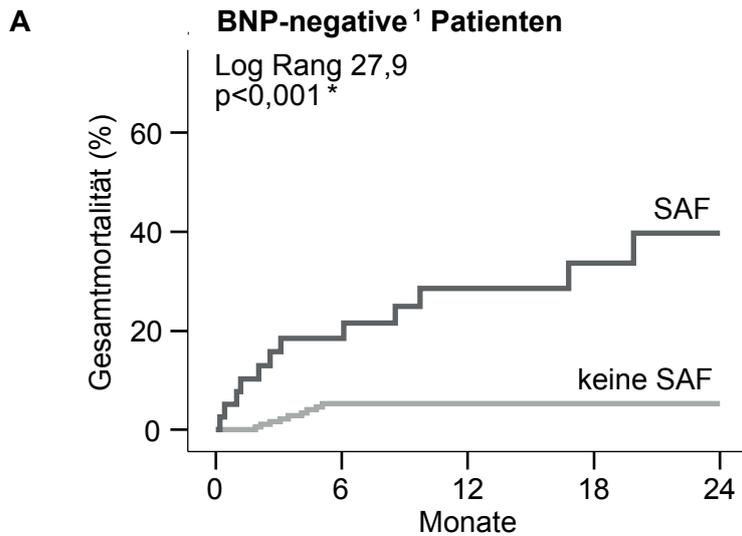
SAF	41	23	16	12	8
keine SAF	132	70	48	36	32

**Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven der asymptomatischen (A) und symptomatischen (B) Patienten stratifiziert nach dem Vorhandensein von schwerer kardialer autonomer Dysfunktion (SAF).** Unter den Grafiken sind jeweils die Anzahl der Patienten in der SAF-positiven bzw. SAF-negativen Gruppe zum Zeitpunkt 0, 6, 12, 18 und 24 Monate aufgeführt.

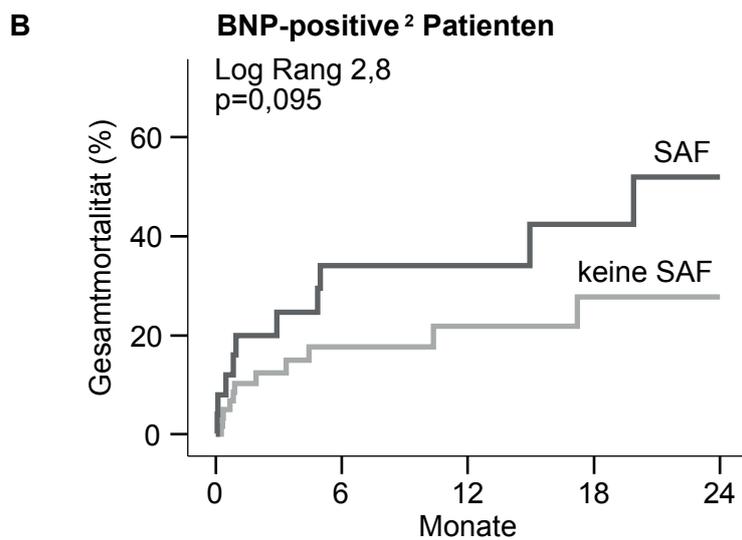
\* statistisch signifikant

Ebenfalls ein starker Prädiktor in Bezug auf die Mortalität innerhalb von 2 Jahren war die SAF unter den BNP-negativen Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 39,7% bei den SAF-positiven Patienten und 5,3% bei den SAF-negativen Patienten ( $p < 0,001$ ).

Unter den BNP-positiven Patienten lag die 2-Jahres-Mortalitätsrate bei 52,0% für die SAF-positiven Patienten und bei 27,8% für die SAF-negativen Patienten. Im Gegensatz zur Subgruppe der BNP-negativen Patienten erbrachte der Log-Rang-Test hier einen nicht signifikanten p-Wert von 0,095 (Abbildung 9).



SAF	41	26	19	13	6
keine SAF	197	138	109	83	61



SAF	25	13	8	6	5
keine SAF	60	28	16	12	11

**Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurven der BNP-negativen (A) und BNP-positiven (B) Patienten stratifiziert nach dem Vorhandensein von schwerer kardialer autonomer Dysfunktion (SAF).** Unter den Grafiken sind jeweils die Anzahl der Patienten in der SAF-positiven bzw. SAF-negativen Gruppe zum Zeitpunkt 0, 6, 12, 18 und 24 Monate aufgeführt.

<sup>1</sup> BNP <550ng/ml oder Nt-proBNP <677pg/ml

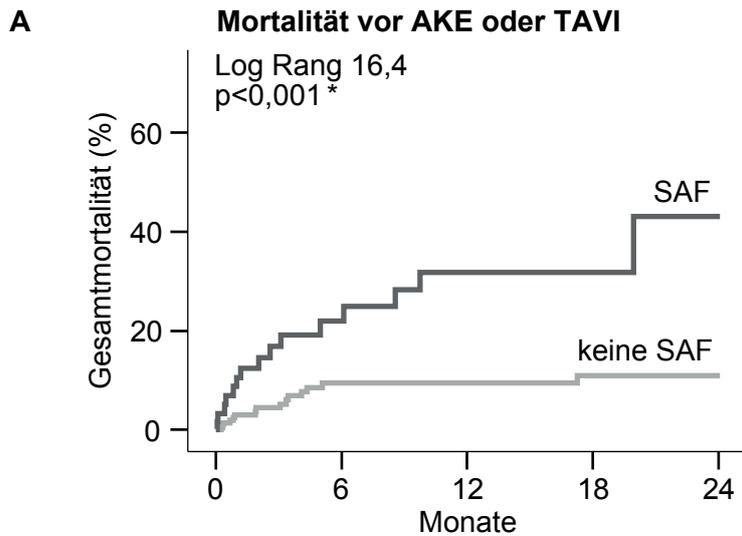
<sup>2</sup> BNP ≥550ng/ml oder Nt-proBNP ≥677pg/ml

