

Diplomarbeit

**Pilotstudie zu multidisziplinärem Assessment bei
TAVI PatientInnen**

eingereicht von

Viktoria Höller

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Dirk von Lewinski

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.med.univ. Andreas Baranyi

Graz, 06.07.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.07.2020

Viktoria Höller eh

Zusammenfassung

Einleitung: Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Klappenerkrankung Europas und durch transfemorale Ersatz der Aortenklappe insbesondere bei RisikopatientInnen sehr gut behandelbar. Da diese Erkrankung eng mit geriatrischen Symptomen, Depression und inflammatorischen Prozessen verknüpft ist, war es Ziel dieser Pilotstudie diese Symptome in einem PatientInnenkollektiv vor TAVI zu dokumentieren und etwaige Zusammenhänge dieser zu analysieren. Zusätzlich sollte ein stationäres Assessment unmittelbar vor und nach der Implantation einen Einfluss dieser auf die Psyche hinsichtlich Depression und Angst zeigen. 6 Monate nach erfolgreichem Klappenersatz wurden diese Daten erneut erhoben, um Veränderungen aufzuzeigen.

Methode: Bei 18 PatientInnen wurde vor geplanter TAVI eine internistische Untersuchung inklusive Laboranalyse gemacht, ein geriatrisches Assessment mittels standardisierter Tests zur Lebensqualität, Mobilität, Selbstversorgung und kognitiver Fähigkeit erhoben sowie eine umfassende psychiatrische Untersuchung depressiver und ängstlicher Symptomatik durchgeführt. Von diesen konnten 11 ein halbes Jahr nach dem Eingriff reevaluiert werden. Wenige Tage vor und nach TAVI wurden die PatientInnen zusätzlich psychiatrisch untersucht, um einen direkten Einfluss des Eingriffs auf Depression und Angst festzustellen.

Ergebnisse: In der Follow-up-Untersuchung von 11 PatientInnen 6 Monate nach TAVI zeigte sich in mehreren Tests sowohl eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität als auch eine signifikante Verminderung der depressiven Symptomatik und der Inflammation im Vergleich zum Ausgangswert 2 Wochen vor TAVI. Ein unmittelbarer Einfluss des Eingriffs selbst auf Depression und Angst konnte nicht nachgewiesen werden. In der Korrelationsanalyse konnte ein Zusammenhang zwischen Depression und Lebensqualität, und zwischen posttraumatischer Angstsymptomatik, dem Ausprägungsgrad der Aortenstenose und Parametern der Gebrechlichkeit nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Es existiert ein Zusammenhang zwischen Parametern der Aortenstenose, Lebensqualität und Depression, die sich nach erfolgter TAVI verbessern. Aufgrund der kleinen Studienpopulation und der starken Reduktion dieser in der Follow-up-Untersuchung, müssen weiterführende Forschungen erfolgen, um Aussagen über weitere Zusammenhänge treffen zu können.

Abstract

Introduction: Aortic valve stenosis is the most common valve disease in Europe and can be treated very well by transfemoral replacement of the aortic valve especially in patients at higher risk. Since this disease is closely related to geriatric symptoms, depression and inflammatory processes, the aim of this pilot study was to document these symptoms in a patient collective before TAVI and to analyze possible correlations between them. In addition, an inpatient assessment immediately before and after implantation should show an influence of these symptoms on the psyche regarding depression and anxiety. 6 months after successful valve replacement these data were collected again to show changes.

Methods: 18 patients underwent an internal medical examination including laboratory analysis, a geriatric assessment using standardized tests for quality of life, mobility, self-care and cognitive ability and a comprehensive psychiatric examination of depressive and anxiety symptoms. Of these, 11 could be recalled and re-evaluated six months after the intervention. A few days before and after TAVI, the patients were also psychiatrically examined to determine a direct influence of the intervention on depression and anxiety.

Results: In the follow-up study of 11 patients 6 months after TAVI several tests showed a significant improvement of quality of life, a significant reduction of depressive symptoms and inflammation compared to the baseline 2 weeks before TAVI. A direct influence of the intervention itself on depression and anxiety could not be proven. The correlation analysis showed a correlation between depression and quality of life, and between post-traumatic anxiety symptoms, the degree of aortic stenosis and parameters of frailty.

Conclusion: There is a correlation between parameters of aortic stenosis, quality of life, and depression, which improve after TAVI. Due to the small study population and the strong reduction of this in the follow-up study, further research is needed to be able to make statements about further correlations.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Zusammenfassung	3
Abstract	4
Abkürzungen	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
1 Einleitung	11
1.1 Aortenklappenstenose (AST)	11
1.1.1 Definition.....	11
1.1.2 Symptome und Pathophysiologie	11
1.1.3 Diagnostik.....	11
1.1.4 Prognose und Therapie	14
1.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)	17
1.2.1 Indikationen und Voraussetzungen.....	17
1.2.2 Prinzip der TAVI.....	17
1.3 Aortenstenose und Inflammation.....	18
1.4 Aortenstenose und Gebrechlichkeit	18
1.5 Aortenstenose und Depression	19
1.6 Fragestellung und Ziele.....	20
2 Methoden	21
2.1 Studiendesign	21
2.2 Datenerhebung	21
2.2.1 Demographische Daten	21
2.2.2 Internistische Daten	21
2.2.3 Labordaten	22
2.2.4 Geriatrische Daten.....	22

2.2.5	Psychiatrische Daten	25
2.3	Statistik und Datenaufbereitung	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Studienpopulation	27
3.2	Internistisches Assessment.....	28
3.3	Geriatrisches Assessment.....	29
3.3.1	Assessment der Selbstversorgung und Lebensqualität:	29
3.3.2	Assessment der Mobilität und des körperlichen Status:	29
3.3.3	Assessment zur kognitiven Situation	30
3.4	Psychiatrisches Assessment.....	31
3.5	Korrelationsanalyse.....	35
3.5.1	Aortenstenose und Inflammation	35
3.5.2	Aortenstenose und Gebrechlichkeit.....	35
3.5.3	Aortenstenose und psychiatrische Symptome.....	37
3.5.4	Gebrechlichkeit, Lebensqualität und die Psyche	38
3.6	Depressive und nicht depressive PatientInnen im Vergleich.....	42
3.6.1	Aortenstenose.....	42
3.6.2	Geriatrische Daten.....	42
4	Diskussion.....	44
4.1	PatientInnenkollektiv und Korrelationsanalyse	44
4.2	Verlauf und Follow-up	46
4.3	Vergleich depressiver PatientInnen mit nicht depressiven PatientInnen .	46
4.4	Limitationen.....	47
4.5	Zusammenfassung und Ausblick	47
5	Literaturverzeichnis	49

Abkürzungen

ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AST	Aortenklappenstenose; Aortenstenose
AVA	funktionelle Aortenklappenöffnungsfläche
BDI-II	Beck Depression Inventar
BIA	bioelektrische Impedanzmessung
BMI	Body-Mass-Index
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale- Geriatric
CK	Kreatinkinase
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C reaktives Protein
CT	Computertomographie
CW-Doppler	Continuos Wave Doppler
EF = LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D-5L	European Quality of Life in 5 Dimensions and Levels
EQ-Index	European Quality of Life Index
EQ-VAS	European Quality of Life – visuelle Analogskala
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GDS	Geriatrische Depressionsskala
HADS	Hospital-Anxiety-and-Depression-Score
HADS-A	Hospital-Anxiety- Score
HADS-D	Hospital -Depression-Score
HAMD	Hamilton-Test
HGS	Hand Grip Strength
HZV	Herzzeitvolumen
IADL	instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt

MMSE	Mini-Mental-State-Exam
MRT	Magnetresonanztomographie
nt-proBNP	n-terminales pro natiuretisches Peptid
Pmean	mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
PTSS-10	posttraumatische Symptomskala
SAVR	chirurgischer Aortenklappenersatz
SF-36	Short-Form-Health-Score
SF-36KSS	körperliche Summenskala des Short-Form-Health-Score
SF-36PSS	psychische Summenskala des Short-Form-Health-Score
SPPB	Short Physical Performance Battery
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
Vmax	Maximalgeschwindigkeit über der Aortenklappe
ZBI	Zarit Burden Interview

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema einer dopplerechokardiographischen Beurteilung der Aortenstenose.....	12
Abbildung 2: Management der hochgradigen Aortenstenose nach den aktuellen ESC-Guidelines.	15
Abbildung 3: Short-Form-Health 36.....	24
Abbildung 4: Graphischer Verlauf der Ergebnisse der psychiatrischen Tests zu 4 Visiten.	33
Abbildung 5: Säulendiagramm: Vergleich der Depressivität zu Visite 1 und Visite 4..	34
Abbildung 6: Punkt-Streudiagramm. Signifikante Korrelation zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion und dem Score der CIRS-G. ...	36
Abbildung 7: Punkt-Streudiagramm. Signifikante Korrelation zwischen dem PTSS-10 und Parametern der Aortenstenose in der Baselineanalyse.	38
Abbildung 8: Punkt-Streudiagramm. Signifikante Korrelation zwischen Parametern der Lebensqualität und Depressionstests in der Baselineanalyse..	39
Abbildung 9: Punkt-Streudiagramm. Signifikante Korrelation zwischen der geriatrischen Depressionsskala (GDS) und geriatrischen Parametern.	40
Abbildung 10: Punkt-Streudiagramm: Signifikante Korrelation zwischen dem PTSS-10 und Parametern der Gebrechlichkeit in der Baselineanalyse.	41
Abbildung 11: Boxplot der Lebensqualität bei PatientInnen ohne depressive Symptomatik im Vergleich zu PatientInnen mit depressiver Symptomatik.	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrade der Aortenstenose.	14
Tabelle 2: Basischarakteristika der Studienpopulation.	27
Tabelle 3: Ergebnisse des internistischen Assesments inklusive der Laboranalyse.	28
Tabelle 4: Ergebnisse des geriatrischen Assessments	30
Tabelle 5: Ergebnisse des psychiatrischen Assessments..	31
Tabelle 6: Korrelationsanalyse der Parameter der Aortenstenose mit den Entzündungswerten.....	35
Tabelle 7: Korrelationsanalyse der Parameter der Aortenstenose mit den geriatrischen Tests in der Baselineuntersuchung.	36
Tabelle 8: Korrelationsanalyse der Parameter der Aortenstenose mit den psychiatrischen Tests in der Baselineuntersuchung.....	37
Tabelle 9: Korrelationsanalyse der Parameter der Depression mit den geriatrischen Tests in der Baselineuntersuchung.	38
Tabelle 10: Korrelationsanalyse der Parameter der Angst mit den geriatrischen Tests in der Baselineuntersuchung.	41

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose (AST)

1.1.1 Definition

Die Aortenklappenstenose ist ein Klappenvitium, bei dem eine inkomplette Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes vorliegt. Sie ist nach dem arteriellen Hypertonus und der koronaren Herzkrankheit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in den Industrieländern, und somit die häufigste Klappenläsion in Europa. (1, 2)

1.1.2 Symptome und Pathophysiologie

Die klassischen Leitsymptome der AST sind Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkopen. Angina pectoris tritt meist auf, wenn als Komorbidität auch eine KHK vorliegt, kann aber auch Symptom einer isolierten AST sein, wenn es bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch des Myokards zu einer verminderten Perfusion der Koronarien kommt. PatientInnen schildern das Auftreten von Synkopen häufig bei oder nach Belastungssituationen. Durch eine nur reduziert mögliche Erhöhung des HZV in solchen Situationen kann es zu einer kurzzeitigen zerebralen Minderperfusion kommen, die eine Synkope verursacht. Das verminderte HZV ist häufig auch Ursache für Dyspnoe, die ebenfalls in erster Linie bei Belastung auftritt. (1-3)

Durch die verringerte Klappenöffnungsfläche kommt es zur erhöhten Druckbelastung und in weiterer Folge zur konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Die systolische Funktion kann zwar in Ruhe normal sein, bei Belastung aber häufig nicht ausreichend adaptiert werden. Darüber hinaus ist die diastolische Funktion in den meisten Fällen auch beeinträchtigt. (3)

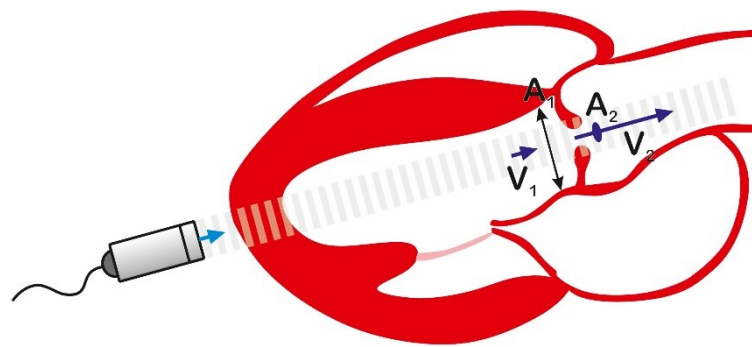
1.1.3 Diagnostik

Initial wird die Aortenstenose meist als Systolikum über der Aortenklappe bei der Auskultation vermutet und mittels Echokardiographie bestätigt. Dabei kann es sein, dass die PatientInnen noch symptomfrei sind oder sich bereits symptomatisch präsentieren. (4)

Der Echokardiographie fällt hierbei eine Schlüsselrolle zu. Als einziges nichtinvasives Verfahren lässt sich durch sie eine AST erkennen, klassifizieren und eine Aussage über Schweregrad und damit auch Prognose treffen. (5) Hierbei spielen folgende Parameter eine wichtige Rolle:

- die maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe (V_{max}),
- der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe (P_{mean}), der mittels der Bernoulli Gleichung berechnet wird (ergänzend kann auch der maximale Druckgradient bestimmt werden),
- und die funktionelle Klappenöffnungsfläche (AVA), die mit der Kontinuitätsgleichung berechnet wird. (6)

1.1.3.1 Druckgradient



$$\Delta p = 4 (V_2^2 - V_1^2) \quad A_2 = A_1 \frac{V_1}{V_2}$$

Abbildung 1: Schema einer dopplerechokardiographischen Beurteilung der Aortenstenose.

Ermittlung des Druckgradienten mittels Bernoulli Gleichung und Abschätzung der Klappenöffnungsfläche mittels Kontinuitätsgleichung nach Roskamm et al. (1). $\Delta p = P_{mean}$ = mittlerer Druckgradient; V_1 = Flussgeschwindigkeit vor der Stenose; V_2 = Flussgeschwindigkeit in der Stenose (V_{max}); A_1 = Querschnitt des LVOT; A_2 = Querschnitt in der Stenose.