\* statistisch signifikant

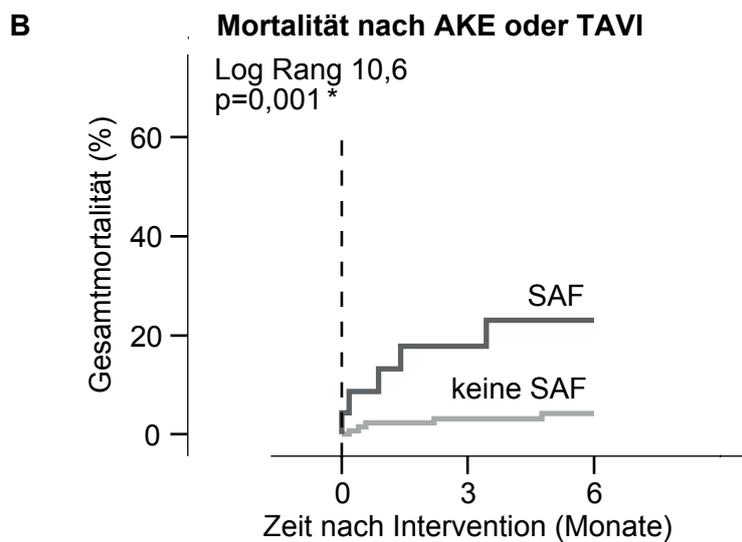
BNP = Brain Natriuretic Peptide

Ein erheblicher Teil der Studienpopulation (161 von 323 Patienten) erhielt innerhalb des Nachverfolgungszeitraums einen AKE oder eine TAVI. Da sich die Mehrheit der Todesfälle (31 von 42 Patienten) in der Kohorte ohne eine zuvor durchgeführte Intervention ereignete, wurde überprüft, ob die SAF diese Todesfälle hätte vorhersagen können. Das Risiko ohne einen AKE oder eine TAVI zu versterben lag bei den SAF-positiven Patienten bei 43,1% und bei den SAF-negativen Patienten bei 11,0%. Der Log-Rang-Test ergab einen p-Wert von  $<0,001$ , womit die SAF auch ein starker Prädiktor für die Mortalität vor einer Intervention war.

Zudem wurde getestet, ob die SAF eine Vorhersage in Bezug auf die Mortalität nach einem AKE oder einer TAVI treffen kann. Bei den SAF-positiven Patienten betrug das Mortalitätsrisiko 22,3% innerhalb der ersten 6 Monate nach Intervention, bei den SAF-negativen Patienten 4,2%. Hier erbrachte der Log-Rang-Test einen p-Wert von 0,001, womit die SAF ebenfalls ein Mortalitätsprädiktor nach einer Intervention war (Abbildung 10).



SAF	66	26	19	14	7
keine SAF	257	94	70	55	38



SAF	23	17	13
keine SAF	138	102	81

**Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurven ohne (A) und nach (B) Aortenklappenersatz (AKE) oder Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) stratifiziert nach dem Vorhandensein von schwerer kardialer autonomer Dysfunktion (SAF).** Unter den Grafiken sind jeweils die Anzahl der Patienten in der SAF-positiven bzw. SAF-negativen Gruppe zum Zeitpunkt 0, 6, 12, 18 und 24 Monate aufgeführt.

\* statistisch signifikant

---

## 4 DISKUSSION

---

### 4.1 Assoziation der schweren kardialen autonomen Dysfunktion mit den Studienendpunkten

---

Die aufgrund der statistischen Signifikanz aussagekräftigen Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass die SAF ein starker Prädiktor der Mortalität bei Patienten mit mittel- bis hochgradiger AS ist.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität, welche einen objektiven und verzerrungsfreien Endpunkt darstellt. In Bezug auf diesen erwies sich die SAF als statistisch signifikanter Risikomarker.

Des Weiteren konnte eine relevante Vorhersagekraft der SAF für den Eintritt des sekundären Endpunkts aus kardial bedingten Todesfällen und aus Krankenhauseinweisungen aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz gezeigt werden.

Auch in Subgruppen von Patienten war die SAF mit der Gesamtmortalität assoziiert, was insbesondere Auswirkungen auf die Behandlungsstrategie asymptomatischer Patienten haben kann.

Die Prognose bei asymptomatischen Patienten wird als eher günstig angenommen [18, 25, 76], weshalb eine Intervention oft bis zum Auftreten von Symptomen aufgeschoben wird. Jedoch fühlen sich viele Ärzte bei einer Strategie des Wartens auf Symptome unsicher [43]. Zum einen ist die Kategorisierung der Patienten nach ihrem symptomatischen Status problematisch, da das Krankheitsbild besser durch ein kontinuierliches Spektrum beschrieben wird. Bedenken kommen besonders bei Patienten mit

milden oder unspezifischen Symptomen auf, bei durch Komorbiditäten beeinträchtigten Patienten, sowie bei älteren Patienten, die oft daran gewöhnt sind ihren Aktivitätsgrad dem aktuellen klinischen Zustand anzupassen. Zum anderen ist das Warten bis Patienten mit geringem Risiko zu Hochrisikopatienten werden kritisch, da Patienten sich nach dem Einsetzen von Symptomen häufig nicht umgehend ärztlich vorstellen. Zuletzt ist bei Hochrisikopatienten die perioperative Mortalität erhöht [7, 42]. Außerdem kann das langfristige Behandlungsergebnis aufgrund von Folgeerkrankungen durch andauernde und eventuell irreversible Schädigung des linken Ventrikels weniger günstig ausfallen.

Ferner zeigte die Analyse der anderen Subgruppen, dass die SAF gerade bei den klinisch unauffälligeren Patienten eine gute Assoziation mit dem primären Endpunkt aufwies. Sie erfasste Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko, die weder BNP positiv waren, noch eine eingeschränkte LVEF oder eine Niereninsuffizienz aufwiesen.

Die SAF ermöglicht folglich eine Risikostratifizierung von Patienten, deren Prognose nicht anhand konventioneller Marker beurteilbar ist. Die SAF kann hier eine Entscheidungshilfe in Bezug auf Patientenmanagement und Interventionszeitpunkt darstellen.

## **4.2 Vergleich der prädiktiven Wertigkeit der schweren kardialen autonomen Dysfunktion mit konventionellen Risikoprädiktoren**

---

Um die prädiktive Wertigkeit der SAF weiter zu untersuchen, wurde sie mit konventionellen Risikomarkern, wie Symptome, hämodynamische Parameter und erhöhtes BNP verglichen.

Bereits 1968 konnten Ross et al. zeigen, dass die durchschnittliche Überlebensdauer nach Symptombeginn etwa 2-3 Jahre beträgt [26]. Das Auftreten von Symptomen als prognostisch ungünstiger Faktor wurde bis heute in zahlreichen Studien bestätigt [27-33]. Die Relevanz dieses Prognosefaktors wird insbesondere vor dem Hintergrund deutlich, dass selbst Patienten mit mittel- bis hochgradiger AS in der symptomfreien Latenzphase noch eine gute Prognose aufweisen [30].

Auch in Bezug auf das Kollektiv der vorliegenden Studie konnte bei symptomatischen Patienten ein etwa dreifach erhöhtes Risiko nachgewiesen werden innerhalb von zwei Jahren zu versterben.

Neben dem Auftreten von Symptomen wird auch der hämodynamischen Progression, die durch die Änderung der  $V_{\max}$  bestimmt werden kann, eine enge Verknüpfung mit der Prognose zugeschrieben. Dies konnte vor allem an asymptomatischen Patienten gezeigt werden [18, 19, 24]. Rosenhek et al. empfehlen, die hämodynamische Progression in Kombination mit weiteren Faktoren, wie dem Ausmaß der Aortenklappenkalzifikation, anzuwenden [18]. Von Pellikka et al. wurde in Bezug auf asymptomatische Patienten der  $V_{\max}$ -Wert selbst als unabhängiger Mortalitätsprädiktor identifiziert [25].

Für das gemischte Kollektiv der vorliegenden Studie aus asymptomatischen und symptomatischen Patienten zeichnete sich eine ähnliche Tendenz ab, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.

Einen weiteren echokardiografisch bestimmbaren, hämodynamischen Parameter stellt die LVEF dar. Die Datenlage zu reduzierter LVEF als Mortalitätsprädiktor bei Patienten mit AS ist jedoch noch unzureichend. Ein Zusammenhang zwischen präoperativ reduzierter LVEF und postoperativem Verlauf nach AKE wurde bereits untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die nach AKE keine Verbesserung der LVEF aufweisen, eine schlechte Prognose haben [77].

Bei der Population der vorliegenden Studie wies eine reduzierte LVEF nur in der univariaten Analyse einen Zusammenhang mit der 2-Jahres-Mortalität auf.

Als laborchemische Risikoparameter wurden im Rahmen von Studien erhöhte BNP-Spiegel untersucht. Bergler-Klein et al. wiesen 2004 an 130 Patienten mit schwerer AS nach, dass erhöhtes BNP das symptomfreie Überleben und den postoperativen Verlauf vorhersagt [45]. Die Möglichkeit einer Risikostratifizierung mit Hilfe dieses Biomarkers konnte in weiteren Studien reproduziert werden [78, 79].

Auch in der vorliegenden Studie wurde ein starker Zusammenhang zwischen erhöhten BNP-Spiegeln und der 2-Jahres-Mortalität gezeigt. Hierbei stellte sich der Biomarker in der multivariaten Analyse mit einem zweifach erhöhten Risiko als unabhängig dar. Als einzige weitere unabhängige Variable wurde die SAF mit einer 3,2-fachen Risikoerhöhung identifiziert. Durch die Kombination der Hochrisikogruppen, BNP-positive Patienten und SAF-positive Patienten, konnte die Sensitivität der Mortalitätsvorhersage um mehr als 50% signifikant erhöht werden. Die positiven prädiktiven Werte zeigten hierdurch keine erkennbare Beeinflussung. Die gemeinsame Anwendung von BNP und SAF kann somit aufgrund der Unabhängigkeit beider Faktoren von anderen klinischen Einflussgrößen und der verbesserten Sensitivität eine neue Option für die Mortalitätsprädiktion darstellen.

Als weiterer prognostischer Marker für negative klinische Ereignisse wird in der Fachliteratur die Niereninsuffizienz diskutiert. Pellikka et al. identifizierten an einer Studienpopulation von 622 Patienten mit asymptomatischer AS die chronische Niereninsuffizienz als unabhängigen Mortalitätsprädiktor [25].

In der vorliegenden Studie konnte bei der univariaten Analyse ein Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und Mortalität nachvollzogen werden, jedoch konnte dieser Prädiktor in der multivariaten Analyse nicht als unabhängig bestätigt werden.