Der P_{mean} in der Aorta wird mittels Bernoulli Gleichung ermittelt und basiert auf dessen Zusammenhang mit der Flussgeschwindigkeit (3):

$$P_{mean} = \Delta p = 4(V_2^2 - V_1^2)$$

Die Flussgeschwindigkeit vor der Stenose (V_1) ist wesentlich geringer als in der Stenose (V_2) und kann daher vernachlässigt und die Formel dadurch weiter vereinfacht werden (3):

$$P_{mean} = \Delta p = 4V_2^2$$

Um so hohe Geschwindigkeiten messen zu können, kommt der CW-Doppler zum Einsatz. Aus der Geschwindigkeitskurve kann also V_{max} (V_2) ermittelt und somit der P_{mean} berechnet werden. Der Druckgradient wird allerdings nicht nur durch die stenosebedingt erhöhte Flussgeschwindigkeit beeinflusst, sondern auch durch das Durchflussvolumina pro Zeiteinheit. Gibt es also Komorbiditäten, die dieses Volumen beeinflussen (z.B. Aorteninsuffizienz oder Sepsis), beeinflussen diese auch den P_{mean} und es wird auf eine falsch hochgradige oder falsch niedriggradige Stenose geschlossen. (1)

1.1.3.2 Klappenöffnungsfläche

Deshalb ist auch die Berechnung der Klappenöffnungsfläche relevant.

Diese kann mittels Kontinuitätsgleichung oder Planimetrie berechnet werden. In der transthorakalen Echokardiographie (TTE) ist die Kontinuitätsgleichung die erste Wahl, da die Planimetrie nur in der transösophagealen Echokardiographie (TEE) akkurate Messungen ermöglicht (7).

Die Kontinuitätsgleichung basiert auf der Überlegung, dass das Durchflussvolumen sowohl im Querschnitt der linksventrikulären Ausflussbahn (A_1) als auch im stenotischen Querschnitt (A_2) gleich groß ist:

$$A_1 V_1 = A_2 V_2$$

Umgeformt ergibt sich zur Berechnung der Klappenöffnungsfläche (stenotischer Querschnitt) folgende Formel:

$$A_2 = \frac{A_1 V_1}{V_2}$$

A_1 berechnet sich näherungsweise mithilfe des Durchmessers des linksventrikulären Ausflusstrakts (d) und der Kreisformel.

$$A_1 = \pi \left(\frac{d}{2} \right)^2$$

Diese Berechnung hat den Nachteil, dass davon ausgegangen wird, dass der LVOT ein perfekter Kreis ist. Dieser ist jedoch echokardiographisch im Schnittbild nicht immer eindeutig abgrenzbar. (1)

Deshalb wird in den Leitlinien derzeit die Klappenöffnungsfläche nicht zur Differenzierung nicht-schwergradiger AST herangezogen. (7)

1.1.3.3 Graduierung

Die Evaluierung der Aortenstenose ist für das weitere Vorgehen essentiell. Die Echokardiographie spielt dabei eine Schlüsselrolle und gilt als Standard, um den Schweregrad der AST festzustellen (6).

Die Schweregrade werden wie in Tabelle 1 ersichtlich eingeteilt.

	Milde Aortenstenose	Moderate Aortenstenose	Schwere Aortenstenose
Vmax (m/s)	2,0 - 2,9	3,0 - 3,9 m/s	> 4,0
Pmean (mmHg)	< 20	20 - 39	> 40
AVA (cm²)			< 1

Tabelle 1: Schweregrade der Aortenstenose. (7) Zur Diagnose eines Schweregrades muss mindestens ein Kriterium der zugehörigen Spalte erfüllt sein.

In der klinischen Praxis müssen weitere Aspekte, wie die Ejektionsfraktion (EF), der Kalzifizierungsgrad der Klappe, und der Blutdruck berücksichtigt werden und haben dementsprechend Einfluss auf die klinische Entscheidungsfindung. So kann es vorkommen, dass sich die vorliegende Aortenstenose nicht in das Schema aus Tabelle 1 einordnen lässt, und weitere Parameter zur entsprechenden Bestimmung erhoben werden müssen. (5)

1.1.4 Prognose und Therapie

Wenn sich noch keine Symptome, egal welcher Art, zeigen, kann oftmals bis zum Auftreten solcher mit einem Eingriff zugewartet werden (8). Wenn ein Patient symptomatisch wird, verschlechtert sich die Prognose rasch und die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt noch 2-3 Jahre. Zusätzlich steigt das Risiko für einen plötzlichen Herztod (3).

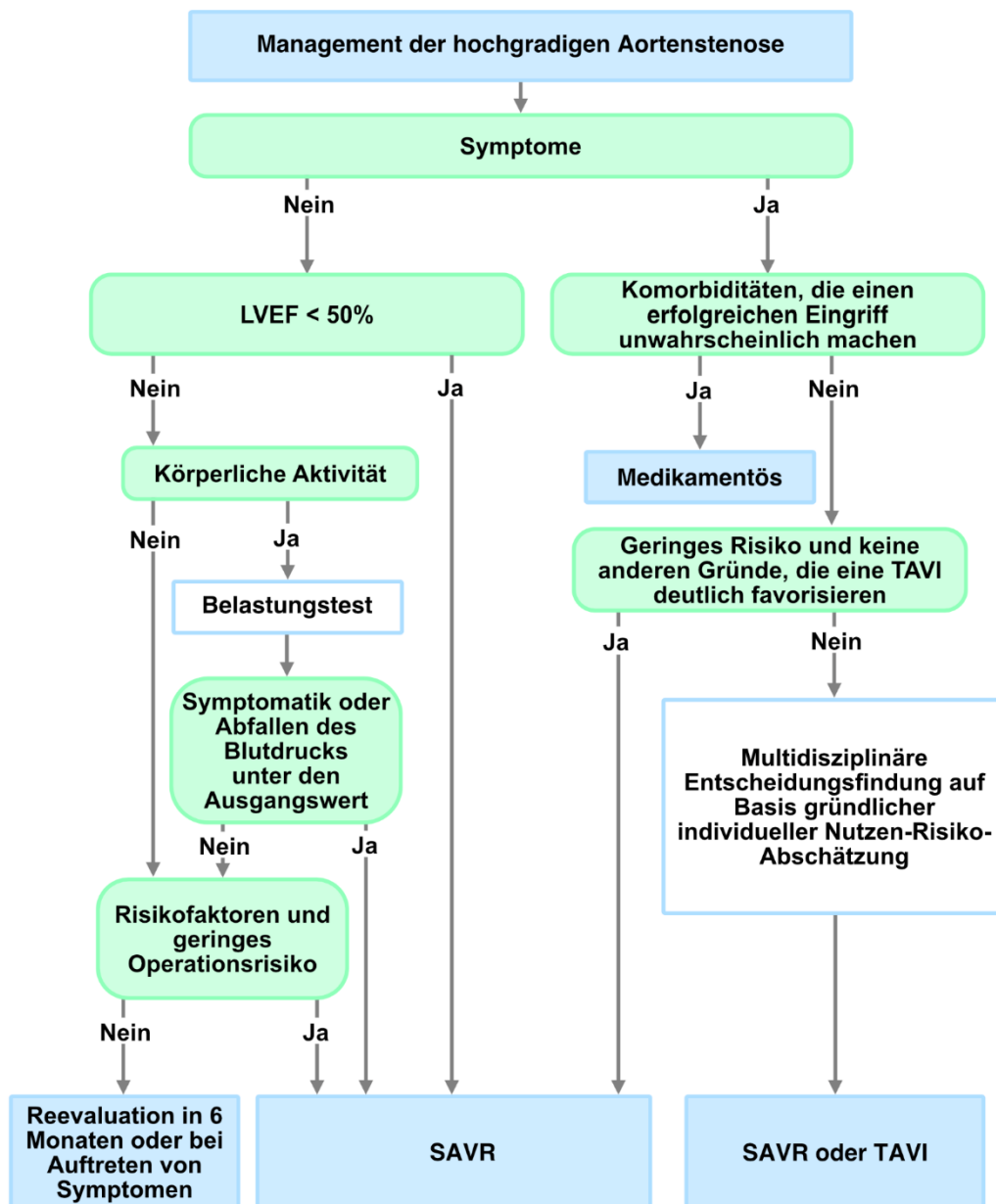


Abbildung 2: Management der hochgradigen Aortenstenose nach den aktuellen ESC-Guidelines. (5)

Der Schweregrad der Aortenstenose korreliert nicht direkt mit dem Auftreten einer Symptomatik. Demnach können auch PatientInnen mit einer höhergradigen Stenose über einen längeren Zeitraum asymptomatisch bleiben. (9)

Bei PatientInnen mit einer asymptomatischen Aortenstenose sollte je nach EF, Risikofaktoren und Nutzen ein chirurgischer Aortenklappenersatz oder eine konservative Therapie mit regelmäßigen Kontrollen erwogen werden. Bei

asymptomatischen PatientInnen mit einer normalen EF, die keine Risikofaktoren mitbringen und körperlich nicht aktiv sind, kann unter konservativer Therapie abgewartet und kontrolliert werden. (5)

Eine symptomatische AST, ob spontan oder im Belastungstest, ist die stärkste Indikation für einen therapeutischen Eingriff. Die Art der Intervention sollte je nach dem individuellen Risiko der PatientInnen multidisziplinär im Heart Team (Kardiologe, Herzchirurg und Herzanästhesist) entschieden werden. (5) Bei deutlich symptomatischen PatientInnen mit einer hochgradigen Aortenstenose ist der Ersatz der Aortenklappe die einzige Therapie, die die Lebensqualität nachgewiesen verbessert (10).

1.1.4.1 Chirurgischer Aortenklappenersatz (SAVR)

Eine Operationsindikation besteht auch bei asymptomatischen PatientInnen dann, wenn mehrere Herzklappen operiert werden müssen, der Patient an einer operationsbedürftigen KHK leidet oder die EF unter 50% liegt (3).

1.1.4.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

Die TAVI ist bereits seit mehreren Jahren bei hochgradiger Aortenstenose das Standardverfahren für HochrisikopatientInnen und mittlerweile auch für PatientInnen mit mittlerem chirurgischem Risiko (5). Auch bei PatientInnen, die nur ein geringes chirurgisches Risiko aufweisen, zeigt sich eine geringere Mortalität im Vergleich zum chirurgischen Klappenersatz (11, 12). Derzeit ist aufgrund der Datenlage, vor allem in Bezug auf PatientInnen unter 75 Jahren, bei geringem chirurgischem Risiko ohne weitere Risikofaktoren, wie erhöhte Gebrechlichkeit, mit einer Empfehlung des Grades 1B eine SAVR gegenüber einer TAVI zu bevorzugen (5).

1.1.4.3 Medikamentöse Therapie:

Es gibt derzeit keinerlei gerichtete medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose. Obwohl eine Statin-Gabe Einfluss auf die Atherosklerose hat, haben mehrere randomisierte Studien gezeigt, dass diese die Progression der Aortenstenose nicht beeinflusst (10).

PatientInnen, die keinen Aortenklappenersatz erhalten sollen oder können, werden nach ihren Komorbiditäten behandelt. Im Mittelpunkt stehen dabei die Herzinsuffizienztherapie, die hypertensive Therapie und die antiarrhythmische Therapie (5).

1.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

1.2.1 Indikationen und Voraussetzungen

Nach Entscheidung für eine TAVI erfolgt zur Beurteilung der Klappenmorphologie und der Größe des Anulus eine TEE. Da dieser nicht immer mittels Echokardiographie genau bestimmbar ist oder unterschätzt wird, wird ein kontrastmittelgestütztes CT oder MRT des Herzens durchgeführt, um eine millimetergenaue Rekonstruktion der Aortenwurzel zu erhalten, die die korrekte Auswahl der Klappengröße und Klappenart ermöglicht. Zusätzlich ist eine CT-Angiographie der thorakalen Aorta, und eine Angiographie der Becken und Beinvenen notwendig. Eine relevante KHK muss mit einer Koronarangiographie ausgeschlossen werden. Bei Vorliegen einer solchen, sollte diese noch vor der TAVI Prozedur saniert werden. (13)

1.2.2 Prinzip der TAVI

Bei dem Eingriff wird über ein arterielles Gefäß ein Draht eingebracht und bis über die Aortenklappe vorgeschoben. Die Klappe wird mit einem Ballonkatheter gesprengt, die Klappenanteile nach außen gedrängt, die neue Klappe platziert und dort entfaltet. (13)

Zur TAVI stehen verschiedene Zugangswege zur Auswahl. Der transfemorale Zugang ist der mit der geringsten Invasivität und ist auch ohne Vollnarkose möglich. Die Operationswunde ist klein und eine frühe Mobilisierung kann angestrebt werden. Alternativ kann auch über die Arteria subclavia oder den Aortenbogen implantiert werden. Zusätzlich ist auch ein chirurgischer Zugang über den linksventrikulären Apex möglich. (13)

1.3 Aortenstenose und Inflammation

Der Prozess, der die Veränderungen an der Aortenklappe bedingt, ist eng mit Lipidakkumulation, Inflammation und Kalzifikation verknüpft und ähnelt somit dem, der zu Atherosklerose führt (14). Somit zeigen sich Faktoren, wie Alter, Geschlecht, LDL, Hypertension und Rauchen, die auch mit Atherosklerose assoziiert sind, auch relevant bei PatientInnen mit einer degenerativen AST (15). Bereits früh in der Entstehung der Aortenstenose sind lokal inflammatorische Zellen vorherrschend, die eine Versteifung und eine Kalzifizierung der Klappe begünstigen (16). Bei der fortgeschrittenen AST ist nicht nur eine lokale, sondern auch eine systemische Inflammation beschrieben. Parameter, wie erhöhte CRP-Werte, die eine systemische Inflammation im Körper anzeigen, wurden auch bei PatientInnen mit degenerativer AST vermehrt nachgewiesen (17, 18). Erste Daten zeigen, dass durch eine Reduktion eines hohen CRPs und damit einer systematischen Inflammation das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden kann (18).

1.4 Aortenstenose und Gebrechlichkeit

Die Gebrechlichkeit quantitativ zu messen ist nicht einfach. In vielen Studien wird diese an einer 5-Meter-Gehstrecke, die nicht in maximal 6 Sekunden bewältigt werden kann, festgemacht und gilt als Vorzeichen für eine erhöhte Sterblichkeitsrate nach Herzoperationen (19).

Eine weitere Studie, in der zusätzlich zur 5-Meter-Gehstrecke die Handkraft, das Serumalbumin und die Unabhängigkeit im Alltag zur Bestimmung der Gebrechlichkeit erhoben wurden, zeigt, dass bei Gebrechlichkeit in kurzer Zeit nach TAVI (30 Tage) zwar kein schlechteres Outcome eintritt als bei nicht Gebrechlichen, sehr wohl aber nach einem Jahr eine schlechtere Lebensqualität und höhere Mortalität zu erwarten sind. (20)

Afialo et al. haben ein Schema für die Erfassung von Gebrechlichkeit bei PatientInnen mit einer Aortenklappenstenose entwickelt, das auf Anämie (Hämoglobinwert ♀: <12g/dl bzw. ♂: <13g/dl), Hypalbuminämie (Serumalbumin <3,5g/dl), Muskelschwäche (5 Mal freihändig aufstehen >15sek) und kognitiver Beeinträchtigung (Mini-Mental-State-Exam <23) beruht, und laut ihrer Studie im

Vergleich zu anderen erhobenen Tests die stärkste Aussagekraft bezüglich der 1-Jahres-Mortalität hat. Des Weiteren zeigen sie, dass eine höhere Mortalität vor TAVI deutlich mit einem höheren Alter und einem niedrigeren BMI, Hämoglobin, Serumalbumin, Pmean über der Aortenklappe und niedrigerer EF, assoziiert ist. (21) Auch wenn in unterschiedlichen Studien die Gebrechlichkeit durch verschiedene Parameter gemessen wurde, zeigte sich eine deutlich erhöhte 1-Jahres-Mortalität bei erhöhter Gebrechlichkeit vor TAVI im Vergleich zu geringer Gebrechlichkeit (22). Gebrechlichkeit, kardiovaskuläre Erkrankungen und systemische Inflammation sind eng miteinander verknüpft und beeinflussen sich gegenseitig (23). Erhöhte Entzündungsmarker zeigen sich sowohl bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen, als auch bei gebrechlichen Menschen (24).

1.5 Aortenstenose und Depression

Dass zwischen Gebrechlichkeit und Depression der älteren Bevölkerung ein Zusammenhang besteht, wurde bereits mehrfach gezeigt (25, 26). Aber auch mit chronischer Entzündung sind Depressionen eng verknüpft und beeinflussen sich gegenseitig (27). So findet man bei depressiven PatientInnen vermehrt positive akute Phase Proteine, aktivierte T-Zellen, eine gesteigerte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und eine verminderte Anzahl von negativen akute Phase Proteinen (Albumin, Transferrin) (28, 29). Der Grund dafür könnte die immunmedierte Reduktion von Tryptophan sein, das für die Serotoninbildung benötigt wird (30, 31).

Ein direkter Zusammenhang zwischen der Aortenklappenstenose und depressiven Erkrankungen oder Angst konnte nach derzeitigem Wissensstand noch nicht nachgewiesen werden, jedoch wurden bei einem Drittel älterer PatientInnen mit Aortenstenose auch depressive Symptome nachgewiesen, die auch mit einer höheren Mortalität nach TAVI assoziiert sind (32). In der Regel ist die AST eine Erkrankung des älteren Menschen, was mit einem hohen Maß an Begleiterkrankungen einhergeht. Wenn die kognitive Funktion erhalten ist, kommt es häufiger zu ängstlicher oder depressiver Verstimmung (33).

1.6 Fragestellung und Ziele

Diese Pilotstudie charakterisiert ein PatientInnenkollektiv mit indizierter TAVI umfassend und multidisziplinär. Schwerpunkte der Untersuchung sind die depressive Symptomatik, Gebrechlichkeit und Lebensqualität.

Die zentrale Hypothese ist, dass PatientInnen mit einer höhergradigen symptomatischen Aortenstenose eine verringerte Lebensqualität haben, und sich diese durch die Implantation einer TAVI nach 6 Monaten verbessert. Da, wie oben beschrieben, Gebrechlichkeit, Depression und Aortenstenose eng miteinander verknüpft sind, stellt sich die Frage, ob und wie diese miteinander korrelieren und sich innerhalb des 6-monatigen Beobachtungszeitraums verändern und welchen Einfluss das zukünftig auf PatientInnenselektionen und Qualitätsmanagement haben könnte. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf das psychiatrische Assessment gelegt und untersucht, ob der Eingriff selbst unmittelbare Auswirkungen auf dieses zeigt.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

In diesem Pilotprojekt wurden 18 PatientInnen mit geplanter transfemorale TAVI eingeschlossen. Teilnehmen konnten alle PatientInnen zwischen 19 und 99 Jahren, mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose, die an keinen anderen schwerwiegenden Erkrankungen, die das Immunsystem beeinflussen, leiden. Zu 4 Zeitpunkten wurden die PatientInnen internistisch, psychiatrisch und geriatrisch untersucht und Blut zur Laboranalyse abgenommen. Die Datenerhebung fand als Baselineanalyse während eines ambulanten Besuchs ca. 2 Wochen vor geplanter TAVI-Implantation (Visite 1) statt. Danach wurden Daten stationär einen Tag vor TAVI (Visite 2) und 3-5 Tage nach TAVI (Visite 3) und schließlich 6 Monate nach TAVI (Visite 4) wieder ambulant erhoben.

2.2 Datenerhebung

Folgende Daten wurden vollständig zum ersten und zum vierten Zeitpunkt erhoben. Zu den Visiten 2 und 3 wurden internistische, geriatrische und psychiatrische Daten in gekürzter Form erfasst.

2.2.1 Demographische Daten

Es wurden grundlegende Daten zu Familienstand, Wohnsituation und Bildungsstand erhoben, um die demographische Zusammensetzung der Studienpopulation beurteilen zu können.

2.2.2 Internistische Daten

Relevante Vorerkrankungen wurden anamnestisch erhoben.

Als diese definiert wurden: arterielle Hypertonie, transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall, tumoröse Erkrankungen, Hüftfraktur, Osteoporose, Asthma, COPD, Herzversagen, Diabetes, Ulcera, Angina Pectoris, bekannte

Vorhofflimmerarrhythmie, Herzinfarkt oder weitere, die frei angegeben werden konnten.

Ein physikalischer Status erfolgte, der die Parameter Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI), Blutdruck und Herzfrequenz umfasste. Zusätzlich wurde ein EKG geschrieben, um zwischen Sinusrhythmus und Vorhofflimmerarrhythmie zu unterscheiden und eine Echokardiographie durchgeführt. Dabei wurde die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, der mittlere arterielle Druckgradient über der Aortenklappe, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt und vor TAVI die Klappenöffnungsfläche gemessen.

2.2.3 Labordaten

Folgende Labordaten wurden erfasst und ausgewertet:

Hämoglobin, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Serumeisen, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, Präalbumin, Serumkreatinin, CK, Gamma-GT, nt-proBNP, CRP.

2.2.4 Geriatrische Daten

Mittels diverser geriatrischer Scores lassen sich verschiedenste Daten zum funktionellen Status der PatientInnen erheben.

Dabei wurde die Fähigkeit zur Selbstversorgung (ADL, IADL, ZBI), Mobilität (SPPB), körperlicher Zustand (CIRS-G, HGS, BIA) und psychische und kognitive Situation (MMSE, GDS, Euro-5D-5L) durch einen Geriater abgefragt.

2.2.4.1 Fähigkeit zur Selbstversorgung und Lebensqualität

Um sich von der Alltagskompetenz der PatientInnen ein Bild zu machen, bieten die Bestimmung der grundlegenden Aktivitäten (ADL) und der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) eine gute Möglichkeit.

Der ADL Score wurde aus 6 einfachen Aktivitäten (Baden, Anziehen, Toilettengang, Transfer, Kontinenz und Essen) erhoben (34). Separat von den ADL wurden die IADL nach Lawton et al. (35) erhoben, durch welche häufig milde kognitive Einschränkungen oder frühe Demenz demaskiert werden können, während eine Einbuße der ADL häufig erst im späteren Demenzstadium oder aufgrund physikalischer Einschränkungen auftritt. (35)

In beiden Scores wird auf einer vierstufigen Bewertungsskala zwischen „unabhängig“ (0 Punkte) und „komplett anhängig“ (4 Punkte) differenziert. Falls die Person die Aktivität im Alltag gewohnheitsmäßig nicht durchführt, wurde abgeschätzt, wie selbstständig sie fähig wäre diese zu meistern und dementsprechend Punkte vergeben. Somit wurden für ADL 0 – 24 und für IADL 0 – 32 Punkte vergeben.

Das Zarit Burden Interview (ZBI) wurde bei PatientInnen erhoben, die nicht in einer selbstversorgenden Wohnsituation leben, um die Art der Fremdversorgung und mit ihr einhergehende Belastungen einschätzen zu können. (36)

Mit dem EQ-5D-5L-Test wurden die PatientInnen zu ihrer Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltäglichen Tätigkeiten, Schmerzen, Angst oder Depressionen befragt. Zu jeder Frage gibt es 5 mögliche Antworten. Diese werden zusammen in einen Index (EQ-Index) von 0 – 1 umgerechnet, wobei 0 einem sehr schlechten und 1 einem sehr guten Gesundheitszustand entspricht. Dieser Index ist regional unterschiedlich, da sich die Gewichtung der einzelnen Dimensionen je nach Ort des Lebensmittelpunktes unterscheidet. Für die Berechnung in dieser Studie wurde der Index zwar nach dem Lebensstandard in Deutschland berechnet, dürfte sich aber kaum von jenem des österreichischen Standards unterscheiden. (37)

Des Weiteren wurde auf einer visuellen Skala (EQ-VAS) zwischen 0 und 100 der zum Erhebungszeitpunkt subjektiv empfundene Gesundheitszustand erhoben, wobei 0 einem sehr schlechten und 100 einem ausgezeichneten Zustand entspricht.

Ebenso wird der international gebräuchliche Short-Form-Health-Score (SF-36) nach Ware et al. (38) verwendet, der zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wird. Jeder Frage wird ein Wert von 0 – 100 zugeordnet und diese Fragen werden in 8 Skalen zusammengefasst. Eine höhere Punktezahl entspricht einer besseren Gesundheit in der jeweiligen Skala. Eine Zusammenfassung der Skalen in 2 Summenskalen dieses Testverfahrens ermöglicht hierbei eine getrennte Beurteilung der physikalischen und der mentalen Gesundheit. (38-40)

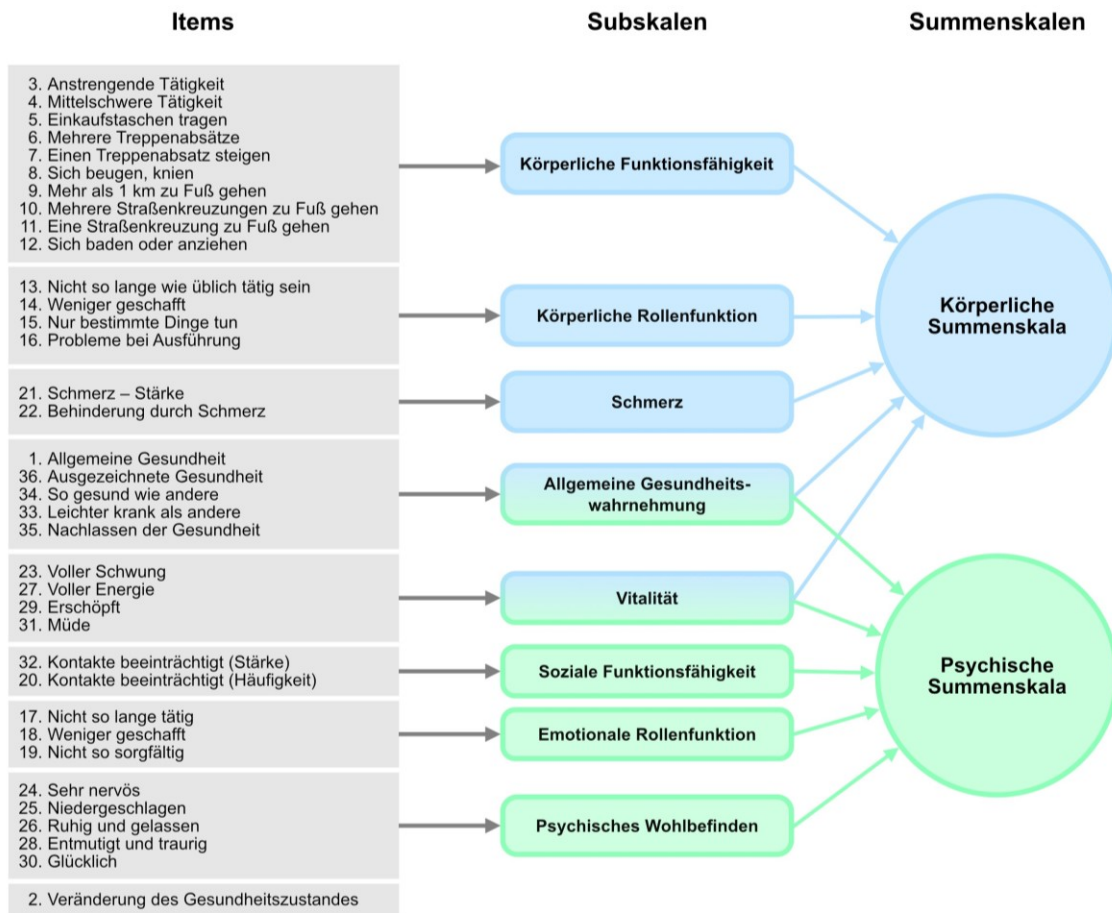


Abbildung 3: Short-Form-Health 36. Inhalt der erhobenen Items aus dem SF-36 und deren Zusammenfassung in eine körperliche und eine psychische Summenskala.

2.2.4.2 Mobilität und körperlicher Status

Um sich ein Bild über die physische Verfassung zu machen, wurde der Short-Physical-Performance-Battery-Test (SPPB) durchgeführt. Er beinhaltet nicht nur die Ganggeschwindigkeit über 4 Meter, sondern auch die Standsicherheit und die Fähigkeit wiederholt freihändig aus einem Sessel aufzustehen. Zwischen 0 und 12 Punkte können erreicht werden, wobei niedrigere Werte auf eine stärkere Gebrechlichkeit schließen lassen. (41)

Die Handkraft steht direkt mit der Muskelmasse und indirekt mit der körperlichen Verfassung in Zusammenhang und ist in einigen Studien mit Gebrechlichkeit, Ernährungszustand oder anderen Zeichen der körperlichen Verfassung assoziiert. Auch wenn ein kausaler Zusammenhang nicht direkt gesichert ist, gibt es eine Korrelation zur Gebrechlichkeit. (42, 43) Im Rahmen unserer Pilotstudie wurde eine

standardisierte Testung (HGS) nach Roberts et al. durchgeführt (44). Aus 6 Versuchen, 3 jeder Hand, wurde der beste zur Auswertung herangezogen.

Eine bioelektrische Impedanzmessung (BIA) wurde durch geschultes Personal durchgeführt, sofern keine Ausschlussgründe dafür vorhanden waren. Die Muskelmasse wurde anschließend nach Janssen et al. berechnet (45).

Als kumulative Beurteilung von Erkrankungen bei geriatrischen PatientInnen wurde die CIRS-G nach Miller eingesetzt (46).