Auch Atherosklerose begünstigende Risikofaktoren werden beispielsweise von der Leitlinie der European Society of Cardiology als Progressionsprädiktoren und zur Vorhersage einer schlechten Prognose aufgeführt [1]. Diese wurden im Rahmen der prospektiven, multizentrischen Cardiovascular Health Study an

über 5000 Patienten untersucht. Unter anderem konnten arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Nikotinabusus als unabhängige Faktoren für die Entwicklung der Vorstufe der AS, der Aortensklerose, identifiziert werden. Hierbei wurde eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität nachgewiesen [5, 10].

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Diagnosen arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus erfasst. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss auf die 2-Jahres-Mortalität belegt werden.

Zusammenfassend ist die prädiktive Wertigkeit der SAF, wie sich in der multivariaten Analyse zeigte, von den oben beschriebenen klinisch etablierten Risikoprädiktoren unabhängig. Besonders durch die Nicht-Invasivität und den verhältnismäßig geringen Ressourcenaufwand eignet sich die SAF, als elektrokardiografisch bestimmbarer Parameter, für Kontrolluntersuchungen zur Identifikation von Hochrisikopatienten mit AS.

### **4.3 Limitationen der vorliegenden Arbeit**

---

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass die Bestimmung der SAF methodisch bedingt nur bei Patienten mit Sinusrhythmus möglich war. Folglich ist die SAF bei Patienten mit Vorhofflimmern, die bekanntermaßen eine schlechtere Prognose haben [80-82], nicht als Risikoprädiktor verwendbar. Ferner wurden die bereits von anderen Studien evaluierten Risikomarker Ausmaß der Aortenklappenkalzifikation [18, 19], hämodynamische Progression [18, 19, 24, 25] und pathologische Reaktion bei Belastungsuntersuchungen [83-86] nicht systematisch ermittelt.

Zudem unterscheidet sich das Design der vorliegenden Studie von vergleichbaren Untersuchungen durch den Einschluss eines breiten Spektrums von Patienten mit AS. Hierdurch konnte die Unabhängigkeit der SAF von

derzeitigen Ansätzen zur Risikostratifizierung getestet werden. Als Folge des breiten Patientenspektrums beinhalteten einige Subgruppenanalysen allerdings nur eine geringe Anzahl von Patienten.

Eine weitere Limitation ist, dass TO, TS und DC bei ursprünglich für Postinfarktpatienten ermittelten Trennwerten dichotomisiert wurden. Möglicherweise weichen jedoch die optimalen Trennwerte für Patienten mit AS davon ab.

Zudem wurde die Studie monozentrisch durchgeführt, weswegen noch eine Validierung der Ergebnisse in unabhängigen Kohorten erfolgen sollte.

## **4.4 Schlussfolgerung und Ausblick**

---

Die Risikostratifizierung bei Patienten mit AS stellt eine relevante klinische Aufgabe dar. Für jeden Patienten mit AS muss individuell das Ergebnis einer konservativen Behandlungsstrategie gegenüber der Summe der Risiken abgewogen werden, die sich aus Intervention [7, 42] und Spätkomplikationen durch die Prothese [43] ergeben.

Trotz der klinischen Relevanz der Risikostratifizierung bei Patienten mit AS sind die wissenschaftlichen Daten limitiert [1, 7]. Diverse aussichtsreiche Methoden, wie die Bestimmung des BNP [45, 79] und die Beurteilung des Ausmaßes der Aortenklappenkalzifikation [18, 19], wurden vorgeschlagen. Auch die hämodynamische Progression [18, 19, 24, 25] und pathologische Reaktionen bei Belastungsuntersuchungen [83-86] wurden evaluiert. Die Studienpopulationen waren in den meisten Studien jedoch klein und keiner der genannten Risikoprädiktoren wurde bislang systematisch in die routinemäßige klinische Anwendung übernommen.

In der vorliegenden Studie wurden die zwei aus dem Langzeit-EKG bestimmbaren Parameter HRT und DC verwendet, um diskrete, subklinische

Abnormalitäten der reflektorischen und tonischen Komponente der autonomen Funktion zu erfassen [49-53].

Vorangegangene Studien mit Postinfarktpatienten zeigten, dass eine Kombination von abnormaler HRT und DC, definiert als SAF, eine Patientensubgruppe mit deutlich höherem Mortalitätsrisiko identifiziert [54, 87]. Dies gilt vor allem dann, wenn prädisponierende Faktoren für eine Schädigung des autonomen Systems, wie z.B. ein Diabetes mellitus Typ II, vorhanden sind [88].

Vor kurzem konnte nachgewiesen werden, dass die Prävalenz der SAF unter Patienten mit AS hoch ist [89]. Dies lässt den Schluss zu, dass auch bei diesen Patienten eine Schädigung beider funktioneller Komponenten des autonomen Nervensystems von erheblicher Bedeutung ist. Obwohl in dieser Studie eine Assoziation der SAF mit abnormen klinischen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern vorlag, waren diese Parameter bei mehr als 50% der SAF-positiven Patienten normwertig [89].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben relevante klinische Konsequenzen. Die SAF identifiziert unter den Patienten mit AS auch diejenigen, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, aber nicht durch konventionelle Risikoprädiktoren, wie Symptome oder hämodynamische Parameter, erfasst werden. Die SAF ist daher besonders als zusätzlicher Prädiktor nützlich. Dies konnte bei der Kombination von SAF mit erhöhten BNP-Spiegeln gezeigt werden.