2.2.4.3 Kognitive Situation

Der Mini-Mental-State-Exam (MMSE) wurde zur Erhebung der kognitiven, demenziellen Symptomatik angewandt. (47)

2.2.5 Psychiatrische Daten

2.2.5.1 Depressive Symptomatik

Zur Fremdbeurteilung depressiver Symptome mittels Hamilton-Test (HAMD) wurde die deutschsprachige Version der Hamilton-Depressionsskala eingesetzt. Der Fragebogen besteht aus 21 Fragen, in denen 0 – 2 oder 0 – 4 Punkte vergeben werden. Bei der Aufsummierung zeigen höhere Werte einen schweren Grad depressiver Symptomatik. Die Cut Offs wurden auf 0 – 9 Punkte für keine, 10 – 20 Punkte für leichte, 21 – 30 Punkte für mittelschwere und ab 31 Punkte schwere, depressive Symptomatik festgelegt. (48)

Zur Selbstbeurteilung wurde der Beck-Depression-Inventar (BDI-II) herangezogen. Es wird eine Einschätzung der depressiven Symptomatik in 21 Fragen mit 4 möglichen Antworten vorgenommen (49). Die Auswertung erfolgt über eine direkte Wertesummation (Bereich: 0 – 63 Punkte). Höhere Werte zeigen eine stärkere, depressive Stimmung an.

Die Cut Offs zur Einschätzung des Schweregrades werden auf 0 – 13 Punkte für keine oder minimale, 14 – 19 für milde, 20 – 28 für moderate, 29 – 63 Punkte für schwere, depressive Symptome festgelegt (50).

Der SF-36 ist auch für das psychiatrische Assessment von Interesse, da vor allem die Dimension der psychischen Gesundheit Aufschluss über die Depressivität des PatientInnenkollektivs geben kann (39).

Speziell für geriatrische PatientInnen entwickelt wurde die kurze Form, der geriatrischen Depressionsskala (GDS), bestehend aus 15 Fragen, als weiterer Test

zur Feststellung depressiver Verstimmung. Der Verdacht auf mäßig depressive Störungen besteht bei >5 Punkten, auf schwere Depressionen bei ≥10 Punkten. (51)

2.2.5.2 Angst und posttraumatische Symptomatik

Der Hospital-Anxiety-and-Depression-Score (HADS) ist ein gut etabliertes zweiteiliges Selbstbeurteilungsverfahren mit je 7 Fragen zur Beurteilung von Angst (HADS-A) und Depression (HADS-D). Die Wertebereiche liegen bei 0 – 21 je Skala, wobei höhere Werte stärkere Depressivität bzw. Ängstlichkeit zeigen. Der Cut-off-Wert wird für beide Skalen auf 8 festgelegt. (52, 53)

Mit der deutschen Version der Post-Traumatic-Symptome-Scale (PTSS-10) wurde die Symptomatik eines posttraumatischen Belastungssyndroms erhoben und mittels Summation zusammengezählt. Je höher der Punktwert, desto ausgeprägter die Symptomatik. (54)

2.3 Statistik und Datenaufbereitung

Sämtliche erhobene Parameter der Studie wurden im Papierformat erfasst, in SPSS (Version 25) übertragen und eine statistische Analyse der anonymisierten Daten durchgeführt. Zum Vergleich zwischen den Messzeitpunkten wurde der Wilcoxon Rangsummentest angewandt, wobei immer nur jene PatientInnen verglichen wurden, die auch zu beiden verglichenen Visiten untersucht worden sind. Eine Korrelationsanalyse nach Spearman erfolgte anhand der Parameter der Baselineuntersuchung. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich der zu Visite 1 als depressiv und nicht depressiv eingestuft Stichprobe durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In diese Pilotstudie wurden 18 Personen eingeschlossen, davon 5 Männer und 13 Frauen, die ein Durchschnittsalter von 82 ± 8 Jahren aufwiesen.

Baseline-Parameter (Visite 1)		Mittelwert \pm SD oder N (%)	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)		82 \pm 8,0	60	92
Geschlecht	Männlich	5 (27,8)		
	Weiblich	13 (72,2)		
EKG-Rhythmus	Sinusrhythmus	13 (72,2)		
	Vorhofflimmerarrhythmie	5 (27,8)		
Vorerkrankungen	Arterieller Hypertonus	14 (77,8)		
	TIA	3 (16,7)		
	Schlaganfall	2 (11,1)		
	Tumorerkrankung	4 (22,2)		
	Hüftfraktur	2 (11,1)		
	Osteoporose	7 (38,9)		
	Parkinson	0		
	Asthma bronchiale	0		
	COPD	3 (16,7)		
	Herzinsuffizienz	10 (55,6)		
	Diabetes mellitus	4 (22,2)		
	Druckstellen	1 (5,6)		
	Angina pectoris	0		
	Vorhofflimmerarrhythmie	5 (27,8)		
	Myokardinfarkt	2 (11,1)		
Stationäre Aufenthalte im vergangenen Jahr		1,8 \pm 1,0	0	4
Wohnort	Zuhause	15 (83,3)		
	Pflegeheim	1 (5,6)		
Wohnsituation	Alleine	6 (33,3)		
	Nur mit dem Partner	2 (11,1)		
	Mit den Kindern	6 (33,3)		
Bildung (Jahre)		8,1 \pm 2,3	4	14

Tabelle 2: Basischarakteristika der Studienpopulation. N = Anzahl; SD = Standardabweichung.

Häufige Begleiterkrankungen waren arterielle Hypertonie (77,8%), Herzinsuffizienz (55,6%), Osteoporose (38,9%), Vorhofflimmerarrhythmie (27,8%), Tumorerkrankungen (22,2%) und COPD (16,7%).

Von der Gesamtpopulation erhielten 17 Personen in weiterer Folge eine TAVI. In einem Fall wurde intraoperativ für eine Klappensprengung entschieden und dieser

von Visite 3 und 4 ausgeschlossen. Zu Visite 2 wurden bei 11 PatientInnen und zu Visite 3 bei 13 PatientInnen psychiatrische Daten erhoben. Zum Follow-up nach 6 Monaten konnten von den 17 PatientInnen 11 wie geplant untersucht werden. 2 waren zu dem Zeitpunkt verstorben und 4 lehnten eine weitere Untersuchung ab. Die Mortalität innerhalb der ersten 6 Monate nach der Implantation betrug 11,76% (2 Fälle).

3.2 Internistisches Assessment

Als häufigste Auffälligkeiten im internistischen Status der Baseline Untersuchung, die kardiale Auskultation ausgenommen, präsentierten sich bei 7 (38,9%) PatientInnen Beinödeme, und bei 4 (22,2%) PatientInnen Rasselgeräusche in der Lunge.

		Visite 1 (N=18)	Visite 4 (N=11)	Wilcoxon
		Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	p-Wert
Physikalischer Status	Gewicht (kg)	76,3 ± 17,0	72,4 ± 18,8	0,052
	Größe (cm)	163,8 ± 7,7	164,2 ± 9,3	0,157
	BMI	28,3 ± 5,1	26,6 ± 5,2	0,074
	Systolischer Blutdruck (mmHg)	144,3 ± 25,9	151,2 ± 25,7	0,838
Labor	Diastolischer Blutdruck (mmHg)	81,8 ± 11,3	76,9 ± 19,7	0,285
	CRP (mg/L)	13,0 ± 21,1	1,9 ± 1,7	0,047
	Hämoglobin (g/dL)	12,7 ± 1,4	13,6 ± 2	0,173
	Erythrozytenzahl (T/L)	4,4 ± 0,6	4,5 ± 0,6	0,594
	Leukozytenzahl (G/L)	7,2 ± 1,4	7,0 ± 1,9	0,374
	Serumeisen (µg/dL)	63,3 ± 32,3	80,3 ± 37	0,445
	Ferritin (ng/mL)	98,1 ± 63,7	81,1 ± 64,3	0,386
	Transferrin (g/L)	2,5 ± 0,6	2,5 ± 0,5	0,799
	Transferrin Sättigung (%)	19 ± 12,4	24 ± 12,6	0,507
	Präalbumin (mg/dL)	22,2 ± 4,5	26,3 ± 4,0	0,059
	Serumkreatinin (mg/dL)	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,214
	CK (U/L)	64,7 ± 26,0	69,7 ± 26,1	0,959
	GGT (U/L)	47,3 ± 47,3	50,6 ± 47,1	0,153
	nt-proBNP (pg/mL)	3263,7 ± 4705,9	1039,7 ± 976,5	0,013
	Echokardiographie	AVA (cm ²)	0,6 ± 0,1	
Vmax (m/s)		4,2 ± 0,5	1,9 ± 0,3	0,005
Pmean (mmHg)		46,9 ± 14,2	7,7 ± 2,4	0,005
LV-EF (%)		54,2 ± 11,4	58,6 ± 5	0,444

Tabelle 3: Ergebnisse des internistischen Assessments inklusive der Laboranalyse. Die Signifikanz (p-Wert) bezieht sich ausschließlich auf den Vergleich zwischen Visite 1 und Visite 4, bei den zu beiden Zeitpunkten untersuchten PatientInnen (N=11).

In der Follow-up-Untersuchung nach 6 Monaten war eine deutliche Abnahme des durchschnittlichen Gewichts und somit auch des BMI zu vermerken, die aber keine Signifikanz zeigte. Auch das Präalbumin zeigte einen deutlichen Anstieg bei 9 von 11 PatientInnen, der aber unter dem Signifikanzniveau lag. In der weiteren Laboranalyse zeigte sich der Rückgang des Entzündungsparameters CRP und des natriuretischen Peptids statistisch signifikant ($p=0,013$). In der Echokardiographie wurde durch den Klappenersatz ein signifikanter Rückgang der maximalen Geschwindigkeit und des Druckgradienten über der Aortenklappe erreicht ($p=0,005$). Weitere Parameter und deren Entwicklung sind in Tabelle 3 angeführt.

3.3 Geriatrisches Assessment

3.3.1 Assessment der Selbstversorgung und Lebensqualität:

In den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) wurden durchschnittlich $1,5 \pm 3,1$ Punkte erreicht und 6 Monate nach TAVI durchschnittlich $1,2 \pm 2,4$ Punkte.

Bei den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) betrug der Mittelwert zu Visite 1 $6,3 \pm 8,5$ Punkte und zu Visite 4 $4,1 \pm 3,6$ Punkte. Die Unabhängigkeit verbesserte sich in allen Aktivitäten also nur geringfügig.

Der EQ-Index wurde zur besseren Übersicht in Prozent dargestellt und betrug im Mittel in der Baselineanalyse $80,6 \pm 14,3$ und bei Visite 4 $82,4 \pm 12,4$. Im Vergleich dazu schätzten die PatientInnen ihren Gesundheitszustand auf der visuellen Skala (EQ-VAS) von 0 – 100 im Mittel auf $66,7 \pm 17,3$ und 6 Monate nach TAVI auf $74,6 \pm 15,7$ ein ($p=0,034$).

Beim SF-36 zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität wurden bei diesem Test im Mittel $52,0 \pm 17,9$ Punkte erreicht. 6 Monate nach TAVI-Implantation wurden $73,3 \pm 15,8$ Punkte erreicht ($p=0,003$). In der körperlichen Summenskala (SF-36KSS) veränderte sich das Punktemittel von $43,0 \pm 20,3$ auf $69,8 \pm 17,8$ ($p=0,003$) und in der mentalen (SF-36PSS) von $63,9 \pm 16,4$ auf $76,0 \pm 13,9$ ($p=0,021$).

3.3.2 Assessment der Mobilität und des körperlichen Status:

Zur Beurteilung der Mobilität wurde der SPPB Test durchgeführt, in dem die PatientInnen 2 Wochen vor TAVI im Mittel $5,9 \pm 2,4$ Punkte und 6 Monate nach TAVI $6,8 \pm 2,1$ Punkte erreichten. Von den 11 Personen, die zum 6 Monats-Follow-up

untersucht werden konnten, stagnierte oder verbesserte sich der Test bei 7 (63,6%) und verschlechterte sich bei 4 Personen (36,4%).

Als kumulative Beurteilung von Erkrankungen bei geriatrischen PatientInnen wurde die CIRS-G eingesetzt. Durchschnittlich wurde 2 Wochen vor TAVI ein Mittelwert von $10,2 \pm 2,4$ und zu Visite 4 von $8,3 \pm 3,3$ erreicht. Somit zeigte sich eine Abnahme der kumulativ erhobenen Erkrankungen.

Beim Handkrafttest (HGS) korrelierte bei 10 von 18 PatientInnen die stärkere mit der subjektiv dominanteren Hand. Gemessen wurde der stärkste aus 6 Versuchen mit durchschnittlich $22,4 \pm 7,6$ kg zu Visite 1 und $23,1 \pm 8,9$ kg 6 Monate nach TAVI. Eine bioelektrische Impedanzmessung (BIA) konnte bei 4 Personen zu Visite 1 und 4 durchgeführt werden. Zur Berechnung der für die Mobilität relevanten Skelettmuskelmasse wurde die Formel nach Janssen et al. verwendet. Diese betrug $35,7 \pm 7,9$ vor TAVI und veränderte sich nach 6 Monaten auf $35,9 \pm 7,4$.

3.3.3 Assessment zur kognitiven Situation

Im MMSE wurden im Baselineassessment durchschnittlich $27,9 \pm 1,9$ Punkte und zu Visite 4 $27,8 \pm 2,6$ Punkte erreicht. Die kognitive Situation veränderte sich demnach nicht.

	Visite 1 (N=18)	Visite 4 (N=11)	Wilcoxon
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	p-Wert
ADL	$1,5 \pm 3,1$	$1,2 \pm 2,4$	0,461
IADL	$6,3 \pm 8,5$	$4,1 \pm 3,6$	0,104
SPPB	$5,9 \pm 2,4$	$6,8 \pm 2,1$	0,877
EQ-Index (%)	$80,6 \pm 14,3$	$82,4 \pm 12,4$	0,407
EQ-VAS (%)	$66,7 \pm 17,3$	$74,6 \pm 15,7$	0,034
MMSE	$27,9 \pm 1,9$	$27,8 \pm 2,6$	0,750
CIRS-G	$10,2 \pm 2,4$	$8,3 \pm 3,3$	0,068
HGS (kg)	$22,4 \pm 7,6$	$23,1 \pm 8,9$	0,760
SF-36	$52 \pm 17,9$	$73,3 \pm 15,8$	0,003
SF-36-KSS	$43 \pm 20,3$	$69,8 \pm 17,8$	0,003
SF-36-PSS	$63,9 \pm 16,4$	$76,0 \pm 13,9$	0,021
	Visite 1 (N=4)	Visite 4 (N=4)	Wilcoxon
BIA - Muskelmasse (kg)	$35,7 \pm 7,9$	$35,9 \pm 7,4$	0,465

Tabelle 4: Ergebnisse des geriatrischen Assessments. N= Anzahl; SD = Standardabweichung. Die Signifikanz (p-Wert) bezieht sich ausschließlich auf den Vergleich zwischen Visite 1 und Visite 4 bei zu beiden Zeitpunkten untersuchten PatientInnen (N=11).

Das Zarit Burden Interview (ZBI) zur Erhebung der Fremdversorgung wurde durchgeführt, konnte aber nur bei 1 Person angewandt werden, da 17 Personen in einer selbstversorgenden Wohnsituation lebten.

Die geriatrischen Tests zeigten in dieser Analyse keine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes. Ausnahme hierbei waren einige Tests zur Lebensqualität. In der visuellen Skala zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität schätzten die PatientInnen nach TAVI ihre Lebensqualität signifikant besser ein als davor ($p = 0,034$). Auch im SF-36 und seinen Subtests zeigte sich eine signifikante Verbesserung dieser (SF-36: $p=0,003$; SF-36KSS: $p=0,003$; SF-36PSS: $p=0,021$).

3.4 Psychiatrisches Assessment

Zum ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt wurden dieselben standardisierten Tests zur Erfassung des psychiatrischen Zustandes der PatientInnen durchgeführt (BDI-II, HAMD, HADS, PTSS-10 und GDS). Kurz vor und kurz nach der Klappenimplantation (Visite 2 und 3) erfolgte ebenfalls eine psychiatrische Untersuchung, bei der ausgewählte Tests (BDI-II, HAMD, HADS und PTSS-10) erhoben wurden. Der Test zur Fremdbeurteilung depressiver Symptomatik (HAMD) wurde von einem Psychiater erfasst, der GDS von einem Geriater.

		Visite 1 (N=18)	Visite 2 (N=11)	Visite 3 (N=13)	Visite 4 (N=11)	Wilcoxon
		Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	p-Wert
Depression	BDI-II	9,7 \pm 5,9	8,9 \pm 7,1	9,2 \pm 7,4	3,1 \pm 3,2	0,003
	HAMD	10,1 \pm 5,0	11,3 \pm 5,1	8,5 \pm 6,2	3,0 \pm 2,3	0,003
	HADS-D	4,1 \pm 2,9	4,6 \pm 3,2	4,2 \pm 3,5	1,5 \pm 1,9	0,005
	GDS	2,6 \pm 1,8			1,5 \pm 2	0,085
Angst	HADS-A	4 \pm 4,7	5,0 \pm 3,7	3,8 \pm 3,5	1,7 \pm 1,5	0,065
	PTSS10	11,4 \pm 8,7	11,2 \pm 6,2	11,0 \pm 6,4	6,6 \pm 5,8	0,036

Tabelle 5: Ergebnisse des psychiatrischen Assessments. N = Anzahl; SD = Standardabweichung. Die Signifikanz (p-Wert) bezieht sich ausschließlich auf den Vergleich zwischen Visite 1 und Visite 4, bei den zu beiden Zeitpunkten untersuchten PatientInnen (N=11).

Durchschnittlich erreichten die PatientInnen im BDI-II zum ersten Zeitpunkt $9,7 \pm 5,9$, zu Visite 2 $8,9 \pm 7,1$, zu Visite 3 $9,2 \pm 7,4$ und 6 Monate nach TAVI $3,1 \pm 3,2$ Punkte und waren signifikant weniger depressiv als zu Visite 1 ($p=0,003$). In der Ausgangsanalyse waren 14 (77,8%) PatientInnen unauffällig, 3 (16,7%) mild depressiv und 1 (5,6%) moderat depressiv. Zu Visite 4 wurden 11 (100%) als nicht depressiv eingestuft, wovon 3 (27,3%) vor TAVI auffällig waren.

Bei der ersten Datenerhebung wurde in der Kohorte ein Mittelwert des Hamilton-Tests (HAMD) von $10,1 \pm 5,0$ Punkten erhoben. Zu Visite 2 wurden im Mittel $11,3 \pm 5,1$ und zu Visite 3 $8,5 \pm 6,2$ Punkte vergeben. 6 Monate nach Einsetzen der Herzklappe ergab sich ein Mittelwert von $3,0 \pm 3,2$ und zeigte einen signifikanten Unterschied zu Visite 1 ($p=0,003$). Bei Visite 1 wurden 9 (50%) PatientInnen als nicht depressiv, 8 (44,4%) als leicht und 1 (5,6%) als mittelgradig depressiv eingestuft. Nach TAVI wurden 11 (100%) als nicht depressiv eingeschätzt, von welchen im Ausgangsbefund 5 als leicht depressiv und 1 als mittelgradig depressiv eingestuft wurden.

Mittels HADS wurde Depressivität (HADS-D) und Angst (HADS-A) zu je 7 Fragen erhoben (55) und zeigten folgende Ergebnisse:

Der Mittelwert des HADS-D war zu Visite 1 $4,1 \pm 2,9$, Visite 2 $4,6 \pm 3,2$, Visite 3 $4,2 \pm 3,5$ und zu Visite 4 $1,5 \pm 1,9$ Punkte und zeigte eine signifikante Verbesserung zwischen Visite 1 und Visite 4 ($p=0,005$).

In allen Fällen verbesserte sich die depressive Symptomatik oder blieb gleich. 2 (11,1%) PatientInnen zeigten in der Baselineuntersuchung einen Punktwert ≥ 8 und lagen in der Follow-up Untersuchung unter dem Cutoff.

Der Mittelwert des HADS-A ergab in der Baselineanalyse $4,0 \pm 4,7$, kurz vor TAVI $5,0 \pm 3,7$, kurz nach TAVI $3,8 \pm 3,5$ und nach 6 Monaten $1,7 \pm 1,5$.

In 3 von 11 Fällen verschlimmerte sich die Angst von Visite 1 zu Visite 4 leicht, in allen anderen Fällen verbesserte sie sich oder blieb gleich. 3 (16,7%) Personen lagen in der Baselineuntersuchung ≥ 8 Punkten, davon wurden 2 in Visite 4 erneut untersucht, wo sie unter dem Cutoff lagen.

Im PTSS-10 wurden im Durchschnitt bei der Baselineuntersuchung $11,4 \pm 8,7$, zu Visite 2 $11,2 \pm 6,2$, zu Visite 3 $11,0 \pm 6,4$ und zu Visite 4 $6,6 \pm 5,8$ Punkte vergeben und zeigte eine signifikante Verbesserung von Visite 1 zu Visite 4 ($p=0,036$).

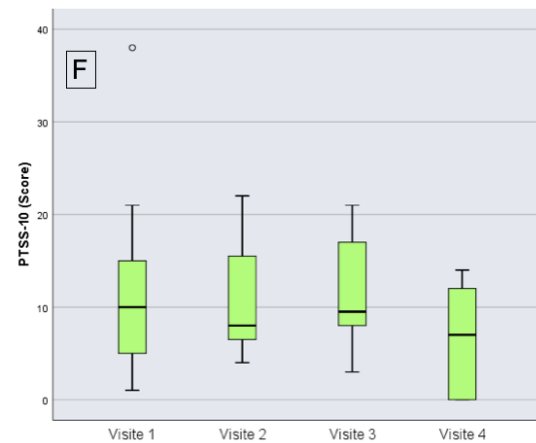
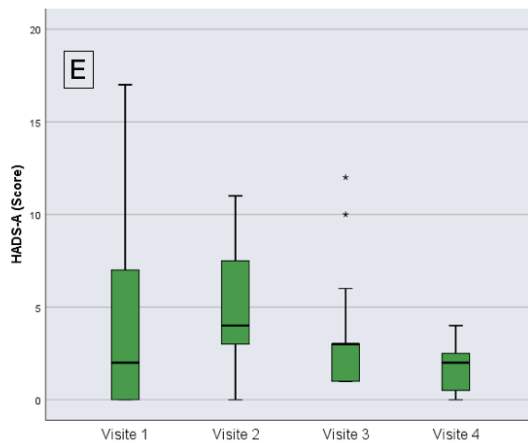
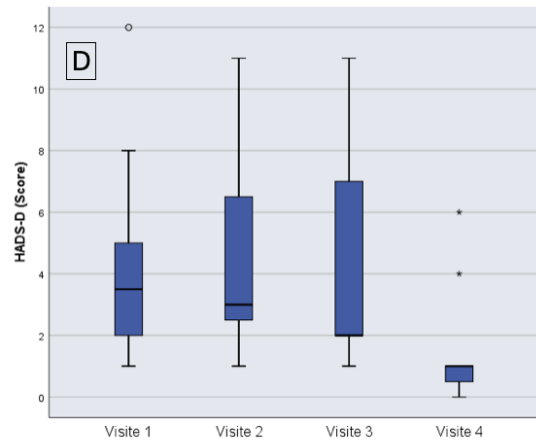
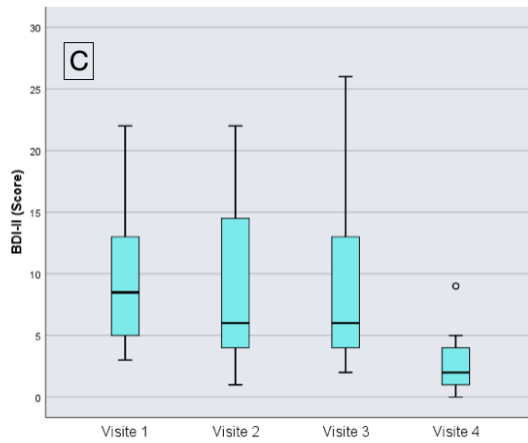
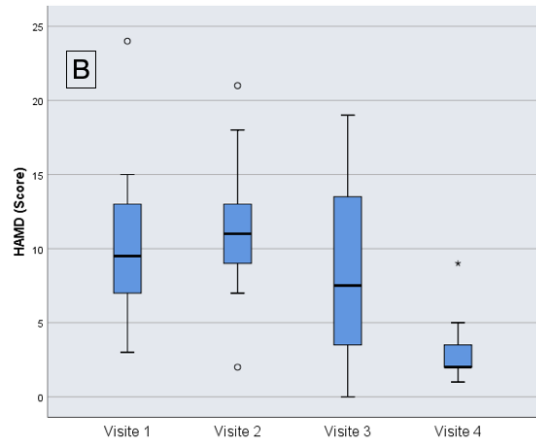
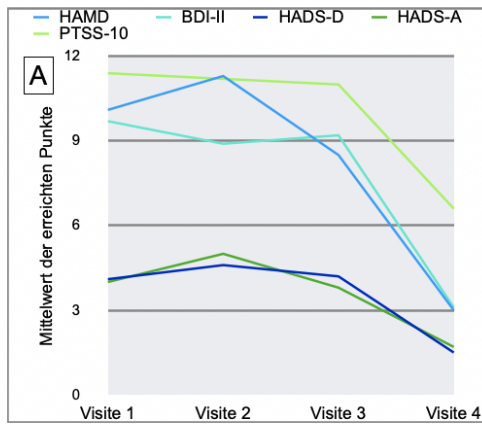


Abbildung 4: Graphischer Verlauf der Ergebnisse der psychiatrischen Tests zu 4 Visiten. N = Anzahl; mittelblau = HAMD; hellblau = BDI-II; dunkelblau = HADS-D; dunkelgrün = HADS-A; hellgrün = PTSS-10). Visite 1: N = 18; Visite 2: N = 11; Visite 3: N = 13; Visite 4: N = 11. A = Liniendiagramm der Mittelwerte der psychiatrischen Tests; B, C, D, E und F = Boxplot des Scores des jeweiligen psychiatrischen Tests.

Die geriatrische Depressionsskala (GDS) wurde im Rahmen des geriatrischen Assessments von einem Geriater erhoben und wird als weiterer Test zur Feststellung depressiver Verstimmung eingesetzt.

Im Mittel wurden $2,6 \pm 1,8$ Punkte zu Visite 1 und $1,5 \pm 2,0$ Punkte 6 Monate nach TAVI erreicht.

Die psychiatrischen Tests der depressiven Symptomatik zeigten ausnahmslos einen signifikanten Rückgang des Mittelwerts 6 Monate nach TAVI im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung. Auch im geriatrischen Test zur Depressivität (GDS) war ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen, der aber unter dem Signifikanzniveau lag. Teilt man die PatientInnen in eine depressive und eine nicht depressive Gruppe, zeigt sich ebenfalls ein Rückgang der Depressivität (Abbildung 5).

Auch in den Tests zum Nachweis der Angstsymptomatik zeigte sich ein deutlicher Rückgang, der im Fall des PTSS10 auch eine Signifikanz zeigte.

Der Verlauf der psychiatrischen Tests, die in allen 4 Visiten erhoben wurden, wird in Abbildung 4 dargestellt.

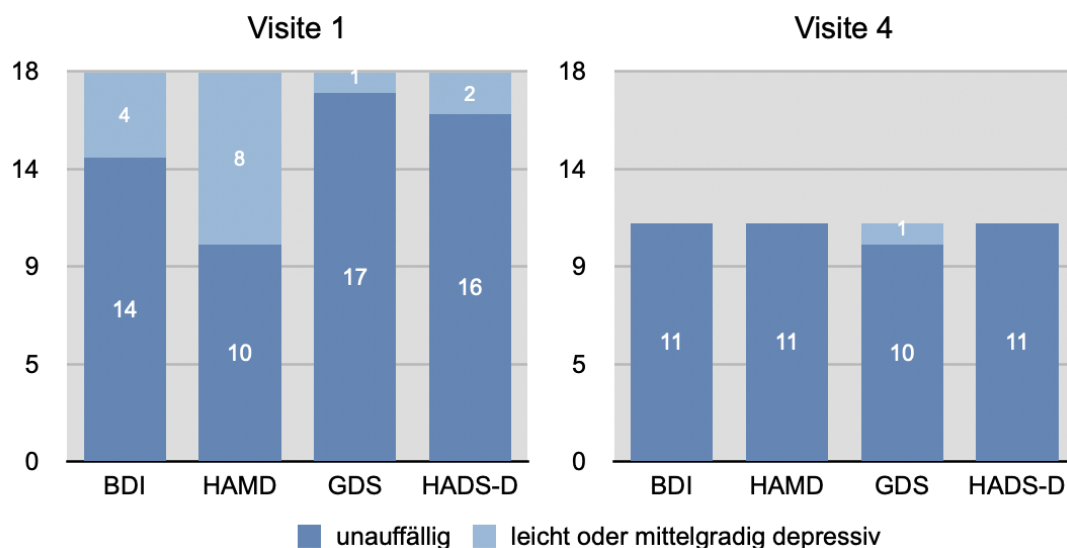


Abbildung 5: Säulendiagramm. Vergleich der Depressivität zu Visite 1 (links) und Visite 4 (rechts). Die y-Achse zeigt Anzahl der PatientInnen, Die x-Achse die erhobenen Tests. Hellblau = auffälliger Test, dunkelblau = unauffälliger Test.