Zusammenfassend kann die SAF somit eine neue Zielgruppe von Patienten mit AS definieren, die eine engmaschigere Überwachung benötigen und möglicherweise von einer früheren Intervention profitieren.

Die Daten dieser Studie dokumentieren außerdem, dass SAF-positive Patienten auch eine erhöhte postinterventionelle Mortalität aufwiesen. Dies sollte jedoch nicht so interpretiert werden, dass SAF-positive Patienten nicht von einer Intervention profitieren, da das Behandlungsergebnis bei einer konservativen Therapie deutlich ungünstiger ausfallen könnte. Vielmehr kann dieses Ergebnis

ein Hinweis darauf sein, dass bei diesen Patienten die Intervention zu spät erfolgte.

Die Auswertung kann zudem relevante Konsequenzen für die Mehrheit der SAF-negativen Patienten haben, bei denen aufgrund der sehr guten Prognose invasive Strategien gefahrlos aufgeschoben werden können.

Zukünftige Studien müssen zeigen, ob Therapiestrategien basierend auf einer Risikobeurteilung mit Hilfe der SAF zu einem günstigeren Behandlungsergebnis bei Patienten mit AS führen.

---

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

---

Die Aortenklappenstenose (AS) ist in Europa und Nordamerika die häufigste Herzklappenerkrankung und aufgrund des zunehmenden Durchschnittsalters der Bevölkerung nimmt ihre Prävalenz weiter zu. Für die Wahl der individuellen Behandlungsstrategie bei Patienten mit AS ist eine Risikostratifizierung erforderlich. Häufig liegt bei diesen Patienten eine Veränderung der kardialen autonomen Funktion vor, welche durch den Parameter der „schweren kardialen autonomen Dysfunktion“ (SAF) quantifiziert werden kann. Es handelt sich hierbei um einen EKG-basierten Parameter, der durch eine Koinzidenz von abnormaler Heart Rate Turbulence (HRT) und abnormaler Dezelerationskapazität des Herzens (DC) definiert ist.

In der vorliegenden prospektiven, monozentrischen Kohortenstudie wurde an 323 konsekutiven Patienten mit mittel- bis hochgradiger AS untersucht, ob die SAF ein Prädiktor der Mortalität ist (Einschlusskriterien: KÖF  $\leq 1,5\text{cm}^2$  oder  $P_{\text{mean}} \geq 25\text{mmHg}$ , Vorliegen eines Sinusrhythmus). Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität innerhalb der ersten zwei Jahre der Nachverfolgung. In diesem Zeitraum verstarben 42 Patienten, wobei das Risiko hierfür unter den 66 SAF-positiven Patienten bei 44,2% und unter den 257 SAF-negativen Patienten bei 9,2% lag ( $p < 0,001$ ). In der multivariaten Analyse stellte sich die SAF gegenüber konventionellen Risikomarkern, wie Symptomen oder hämodynamischen Parametern, als stärkster Mortalitätsprädiktor dar (RR 3,2; KI 1,7-6,1;  $p < 0,001$ ). Durch die Kombination mit erhöhtem BNP konnte die Sensitivität der SAF für den primären Endpunkt von 52,4% auf 78,6% gesteigert werden ( $p = 0,021$ ). Die SAF zeigte insbesondere in den Subgruppen der asymptomatischen Patienten ( $p = 0,001$ ), der BNP-negativen Patienten ( $p < 0,001$ ) und der Patienten mit erhaltener LVEF ( $p < 0,001$ ) eine statistisch signifikante Vorhersagekraft in Bezug auf die Mortalität.

Zusammenfassend kann die SAF unter den Patienten mit AS Hochrisikopatienten erfassen, die eine schlechte Prognose haben. Mit Hilfe der

SAF kann auch bei Risikopatienten, die nicht anhand etablierter Parameter identifiziert werden, eine Stratifizierung hinsichtlich des Mortalitätsrisikos vorgenommen werden. Die SAF kann somit eine nicht-invasive und ressourcenschonende Entscheidungshilfe in Bezug auf Patientenmanagement und Interventionszeitpunkt bei Patienten mit AS darstellen.

---

## 6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abb. 1:	Berechnung des Turbulence Onset (TO) .....	13
Abb. 2:	Berechnung des Turbulence Slope (TS).....	14
Abb. 3:	Lokales Tachogramm mit normaler Heart Rate Turbulence- (HRT-)Reaktion (A) und abnormaler HRT-Reaktion (B).....	16
Abb. 4:	Phase-Rectified-Signal-Averaging-(PRSA-)Transformation einer Schlag-zu-Schlag-(RR-)Intervall-Zeitserie über 24 Stunden bei einem Postinfarktpatienten.....	19
Abb. 5:	Normales Phase-Rectified-Signal-Averaging-(PRSA-)Signal (A) und abnormales PRSA-Signal (B) zweier Postinfarktpatienten.....	21
Abb. 6:	Flussdiagramm der Patientenselektion .....	26
Abb. 7:	Kaplan-Meier-Kurven des primären (A) und sekundären (B) Endpunkts stratifiziert nach dem Vorhandensein von schwerer kardialer autonomer Dysfunktion (SAF) .....	31
Abb. 8:	Risikoprädiktion der schweren kardialen autonomen Dysfunktion (SAF) in Bezug auf die Gesamtmortalität in Subgruppen von Patienten .....	35
Abb. 9:	Kaplan-Meier-Kurven der asymptomatischen (A) und symptomatischen (B) Patienten stratifiziert nach dem Vorhandensein von schwerer kardialer autonomer Dysfunktion (SAF).....	37