3.5 Korrelationsanalyse

Zur Einschätzung des Zusammenhangs zwischen Aortenstenose, Inflammation, Gebrechlichkeit und psychiatrischer Symptomatik wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Im Folgenden werden die Korrelationen einzelner Parameter der Baselineanalyse (Visite 1) näher erläutert.

3.5.1 Aortenstenose und Inflammation

Die durchgeführten Korrelationen werden in Tabelle 6 dargestellt.

Die beiden Werte (CRP und Leukozytenanzahl), die in dieser Pilotstudie direkt auf die Inflammation im Körper Rückschlüsse zulassen, zeigten sich nicht signifikant bezüglich einer Korrelation zu den Parametern der Aortenstenose.

Korrelationen				
	AVA	Vmax	Pmean	LV-EF
CRP	0,361	-0,039	-0,042	-0,293
Leukozytenzahl	-0,054	0,092	-0,066	-0,291

Tabelle 6 - Korrelationsanalyse der Parameter der Aortenstenose mit den Entzündungswerten. Die Analyse erfolgte nach Spearman-Rho und zeigte keine signifikanten Korrelationen.

3.5.2 Aortenstenose und Gebrechlichkeit

Es wurde der Zusammenhang zwischen den einzelnen Parametern der Aortenstenose und den geriatrischen Tests untersucht. Zusätzlich wurden die Laborparameter Hämoglobin und Präalbumin, die ebenfalls im Zusammenhang mit der Gebrechlichkeit stehen, miteinbezogen. Die korrelierten Parameter werden im Einzelnen in Tabelle 7 dargestellt.

Außer dem CIRS-G, der schwach signifikant mit der EF ($r_s=-0,573$, $p=0,026$) korreliert, zeigten sich jedoch keine Signifikanzen zwischen den Parametern der Aortenstenose und den geriatrischen Tests. PatientInnen mit einer besseren Auswurfleistung des linken Ventrikels zeigen auch einen besseren Allgemeinzustand laut der CIRS-G.

Korrelationen		AVA	Vmax	Pmean	LV-EF
Lebensqualität	EQ-VAS	-0,390	-0,312	-0,093	-0,017
	EQ5-Index	-0,058	-0,398	-0,402	0,320
	SF-36	-0,081	0,102	0,105	0,276
Fähigkeit zur Selbstversorgung	ADL	-0,104	0,319	0,465	-0,127
	IADL	0,367	0,374	0,337	0,156
Mobilität und körperlicher Status	Hämoglobin	0,329	0,141	0,116	0,113
	Präalbumin	0,356	0,173	-0,188	0,240
	HGS	0,103	-0,116	-0,176	-0,199
	SPPB	-0,032	-0,073	0,034	0,303
	CIRS-G	0,113	-0,142	0,039	-,573*
	BIA Muskelmasse	0,160	0,310	0,548	-0,204
Kognitive Situation	MMSE	-0,193	0,182	0,100	0,277

Tabelle 7: Korrelationsanalyse der Parameter der Aortenstenose mit den geriatrischen Tests in der Baselineuntersuchung (Visite 1). Die Analyse erfolgte nach Spearman-Rho und gibt den jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r_s) an. * = Signifikanzlevel $p < 0,05$; ** = Signifikanzlevel $p < 0,01$.

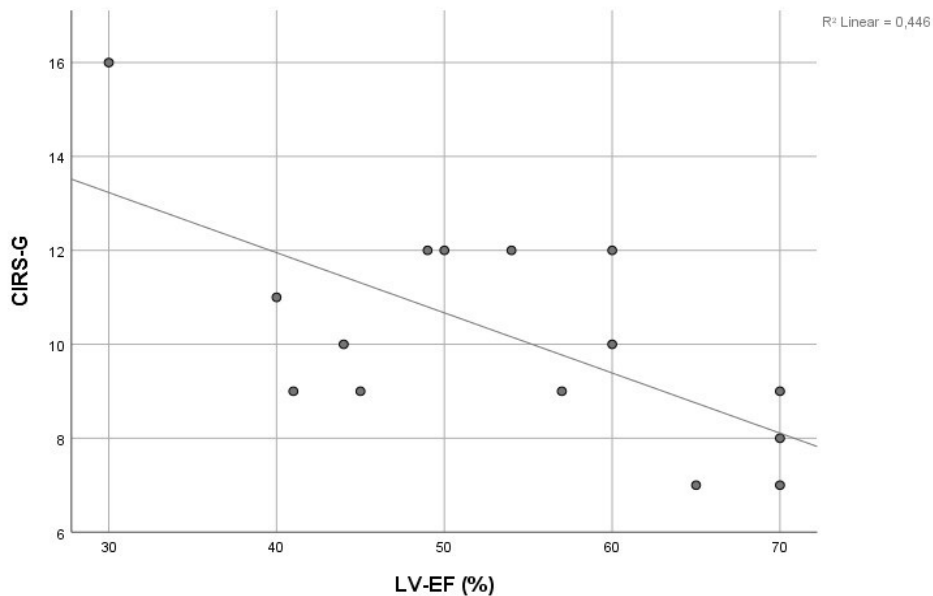


Abbildung 6: Punkt-Streudiagramm. Signifikante Korrelation zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (%) und dem Score der CIRS-G ($r_s = -0,573$, $p = 0,026$).

3.5.3 Aortenstenose und psychiatrische Symptome

Die Ergebnisse dieser Korrelationsanalyse sind in Tabelle 8 angeführt.

Korrelationsanalyse					
	Parameter	AVA	Vmax	Pmean	LV-EF
Depression	BDI-II	0,261	0,271	0,010	0,006
	HAMD	0,044	-0,016	-0,057	0,098
	GDS	-0,110	-0,218	-0,153	-0,310
	HADS-D	0,273	0,193	0,059	-0,127
Angst	HADS-A	0,462	0,134	-0,091	-0,027
	PTSS-10	0,122	0,659**	0,526*	0,124

Tabelle 8: Korrelationsanalyse der Parameter der Aortenstenose mit den psychiatrischen Tests in der Baselineuntersuchung. (Visite 1). Die Analyse erfolgte nach Spearman-Rho und gibt den jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r_s) an. * = Signifikanzlevel $p < 0,05$; ** = Signifikanzlevel $p < 0,01$.

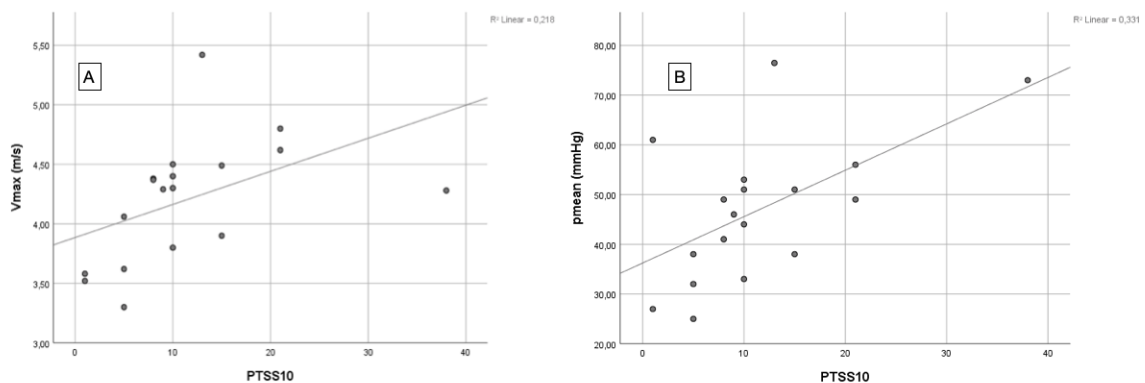


Abbildung 7: Punkt-Streudiagramm. Signifikante Korrelation zwischen dem PTSS-10 und Parametern der Aortenstenose in der Baselineanalyse. A = Korrelation zwischen dem PTSS-10 und der Vmax (m/s) über der Aortenklappe ($r_s = 0,659$, $p = 0,003$); B = Korrelation zwischen dem PTSS-10 und dem Pmean (mmHg) über der Aortenklappe ($r_s = 0,526$, $p = 0,025$).

Mit dem Grad der einzelnen Parameter der Aortenstenose korreliert keiner der Depressions-Tests signifikant. Bei der Überprüfung eines Zusammenhangs der Aortenstenose mit der Angst zeigt sich eine signifikante Korrelation des PTSS-10

mit der Vmax ($r_s = 0,659$, $p = 0,003$) und dem Pmean ($r_s = 0,526$, $p = 0,025$) über der Aortenstenose, jedoch nicht mit der Größe der Aortenklappe oder der LV-EF. Der HADS-A, als weiterer Test zur Erfassung der Angstsymptomatik, korrelierte nicht signifikant mit den Ausprägungen der Aortenstenose.

3.5.4 Gebrechlichkeit, Lebensqualität und die Psyche

Zur Beurteilung möglicher Zusammenhänge zwischen den bestimmten geriatrischen Parametern und den Tests zu Depressivität und Angst wurde ebenfalls eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

3.5.4.1 Depression und Gebrechlichkeit

Die analysierten Korrelationen sind in Tabelle 9 angeführt.

Korrelationen					
	Parameter	BDI-II	HAMD	HADS-D	GDS
Lebensqualität	EQ-VAS	-0,728**	-0,267	-0,692**	-0,284
	EQ-Index	-0,284	0,060	-0,362	-0,522*
	SF-36	-0,478**	-0,490*	-0,641**	-0,460
Fähigkeit zur Selbstversorgung	ADL	0,182	0,035	0,239	0,538*
	IADL	0,324	0,172	0,276	0,375
Mobilität und körperlicher Status	Hämoglobin	0,438	0,407	0,291	0,351
	Präalbumin	0,473	0,043	0,358	0,268
	HGS	0,154	0,298	0,019	-0,067
	SPPB	-0,322	-0,192	-0,159	-0,640**
	CIRS-G	0,205	0,240	0,208	0,216
	BIA Skelettmuskelmasse	0,098	-0,027	0,301	-0,205
Kognitive Situation	MMSE	0,407	0,019	0,211	-0,335

Tabelle 9: Korrelationsanalyse der Parameter der Depression mit den geriatrischen Tests in der Baselineuntersuchung (Visite 1). Die Analyse erfolgte nach Spearman-Rho und gibt den jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r_s) an. * = Signifikanzlevel $p < 0,05$; ** = Signifikanzlevel $p < 0,01$.

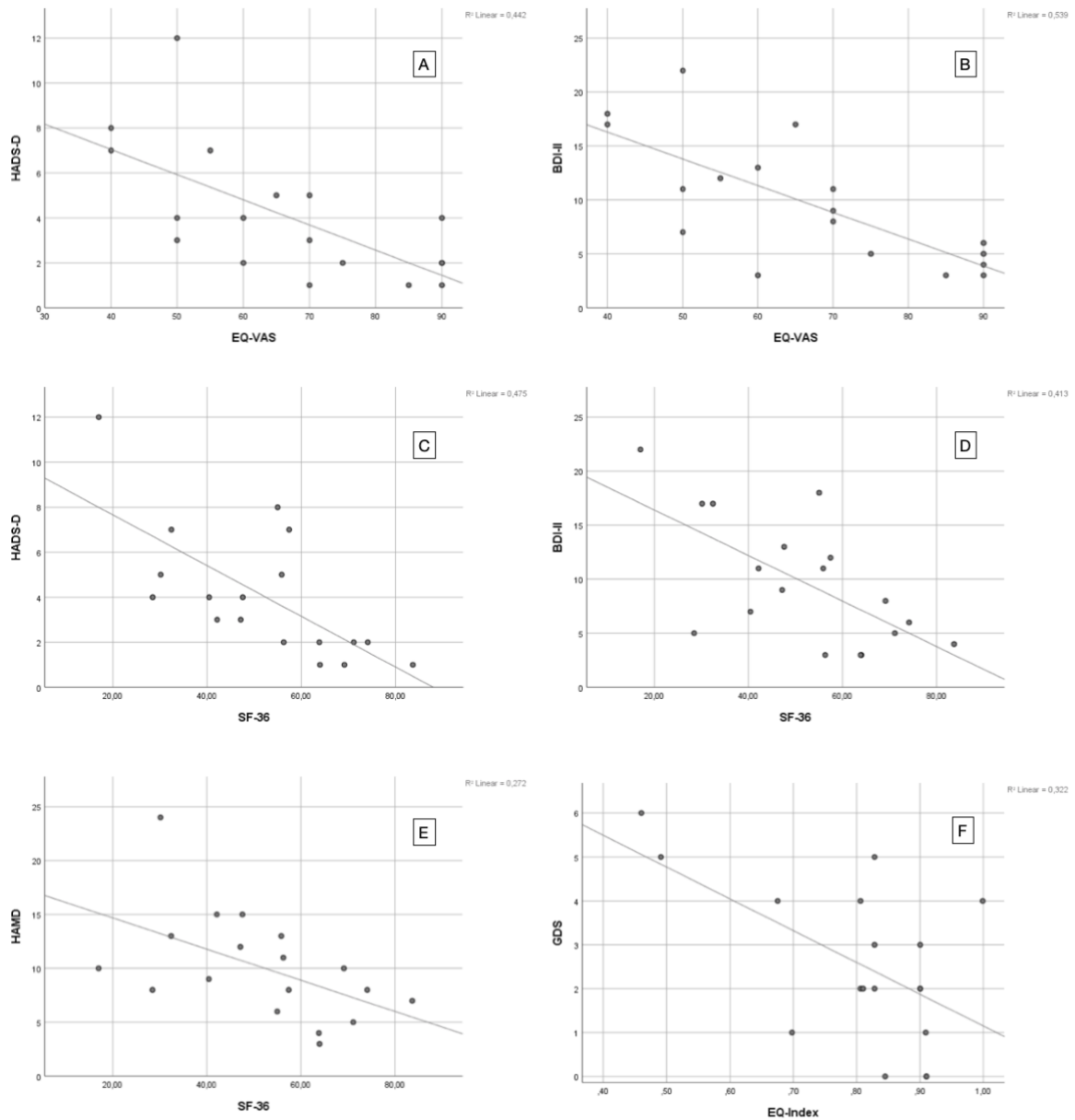


Abbildung 8: Punkt-Streudiagramm. Signifikante Korrelation zwischen Parametern der Lebensqualität und Depressionstests in der Baselineanalyse. A, B = Korrelation der visuellen Skala der Lebensqualität mit HADS-D und BDI-II ($p = 0,001$; $p = 0,001$); C,D = Korrelation des SF-36 mit HADS-D und BDI-II ($p = 0,005$); E = Korrelation des HAMD mit SF-36 ($p=0,016$); F = Korrelation des GDS mit dem EQ-Index ($p = 0,026$).