Abb. 10:	Kaplan-Meier-Kurven der BNP-negativen (A) und BNP-positiven (B) Patienten stratifiziert nach dem Vorhandensein von schwerer kardialer autonomer Dysfunktion (SAF) .....	39
Abb. 11:	Kaplan-Meier-Kurven ohne (A) und nach (B) Aortenklappen-ersatz (AKE) oder Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) stratifiziert nach dem Vorhandensein von schwerer kardialer autonomer Dysfunktion (SAF) .....	41

---

# 7 TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose .....	4
Tabelle 2: Operationsindikation bei Aortenklappenstenose .....	7
Tabelle 3: Heart Rate Turbulence, Dezelerationskapazität des Herzens und schwere kardiale autonome Dysfunktion.....	22
Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Studienpopulation .....	28
Tabelle 5: Studienendpunkte innerhalb der ersten zwei Jahre des Nachverfolgungszeitraums.....	30
Tabelle 6: Univariate und multivariate Regressionsanalyse zur 2-Jahres-Mortalitätsvorhersage.....	33
Tabelle 7: Anzahl der Patienten und Todesfälle, Sensitivitäten und positive prädiktive Werte zur 2-Jahres-Mortalitätsvorhersage in Hochrisikogruppen .....	34

---

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

---

1. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L and Wenink A (2007) *Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 28 (2): 230-68.
2. Jung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P and Vahanian A (2003) *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J 24 (13): 1231-43.
3. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Barwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mugge A, Schafers HJ and Flachskampf FA (2006) *Klappenvitien im Erwachsenenalter*. Clin Res Cardiol 95 (11): 620-41.
4. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J and Tilvis R (1993) *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample*. J Am Coll Cardiol 21 (5): 1220-5.
5. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW and Otto CM (1997) *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study*. J Am Coll Cardiol 29 (3): 630-4.
6. Soler-Soler J and Galve E (2000) *Worldwide perspective of valve disease*. Heart 83 (6): 721-5.
7. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM and Shanewise JS (2008) *2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons*. Circulation 118 (15): e523-661.
8. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE and Otto CM (1996) *Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the*

- morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 16 (4): 523-32.*
9. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG and Kaplan FS (2001) *Bone formation and inflammation in cardiac valves. Circulation 103 (11): 1522-8.*
  10. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ and Siscovick DS (1999) *Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med 341 (3): 142-7.*
  11. Herold G and Mitarbeiter (2012) *Kardiologie*, p. 163-166, Dr. med. Gerd Herold in: *Innere Medizin. Bernhard-Falk-Str. 27, 50737 Köln.*
  12. Wagner S and Selzer A (1982) *Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study. Circulation 65 (4): 709-12.*
  13. Otto CM, Pearlman AS and Gardner CL (1989) *Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 13 (3): 545-50.*
  14. Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR, Oh JK, Taylor CL and Seward JB (1990) *Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. Am Heart J 119 (2 Pt 1): 331-8.*
  15. Davies SW, Gershlick AH and Balcon R (1991) *Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study. Eur Heart J 12 (1): 10-4.*
  16. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, Sabatini T, Simoncelli U, Gardini A and Rusconi C (1992) *Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. Am J Cardiol 70 (2): 229-33.*
  17. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Luscher T and Burckhardt D (1993) *Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. Chest 103 (6): 1715-9.*
  18. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G and Baumgartner H (2000) *Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 343 (9): 611-7.*
  19. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, Binder T, Maurer G and Baumgartner H (2004) *Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. Eur Heart J 25 (3): 199-205.*
  20. Bache RJ, Vrobel TR, Ring WS, Emery RW and Andersen RW (1981) *Regional myocardial blood flow during exercise in dogs with chronic left ventricular hypertrophy. Circ Res 48 (1): 76-87.*

21. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB and Eastham CL (1982) *Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries*. N Engl J Med 307 (22): 1362-6.
22. Carabello BA (2002) *Clinical practice. Aortic stenosis*. N Engl J Med 346 (9): 677-82.
23. Skjaerpe T, Hegrenaes L and Hatle L (1985) *Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography*. Circulation 72 (4): 810-8.
24. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY and Schwaegler RG (1997) *Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome*. Circulation 95 (9): 2262-70.
25. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME and Tajik AJ (2005) *Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up*. Circulation 111 (24): 3290-5.
26. Ross J, Jr. and Braunwald E (1968) *Aortic stenosis*. Circulation 38 (1 Suppl): 61-7.
27. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W and Kubler W (1982) *The effect of aortic valve replacement on survival*. Circulation 66 (5): 1105-10.
28. Turina J, Hess O, Sepulcri F and Krayenbuehl HP (1987) *Spontaneous course of aortic valve disease*. Eur Heart J 8 (5): 471-83.
29. Horstkotte D and Loogen F (1988) *The natural history of aortic valve stenosis*. Eur Heart J 9 Suppl E: 57-64.
30. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML and Gibson RS (1988) *Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis*. Am J Cardiol 61 (1): 123-30.
31. Sprigings DC and Forfar JC (1995) *How should we manage symptomatic aortic stenosis in the patient who is 80 or older?* Br Heart J 74 (5): 481-4.
32. Iivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkila J and Kupari M (1996) *Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly*. Am J Cardiol 78 (1): 97-101.
33. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, Flo C, Rasmussen B, Jensen FT, Pilegaard HK, Kristensen LH and Hansen OK (1996) *Mortality and*

- worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. Thorac Cardiovasc Surg 44 (6): 289-95.*
34. Smith N, McAnulty JH and Rahimtoola SH (1978) *Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement. Circulation 58 (2): 255-64.*
  35. Murphy ES, Lawson RM, Starr A and Rahimtoola SH (1981) *Severe aortic stenosis in patients 60 years of age or older: left ventricular function and 10-year survival after valve replacement. Circulation 64 (2 Pt 2): 1184-8.*
  36. Lund O (1990) *Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. Circulation 82 (1): 124-39.*
  37. Kouchoukos NT, Davila-Roman VG, Spray TL, Murphy SF and Perrillo JB (1994) *Replacement of the aortic root with a pulmonary autograft in children and young adults with aortic-valve disease. N Engl J Med 330 (1): 1-6.*
  38. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, Bailey KR, Seward JB and Tajik AJ (1997) *Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators. Circulation 95 (10): 2395-400.*
  39. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG and Stahle E (2000) *Observed and relative survival after aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 35 (3): 747-56.*
  40. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S and Salamon R (1999) *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg 16 (1): 9-13.*
  41. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK and Ferguson TB (2002) *Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 22 (1): 101-5.*
  42. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WR, Shroyer ALW and Grover FL (2001) *Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. J Am Coll Cardiol 37 (3): 885-92.*
  43. Rosenhek R, Maurer G and Baumgartner H (2002) *Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis? Eur Heart J 23 (18): 1417-21.*

44. 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 and Pocock S (2010) *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med 363 (17): 1597-607.
45. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G and Baumgartner H (2004) *Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis*. Circulation 109 (19): 2302-8.
46. Marvin HM and Sullivan AG (1935) *Clinical observations upon syncope and sudden death in relation to aortic stenosis*. Am Heart J 10 (6): 705-735.
47. Mark AL, Kioschos JM, Abboud FM, Heistad DD and Schmid PG (1973) *Abnormal vascular responses to exercise in patients with aortic stenosis*. J Clin Invest 52 (5): 1138-46.
48. Mark AL (1983) *The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart*. J Am Coll Cardiol 1 (1): 90-102.
49. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Jr. and Schomig A (1999) *Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction*. Lancet 353 (9162): 1390-6.
50. Wichterle D, Melenovsky V, Simek J, Malik J and Malik M (2006) *Hemodynamics and autonomic control of heart rate turbulence*. J Cardiovasc Electrophysiol 17 (3): 286-91.
51. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Muller A, Oto A, Schneider R, Watanabe M, Wichterle D and Zareba W (2008) *Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus*. J Am Coll Cardiol 52 (17): 1353-65.
52. Bauer A and Schmidt G (2009) *Heart Rate Turbulence und Dezelerationskapazität des Herzens - zwei neue Verfahren zur Risikobeurteilung nach Myokardinfarkt*. Kardio up 5: 141-154.
53. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Makikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schomig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M and Schmidt G (2006) *Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study*. Lancet 367 (9523): 1674-81.

54. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Muller A, Joeinig A, Stich R, Kiviniemi A, Hnatkova K, Huikuri H, Schomig A, Malik M and Schmidt G (2009) *Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk)*. Eur Heart J 30 (5): 576-83.
55. Berkowitsch A, Zareba W, Neumann T, Erdogan A, Nitt SM, Moss AJ and Pitschner HF (2004) *Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute holter recording*. Ann Noninvasive Electrocardiol 9 (3): 270-9.
56. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schomig A and Schmidt G (2003) *Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence*. Circulation 108 (10): 1221-6.
57. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT, Jr., Camm AJ, Schwartz PJ and Malik M (2002) *Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy)*. Am J Cardiol 89 (2): 184-90.
58. Billman GE, Schwartz PJ and Stone HL (1982) *Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death*. Circulation 66 (4): 874-80.
59. Lown B and Verrier RL (1976) *Neural activity and ventricular fibrillation*. N Engl J Med 294 (21): 1165-70.
60. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE and Foreman RD (1988) *Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction*. Circulation 78 (4): 969-79.
61. Eckberg DL, Drabinsky M and Braunwald E (1971) *Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease*. N Engl J Med 285 (16): 877-83.
62. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A and Brown AM (1973) *A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat*. Circ Res 32 (2): 215-20.
63. Schwartz PJ, La Rovere MT and Vanoli E (1992) *Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification*. Circulation 85 (1 Suppl): I77-91.
64. Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M and Schmidt G (2006) *Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data*. Phys Stat Mech Appl 364: 423-434.

65. Gault JH (1975) *Angiographic estimation of left ventricular volume*. Cathet Cardiovasc Diagn 1 (1): 7-16.
66. Gorlin R and Dexter L (1952) *Hydraulic formula for the calculation of the cross-sectional area of the mitral valve during regurgitation*. Am Heart J 43 (2): 188-205.
67. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS and Stewart WJ (2005) *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. J Am Soc Echocardiogr 18 (12): 1440-63.
68. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, Burwash IG, Dumesnil JG, Blais C, Fuchs C, Mohty D, Beanlands RS, Hachicha Z, Walter-Publig N, Rader F and Baumgartner H (2007) *B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study*. Circulation 115 (22): 2848-55.
69. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N and Roth D (1999) *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med 130 (6): 461-70.
70. Mann HB and Whitney DR (1947) *On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other*. Ann Math Statist 18: 50-60.
71. Pearson K (1900) *On the criterion that a given system of derivations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling*. Lond Edinb Dubl Phil Mag 50: 157-175.
72. Kaplan EL and Meier P (1958) *Nonparametric Estimation from Incomplete Observations*. J Am Stat Ass 53: 457-481.
73. Peto R and Peto J (1972) *Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures*. J R Statist Soc A 135: 185-207.
74. Cox DR (1972) *Regression Models and Life-Tables*. J R Stat Soc Series B Stat Methodol 34: 187-220.
75. Fisher RA (1922) *On the Interpretation of  $\chi^2$  from Contingency Tables, and the Calculation of P*. J R Stat Soc 85: 87-94.

76. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR and Tajik AJ (1990) *The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol 15 (5): 1012-7.
77. Bhattacharyya S, Hayward C, Pepper J and Senior R (2012) *Risk stratification in asymptomatic severe aortic stenosis: a critical appraisal*. Eur Heart J 33 (19): 2377-87.
78. Weber M, Arnold R, Rau M, Elsaesser A, Brandt R, Mitrovic V and Hamm C (2005) *Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease*. Eur Heart J 26 (10): 1023-30.
79. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attena E, Donal E and Pierard L (2010) *Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis*. Am J Cardiol 105 (3): 383-8.
80. Levy F, Garayalde E, Quere JP, Ianetta-Peltier M, Peltier M and Tribouilloy C (2006) *Prognostic value of preoperative atrial fibrillation in patients with aortic stenosis and low ejection fraction having aortic valve replacement*. Am J Cardiol 98 (6): 809-11.
81. Filardo G, Hamilton C, Hamman B, Hebler RF, Jr., Adams J and Grayburn P (2010) *New-onset postoperative atrial fibrillation and long-term survival after aortic valve replacement surgery*. Ann Thorac Surg 90 (2): 474-9.
82. Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebo AB, Nienaber CA, Ray S, Egstrup K, Pedersen TR, Kober L, Willenheimer R and Wachtell K (2011) *Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study*. Int J Cardiol
83. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE and Ramires JA (2001) *Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing*. Heart 86 (4): 381-6.
84. Takeda S, Rimington H and Chambers J (2001) *Prediction of symptom-onset in aortic stenosis: a comparison of pressure drop/flow slope and haemodynamic measures at rest*. Int J Cardiol 81 (2-3): 131-7; discussion 138-9.
85. Das P, Rimington H and Chambers J (2005) *Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis*. Eur Heart J 26 (13): 1309-13.
86. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C and Pierard LA (2005) *Prognostic importance of quantitative exercise Doppler*

*echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. Circulation* 112 (9 Suppl): I377-82.

87. Bauer A, Barthel P, Muller A, Ulm K, Huikuri H, Malik M and Schmidt G (2009) *Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. J Electrocardiol* 42 (6): 597-601.
88. Barthel P, Bauer A, Muller A, Junk N, Huster KM, Ulm K, Malik M and Schmidt G (2011) *Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. Diabetes Care* 34 (8): 1833-7.
89. Zuern CS, Eick C, Rizas KD, Stoleriu C, Barthel P, Scherer C, Muller KA, Gawaz M and Bauer A (2012) *Severe autonomic failure in moderate to severe aortic stenosis: prevalence and association with hemodynamics and biomarkers. Clin Res Cardiol* 101 (7): 565-72.

---

## 9 VERÖFFENTLICHUNG

---

Eine Teilauswertung der erhobenen Daten wurde bereits im Rahmen der 79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vom 03. bis 06. April 2013 vorgestellt:

Zürn CS, Vogtt MI, Eick C, Rizas KD, Stoleriu C, Gawaz M und Bauer A (2013) *P719 - Schwere autonome Dysfunktion als Risikoprädiktor für die Mortalität bei asymptomatischen Patienten mit Aortenklappenstenose*. Clin Res Cardiol 102 (1 Suppl).

---

## 10 ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL

---

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Doktorandentätigkeit in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. A. Bauer, der ich seit Oktober 2010 angehöre. Das Studiendesign wurde von Herrn Prof. Dr. A. Bauer und seiner Kollegin Frau Dr. C. Zürn konzipiert.

Im Rahmen dieser Studie habe ich die Patientenrekrutierung, die Erhebung klinischer Patientendaten, sowie deren Erfassung in einer Datenbank übernommen. Des Weiteren war ich für die Durchführung und Auswertung der Langzeit-EKG verantwortlich, welche die manuelle Artefaktbereinigung und Aufarbeitung beinhaltete. Außerdem habe ich die Nachverfolgung per Telefonbefragung und die Recherche zur Todesursache selbstständig

durchgeführt. Die Auswertung und statistische Analyse, sowie die Interpretation der erhobenen Daten erfolgte nach Rücksprache eigenständig.

Neben der Betreuung durch Herrn Prof. Dr. A. Bauer und Frau Dr. C. Zürn waren die Arbeitsgruppenmitglieder Herr Dr. C. Eick an der Datenbankprogrammierung und Herr Dr. K. Rizas an der statistischen Analyse beteiligt. Das Manuskript der vorliegenden Arbeit wurde selbstständig von mir verfasst.

---

## **11 DANKSAGUNG**

---

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Bauer für die Überlassung des Themas und für die umfassende Unterstützung während meiner Zeit in seiner Arbeitsgruppe. Sein fachkundiges Wissen konnte mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten und dem Fach Kardiologie verstärken.

Bei Frau Dr. C. Zürn möchte ich mich herzlich für die exzellente Betreuung bedanken. Ihr Engagement und ihre Anregungen waren ein wertvoller Beitrag bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich den ärztlichen Mitarbeitern und Studienassistentinnen der Arbeitsgruppe, sowie meinen Mitdoktoranden für die verlässliche Zusammenarbeit.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern und meiner Schwester für die immer vorhandene Unterstützung, ihre Motivation und ihren Einsatz.

Außerdem gilt mein aufrichtiger Dank Pirmin Storz für seine beständige Hilfe.

Abschließend danke ich Frau Katharina Kolisch für das Korrekturlesen.