In dieser Korrelationsanalyse wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Parametern der Lebensqualität und der Depression erkannt.

Die körperliche Summenskala des SF-36 (SF-36KSS) korreliert signifikant mit dem BDI-II ($r_s=-0,629$, $p=0,005$) und dem HADS-D ($r_s=-0,718$, $p=0,001$), ebenso die Selbsteinschätzung der Lebensqualität (EQ-VAS) (BDI: $r_s=-0,728$, $p=0,001$; HADS-D: $r_s=-0,692$ $p=0,001$) zwei Tests zur Selbstbeurteilung der Depressivität. Als

weiterer Test der Depressivität zeigt der GDS eine signifikante Korrelation zum EQ-Index ($r_s=-0,522$, $p=0,026$). Der SF-36 korreliert auch mit dem Hamilton signifikant ($r_s=-0,490$, $p=0,016$), ebenso dessen beide Summenskalen (SF-36KSS: $r_s=-0,617$, $p=0,006$; SF-36MSS: $r_s=-0,490$, $p=0,039$). Die Korrelationen zwischen Depression und Lebensqualität werden in Abbildung 8 dargestellt.

Der GDS korreliert des Weiteren mit den Aktivitäten des täglichen Lebens ($r_s=0,538$, $p=0,026$) und dem SPPB ($r_s=-0,640$, $p=0,008$), dargestellt in Abbildung 9.

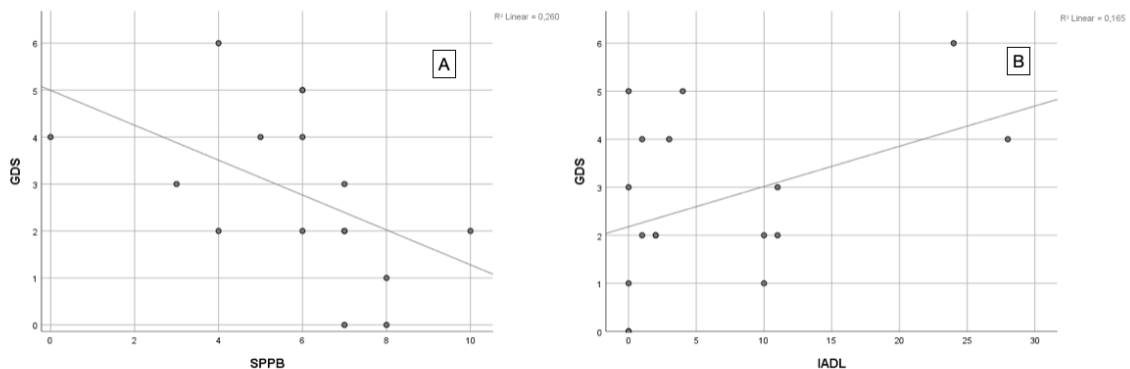


Abbildung 9: Punkt-Streudiagramm. Signifikante Korrelation zwischen der geriatrischen Depressionsskala (GDS) und geriatrischen Parametern. A = Korrelation des GDS mit der Mobilität (SPPB) ($r_s=-0,640$, $p=0,008$); B = Korrelation des GDS mit der Selbstständigkeit (IADL) ($r_s=0,538$, $p=0,026$).

3.5.4.2 Angst und Gebrechlichkeit

In der Korrelationsanalyse zwischen den beiden Tests der Angstsymptomatik und den geriatrischen Parametern zeigte der posttraumatische Belastungstest PTSS10 eine signifikante Korrelation mit dem EQ-Index der Beurteilung der Lebensqualität ($r_s=-0,609$, $p=0,007$) und mit den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens ($r_s=0,664$, $p=0,004$). Der HADS-A korreliert signifikant mit dem Laborwert Präalbumin ($r_s = 0,578$, $p=0,024$).

Diese und die weiteren geprüften Korrelationen, die sich als nicht signifikant erwiesen, sind in Tabelle 10 dargestellt.

Korrelationen			
		HADS-A	PTSS-10
Lebensqualität	EQ-VAS	-0,460	-0,465
	EQ-Index	-0,173	-0,609**
	SF-36	-0,285	0,034
Fähigkeit zur Selbstversorgung	ADL	0,138	0,443
	IADL	0,341	0,664**
Mobilität und körperlicher Status	Hämoglobin	0,312	0,145
	Präalbumin	0,578	0,333
	HGS	0,159	-0,351
	SPPB	-0,066	-0,100
	CIRS-G	0,203	0,243
	BIA Skelettmuskelmasse	0,417	0,704
	MMSE	0,351	0,299

Tabelle 10: Korrelationsanalyse der Parameter der Angst mit den geriatrischen Tests in der Baselineuntersuchung (Visite 1). Die Analyse erfolgte nach Spearman-Rho und gibt den jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r_s) an. * = Signifikanzlevel $p < 0,05$; ** = Signifikanzlevel $p < 0,01$.

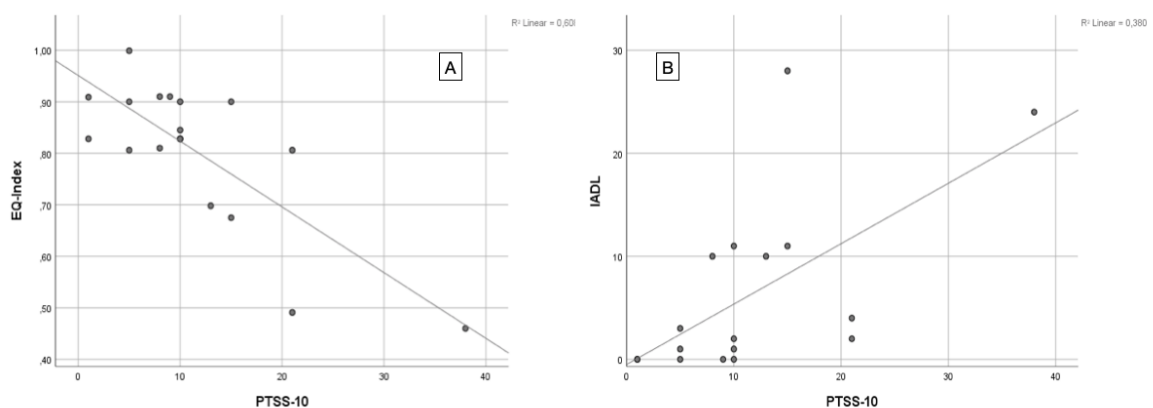


Abbildung 10: Punkt-Streudiagramm: Signifikante Korrelation zwischen dem PTSS-10 und Parametern der Gebrechlichkeit in der Baselineanalyse. A = Korrelation zwischen dem PTSS-10 und der dem EQ-Index ($r_s = -0,609$, $p = 0,007$); B = Korrelation zwischen dem PTSS-10 und den IADL ($r_s = 0,664$, $p = 0,004$).

3.6 Depressive und nicht depressive PatientInnen im Vergleich

Verglichen wurden PatientInnen, die in der Baselineuntersuchung mindestens einem Test für Depression (BDI, HAMD oder HADSD, GDS) als zumindest mild depressiv eingeschätzt wurden (N=10, 55,6%), mit PatientInnen, die in keinem dieser Tests Anzeichen für Depressionen hatten (N=8, 44,4%).

Aufgrund der nicht gegebenen Normalverteilung der Daten, überprüft durch den Shapiro-Wilk-Test, wurde ein Mann-Whitney-U-Test angewandt.

3.6.1 Aortenstenose

Da das verwendete Studiendesign nur Personen mit einer nachgewiesenen schweren Aortenstenose einschließt, wird hier verglichen, ob bei PatientInnen mit depressiver Symptomatik eine tendenziell noch schwergradigere Aortenstenose vorliegt, gemessen an höherer Vmax, höherem Pmean, kleinerer Aortenklappenöffnungsfläche (AVA) und geringerer LV-EF.

Dabei gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die AVA (U=29,00, Z=-0,274, p=0,784), die Vmax (U=29,00, Z=-0,265, p=0,791), den Pmean (U=24,00, Z=-0,795, p=0,427) oder die LV-EF (U=23,00, Z=-0,906, p=0,365).

3.6.2 Geriatrische Daten

Erhoben wurde dabei, ob PatientInnen mit depressiver Symptomatik in den geriatrischen Daten einen signifikanten Unterschied zu jenen ohne depressive Symptomatik zeigen. Betrachtet wurden dabei Parameter der Lebensqualität (EQIndex, EQ-VAS, SF-36 inklusive der beiden Subskalen), der Fähigkeit zur Selbstversorgung (ADL, IADL), der Mobilität und des körperlichen Status (Hämoglobin, Präalbumin, CIRS-G, Skelettmuskelmasse aus der BIA, SPPB, HGS) und zur kognitiven Situation (MMSE).

Der Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Depression, der sich bereits in der Korrelationsanalyse zeigte, spiegelt sich auch in diesem Vergleich wider. So zeigt sich in manchen Tests ein signifikanter Unterschied zwischen PatientInnen mit und ohne depressive Symptomatik in Bezug auf die Lebensqualität, dargestellt in

Abbildung 11. Sowohl im SF-36 (U=16,00, Z=-2,276, p=0,023), als auch im SF-36 der körperlichen Summenskala (U=16,00, Z=-2,132, p=0,033) zeigen sich signifikante Unterschiede. In der mentalen Summenskala zeigen sich zwar Unterschiede, aber nicht signifikant (U=20,50, Z=-1.483, p=0,138). Auch im EQ-Index und in der visuellen Skala (EQ-VAS) waren die Unterschiede nicht signifikant (U=38,50, Z=-0,134, p=0,893; U=22,00, Z=-1,616, p=0,106).

In Bezug auf die Fähigkeit zur Selbstversorgung zeigten sich ebenso keine signifikanten Ergebnisse (ADL: U=33,50, Z=-0,298, p=0,765; IADL: U=28,50, Z=-0,733, p=0,464).

In keinem Test zur Mobilität und zum körperlichen Status zeigten sich signifikante Unterschiede (Präalbumin: U=18,00, Z=-1,158, p=0,247; Hämoglobin: U=29,50, Z=-0,934, p=0,350; CIRS-G U=20,50, Z=-0,886, p=0,367; HGS: U=18,00, Z=-1,960, p=0,050; SPPB: U=27,00, Z=-0,484, p=0,628; Skelettmuskelmasse aus der BIA: U=7,00, Z=-0,149, p=0,881).

Auch im MMSE ließen sich keine Unterschiede darstellen (U=23,50, Z=-0,541, p=0,589).

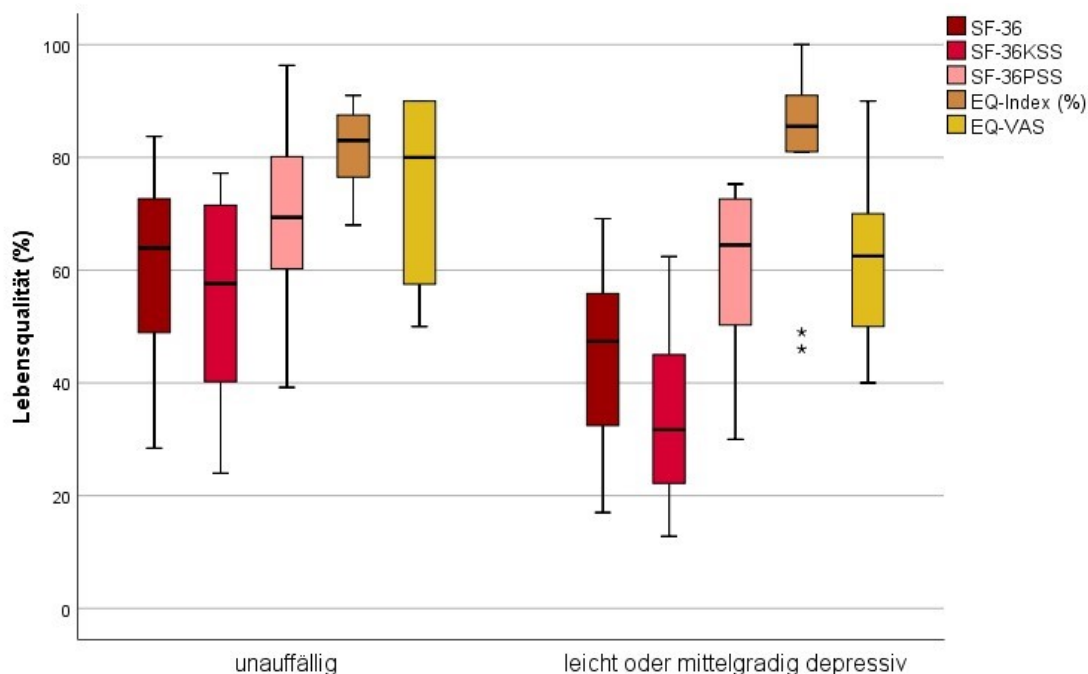


Abbildung 11: Boxplot der Lebensqualität bei PatientInnen ohne depressive Symptomatik im Vergleich zu PatientInnen mit depressiver Symptomatik. y-Achse = Lebensqualität in %; x-Achse = Unterschied zwischen PatientInnen ohne depressive Symptomatik und PatientInnen mit depressiver Symptomatik mit Signifikanz des SF-36 (p=0,023) und der SF-36KSS (p= 0,033).

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine PatientInnenpopulation mit schwerer Aortenstenose vor geplanter transfemorale TAVI und danach interdisziplinär psychiatrisch, geriatrisch und von internistischer Seite näher untersucht.

Die Fragestellung richtete sich primär auf signifikante Veränderungen 6 Monate nach erfolgreich implantierter Aortenklappe. Zusätzlich wurden fragliche Korrelation zwischen geriatrischen, psychiatrischen, inflammatorischen Faktoren und der Aortenstenose in dieser Population analysiert. Die Ergebnisse sollen im Folgenden genauer diskutiert werden.

4.1 PatientInnenkollektiv und Korrelationsanalyse

Die in der Baselineanalyse erfassten Werte bezüglich internistischem und geriatrischen Assessment stimmten mit der Erwartungshaltung, dass PatientInnen vor TAVI generell ein hohes Alter haben und häufig multimorbid und gebrechlich sind, überein.

In unserer Studie angewandte Depressionstests detektierten bei 55,6% der Kohorte zumindest eine leichte Depression. Drudi et al. (32) ermittelten mittels GDS in einem von drei Erwachsenen mit einer Aortenklappenstenose vor einer Intervention depressive Symptome. In unserer Studie hatten beim gleichen Test (GDS) nur 1 von 18 Personen (5,6%) depressive Symptomatik bei einem ähnlichen Altersdurchschnitt. Es ist wahrscheinlich, dass durch mehrere Tests mehr Personen erfasst werden können. Diese große Diskrepanz könnte sich allerdings auch durch die Erhebung einerseits durch nicht-psychiatrisches Personal (in unserem Fall Geriater) und andererseits durch psychiatrisches Personal ergeben. Diese Diskrepanz zeigt sich ebenso im Follow-up nach 6 Monaten, in welchem alle PatientInnen in den psychiatrischen Tests keine Anzeichen für Depressionen mehr zeigen, in der geriatrischen Depressionsskala aber sehr wohl (siehe Abbildung 5). Das Erkennen depressiver PatientInnen ist aufgrund eines Zusammenhangs mit der Mortalität wichtig (32), zeigt jedoch in unserer Studie eine Abhängigkeit von der Wahl des Tests und des Testers.

In der Korrelationsanalyse zeigte sich bei PatientInnen mit mehr Komorbiditäten laut CIRS-G eine schlechtere EF, was zeigt, dass multimorbide PatientInnen tendentiell auch eine schlechtere linksventrikuläre Auswurfleistung des Herzens haben.

Ein vermuteter Zusammenhang zwischen der Stärke der Ausprägung schwerer Aortenstenosen und weiteren geriatrischen Parametern konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden, was einerseits an der kleinen Studienpopulation oder andererseits an der Tatsache liegen könnte, dass ohnehin nur PatientInnen mit einer bereits diagnostizierten hochgradigen Aortenklappenstenose in unsere Studie eingeschlossen wurden. Demnach kann für diese Population nur festgestellt werden, dass bei bereits als schwer diagnostizierter Aortenstenose das Ausmaß dieser zwar mit der Multimorbidität der PatientInnen korreliert, jedoch keinen Zusammenhang mit anderen Parametern der Gebrechlichkeit zeigt. Der Verdacht, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Aortenklappenstenose und depressiven Erkrankungen oder Angst existiere konnte durch diese Pilotstudie nicht erhärtet werden.

Dass das Alter eine Rolle in depressiver Symptomatik spielt, zeigten Ribeiro et al. (26), während man Angstsymptomatik häufiger bei jungen PatientInnen erwartet (56). Es gibt Hinweise darauf, dass Angst und posttraumatische Belastungssymptome nicht nur mit dem Alter, sondern auch mit Komorbiditäten und anderen Lebensumständen einhergehen (57). In Relation dazu zeigte sich in unserer Pilotstudie ein möglicher Zusammenhang einer PTSS-10 Symptomatik mit Parametern der Aortenklappenstenose (V_{max} und P_{mean}) und des Weiteren mit der Lebensqualität und der Unabhängigkeit im Alltag (EQ-Index und IADL).

Ein solcher Zusammenhang zwischen posttraumatischer Angstsymptomatik und ausgeprägter Aortenstenose, Unabhängigkeit im Alltag und Lebensqualität wurde bisher so in der Literatur noch nicht beschrieben und bedarf weiterer Forschungen (58).

In unserem PatientInnenkollektiv zeigte sich sowohl in der Korrelationsanalyse, als auch im direkten Vergleich ein Zusammenhang zwischen Depression und Lebensqualität. Ob eines durch das andere bedingt ist oder eine beidseitige Abhängigkeit besteht, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Beide verbessern sich jedoch 6 Monate nach TAVI signifikant und zeigen so einen deutlichen Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Aortenstenose.

Auch ein Test für Gebrechlichkeit (SPPB) korrelierte mit einem Test der Depression. Da jedoch diese Korrelation durch weitere Tests nicht bestätigt werden konnte, lässt sich rein aufgrund unserer Studie diesbezüglich keine Aussage treffen und bedarf noch weiterer Studien.

4.2 Verlauf und Follow-up

Ein Zusammenhang zwischen Aortenstenose und Depression konnte durch den signifikanten Rückgang des Mittelwerts in 4 Depressionstests unserer Pilotstudie bestätigt werden. Den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs können wir jedoch nicht erbringen. Auch die systemische Inflammation, gemessen am CRP Wert, zeigte einen stark signifikanten Rückgang 6 Monate nach TAVI. 44,4% (N=8) der PatientInnen hatten bei der Baseline-Untersuchung einen auffälligen CRP-Wert, und nur 1 PatientIn nach TAVI (9,09%). Durch die Reduktion des PatientInnenkollektivs wurden nur 2 der primär auffälligen PatientInnen 6 Monate nach TAVI untersucht. Obwohl trotzdem ein signifikanter Rückgang des CRP gezeigt werden konnte, ist dies natürlich nur eingeschränkt beurteilbar.

Die Gebrechlichkeit verbesserte sich zwar nach TAVI, die meisten Tests zeigten jedoch keine Signifikanz. Einzig die Tests zur Lebensqualität (SF-36, EQ-VAS) verbesserten sich signifikant, was für die PatientInnen eine weitere wichtige Motivation darstellen soll, eine TAVI durchführen zu lassen.

Ebenfalls signifikant sinkt die Depression nach TAVI, was sehr wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Lebensqualität steht. Parameter zu Depression und Angst wurden zusätzlich in stationärem Setting kurz vor und kurz nach der TAVI untersucht, zeigen in diesem Bereich einen geringen Anstieg, jedoch keine einheitlichen Veränderungen (Abbildung 4). Somit können wir die Hypothese, dass durch den Eingriff kurzfristig Depression und Angst verstärkt werden, nicht bestätigen.

4.3 Vergleich depressiver PatientInnen mit nicht depressiven PatientInnen

Sowohl im Ausprägungsgrad der Aortenstenose, als auch in den geriatrischen Tests konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen depressiven und nicht

depressiven PatientInnen gezeigt werden. Einzige Ausnahme bildet das Assessment zur Lebensqualität, in welchem in 2 Tests ein Unterschied zu verzeichnen war (siehe Abbildung 11). Abbildung 4 zeigt, dass dies vermutlich auf die kleine Population zurückzuführen ist.

4.4 Limitationen

Da es sich um eine Pilotstudie handelt, ist das PatientInnenkollektiv klein. Darüber hinaus müssen durch dessen starke Reduktion bei der Follow-up-Untersuchung die Ergebnisse diesbezüglich kritisch betrachtet werden. Zur Vermeidung falscher Schlüsse, wurden nur die zu beiden Terminen untersuchten PatientInnen vor und nach TAVI verglichen.

Trotzdem konnte vorrangig in den durchgeführten psychiatrischen Tests eine deutliche Verringerung der depressiven Symptome nach TAVI, sowohl prozentuell als auch individuell, gezeigt werden. Zusätzlich zeigte sich eine Korrelation der Depressivität mit der Lebensqualität bei PatientInnen mit Aortenklappenstenose. Dass unser PatientInnenkollektiv ein Durchschnittsalter von 82 +/- 8 Jahren aufwies, muss auch bei Betrachtung der Parameter berücksichtigt werden, die sich gerade in diesem Alter normalerweise rasch verschlechtern und somit vielleicht deshalb in einem halben Jahr nach TAVI keine signifikanten Verbesserungen zeigen.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Studie haben sich zahlreiche Zusammenhänge vieler Disziplinen bei PatientInnen vor geplanter TAVI gezeigt. Diese stehen weitestgehend mit vergleichbaren Publikationen im Einklang.

Da sich die Frage nach der Anwendbarkeit in der klinischen Routine stellt, ist klar, dass ein so umfangreiches Assessment in die Untersuchungen vor TAVI im Routinebetrieb nicht umsetzbar ist. Viele entdeckte mögliche Korrelationen haben kaum klinische Relevanz.

Dass vermehrt Depressivität bei PatientInnen vor TAVI auftritt und diese nach 6 Monaten rückläufig ist, lässt einen Zusammenhang zwischen Aortenstenose und Depressivität vermuten. Da zusätzlich die Mortalitätsrate nach TAVI bei persistierender Depressivität erhöht ist (32), ist das Erkennen dieser wichtig.

Auffällig war die höhere Detektion von Depression in jenen Testungen, die von der Psychiatrie, im Vergleich zur GDS, durchgeführt wurden. Auch die Lebensqualität scheint in engem Zusammenhang mit der Depression und somit mit der Aortenstenose zu stehen, was die sensitive Erkennung dieser zusätzlich unterstützt.

5 Literaturverzeichnis

1. Roskamm H, Reindell H, Barmeyer J, Bubenheimer P, Gohlke/Bärwolf C, Gohlke H, et al. Aortenstenose. In: Roskamm H, Neumann F-J, Kalusche D, Bestehorn H-P, editors. Herzkrankheiten. 5 ed. Berlin: Springer; 2004. p. 684-705.
2. Gabriel H. Herzklappenerkrankungen. In: Pokan R, Benzer W, Gabriel H, Hofmann P, Kunschitz E, Mayr K, et al., editors. Kompendium der kardiologischen Prävention und Rehabilitation. Wien: Springer; 2009. p. 53-8.
3. Flesch M. Erworbene Herzklappenfehler. In: Erdmann E, editor. Klinische Kardiologie. 8 ed. Heidelberg: Springer; 2011. p. 425-51.
4. Rosenhek R. Aortic stenosis: Disease severity, progression, timing of intervention and role in monitoring transcatheter valve implanation. *The Practice of Clinical Echocardiography*. 2012;425-49.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
6. Kennett JD, Galper BZ. Calcific Aortic Stenosis: New Approaches to an Old Disease. *Mo Med*. 2016;113(5):401-6.
7. Kitai T, Tsutsui RS. The contemporary role of echocardiography in the assessment and management of aortic stenosis. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2020;47(1):71-80.
8. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of Outcome in Severe, Asymptomatic Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(9):611-7.
9. Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2020.
10. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res*. 2013;113(2):223-37.
11. Kolte D, Vlahakes GJ, Palacios IF, Sakhuja R, Passeri JJ, Inglessis I, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1532-40.
12. Malik AH, Zaid S, Ahmad H, Goldberg J, Dutta T, Undemir C, et al. A metaanalysis of 1-year outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with severe aortic stenosis. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(1):43-50.

13. Lapp H, Krakau I. Das Herzkatheterbuch. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2014.
14. Wonisch M. Arteriosklerotische Herzerkrankungen. In: Pokan R, Benzer W, Gabriel H, Hofmann P, Kunschitz E, Mayr K, et al., editors. Kompendium der kardiologischen Prävention und Rehabilitation. Wien: Springer; 2009. p. 39-47.
15. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *Circulation*. 1997;99(3):630-4.
16. Lim J, Ehsanipour A, Hsu JJ, Lu J, Pedego T, Wu A, et al. Inflammation Drives Retraction, Stiffening, and Nodule Formation via Cytoskeletal Machinery in a Three-Dimensional Culture Model of Aortic Stenosis. *Am J Pathol*. 2016;186(9):2378-89.
17. Abdel-Wahab M, Jose J, Richardt G. Transfemoral TAVI devices: design overview and clinical outcomes. *EuroIntervention*. 2015;11 Suppl W:W114-8.
18. Blyme A, Asferg C, Nielsen OW, Sehested T, Kesäniemi YA, Gohlke-Bärwolf C, et al. High sensitivity C reactive protein as a prognostic marker in patients with mild to moderate aortic valve stenosis during lipid-lowering treatment: an SEAS substudy. *Open Heart*. 2015;2(1):e000152-e.
19. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1668-76.
20. Green P, Arnold SV, Cohen DJ, Kirtane AJ, Kodali SK, Brown DL, et al. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial). *The American journal of cardiology*. 2015;116(2):264-9.
21. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):689-700.
22. Li Z, Dawson E, Moodie J, Martin J, Bagur R, Cheng D, et al. Frailty in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(2):e024163-e.
23. Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1216:55-64.

24. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-22.
25. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;36:78-87.
26. Ribeiro O, Duarte N, Teixeira L, Paúl C. Frailty and depression in centenarians. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(1):115-24.
27. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry*. 2015;172(11):1075-91.
28. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):86-90.
29. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(2):201-17.
30. Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry*. 2005;10(6):538-44.
31. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):702-21.
32. Drudi LM, Ades M, Turkdogan S, Huynh C, Lauck S, Webb JG, et al. Association of Depression With Mortality in Older Adults Undergoing Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):191-7.
33. Shirooka H, Nishiguchi S, Fukutani N, Tashiro Y, Nozaki Y, Hirata H, et al. Cognitive impairment is associated with the absence of fear of falling in community-dwelling frail older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(2):232-8.
34. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 1963;185(12):914-9.

35. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.
36. Seng BK, Luo N, Ng WY, Lim J, Chionh HL, Goh J, et al. Validity and reliability of the Zarit Burden Interview in assessing caregiving burden. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39(10):758-63.
37. Foundation ER. EQ-5D 2020. Available from: <https://euroqol.org>. Accessed June 23, 2020.
38. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
39. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ*. 1993;2(3):217-27.
40. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31(3):247-63.
41. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission. *Journal of Gerontology*. 1994;49(2):M85-M94.
42. Klein BEK, Klein R, Knudtson MD, Lee KE. Frailty, morbidity and survival. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2005;41(2):141-9.
43. Bohannon RW. Hand-Grip Dynamometry Predicts Future Outcomes in Aging Adults. *Journal of Geriatric Physical Therapy*. 2008;31(1):3-10.
44. Roberts H, Denison H, Martin H, Patel H, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. *Age and ageing*. 2011;40:423-9.
45. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(2):465-71.
46. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41(3):237-48.

47. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189-98.
48. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
49. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
50. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory-II. San Antonio. 1996;78(2):490-8.
51. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*. 1986;5(1-2):165-73.
52. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;52(2):69-77.
53. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith R. HADS-D–Hospital Anxiety and Depression Scale–Deutsche Version. *Deutsche Adaptation der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*. 3 ed. Bern: Snaith, R.P. Zigmond, A.S.; 2011.
54. Schueffel W, Schade B, Schunk T. A Brief Inventory to investigate Stress-Reactions: Posttraumatic Symptom Scale (PTSS-10) by Raphael, Lundin and Weisaeth. Available from: <https://psydok.psycharchives.de/jspui/bitstream/20.500.11780/1023/1/artikel.pdf>. Accessed June 8, 2020.
55. Hinz A, Schwarz R, Herrmann C, Buss U, Snaith R. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version(HADS-D). *Diagnostica*. 2002;48:112-3.
56. Manela M, Katona C, Livingston G. How common are the anxiety disorders in older age? *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1996;11(1):65-70.
57. Lapp LK, Agbokou C, Ferreri F. PTSD in the elderly: the interaction between trauma and aging. *International Psychogeriatrics*. 2011;23(6):858-68.
58. Conn WS, Taylor SG, Wiman P. Anxiety, Depression, Quality of Life, and Self-Care Among Survivors of Myocardial Infarction. *Issues in Mental Health Nursing*. 1991;12(4):321-31.