

Aus der medizinischen Klinik II der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

In Zusammenarbeit mit dem Herz-und Gefäßzentrum

der Segeberger Kliniken

Chefarzt: Prof.Dr.med. Gert Richardt

**Hochgradige Aortenklappenstenose mit normaler
Ejektionsfraktion:
Hämodynamische Charakteristika und klinische Ergebnisse von
Patienten, die mit transkutaner Aortenklappenimplantation
behandelt werden**

Inauguraldissertation zur Erlangung
der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von
Arief Kurniadi
aus Jakarta, Indonesia

Lübeck 2025

1. Berichterstatter: PD. Dr. med. Abdelhakim Allali
Ko-Betreuer : Prof. Dr. med. Gert Richardt
2. Berichterstatter: Prof.Dr. med. Ludger Bahlmann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2025

Zum Druck genehmigt, Lübeck, den 24.03.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhalt

1. Einleitung	7
1.1 Anatomie.	7
1.2 Definition der Aortenklappenstenose	7
1.3 Epidemiologie	7
1.4 Ätiologie	7
1.5 Pathophysiologie	8
1.6 Einteilung der Aortenklappenstenose	8
a. Anhand von Fluss und Gradient	8
a.1 Normaler Durchfluss, hoher Gradient (NFHG)	8
a.2 Normaler Durchfluss, geringer Gradient (NFLG)	8
a.3 Niedriger Durchfluss, hoher Gradient (LFHG)	9
a.4 Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient (PLFLG)	9
b. Anhand von Schweregraden	10
1.7 Klinik	11
1.8 Diagnostik	11
1.8.1 Körperliche Untersuchung	11
1.8.2 Echokardiographie (TTE und TEE)	11
1.8.3 Rechts und Linksherzkatheter	11
1.8.4 Computer Tomographie (CT)	12
1.9 Therapie	13
1.9.1 Medikamentöse Therapie	13
1.9.2 Chirurgische Therapie und TAVI	13
1.10. Fragestellung und Ziel der Studie	13
2. Material und Methoden	14
2.1 Patientenkollektiv (TAVI Register im Herzzentrum Bad Segeberg)	14
2.2 Die Bestimmung der Lebensqualität und von NT-pro BNP	14
2.3 Statistische Analyse	14
2.4 Studienendpunkte	15
3. Ergebnisse	16
3.1. Studienrekrutierung	16
3.2. Klinische, Labor und echokardiographische Charakteristika	16
3.3. Hämodynamische Charakteristika	20
3.4. Funktionsverbesserung nach TAVI	23
3.5. Fünfjahres Outcome	26

4. Diskussion	30
4.1. Hauptergebnisse der Studie	30
4.2. Diskussion des Studienergebnisses	30
4.2.1 Verschiedene hämodynamische Untergruppen	30
4.2.2 Funktionsverbesserung und NT-proBNP	31
4.2.3 Langzeitergebnis	32
4.2.4 Population mit normalem Fluss und niedrigem Gradienten	33
4.3. Limitationen	34
5. Zusammenfassung	34
6. Literaturverzeichnis	35
7. Danksagungen	42
8. Lebenslauf	43
9. Publikation	44

Abkürzungen

AS: Aortenklappenstenose

BNP: Brain Natriuretic Peptide

BMI: Body Mass Index

CO: Cardiac Output

CI: Cardiac index (Herzindex)

CT: Computertomographie

HG: High Gradient (hoher Gradient)

KÖF: Klappenöffnungsfläche

LF: Low flow (niedriger Fluss)

LFLG: Low flow low gradient (niedriger Fluss niedriger Gradient)

LFHG: Low flow, high gradient (niedriger Fluss hoher Gradient)

LG: Low gradient (niedriger Gradient)

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MG: Mean Gradient (mittlerer transaortaler Gradient)

NF: Normal Flow (normaler Fluss)

NFHG: Normal flow high gradient (normaler Fluss hoher Gradient)

NFLG: Normal flow low gradient (normaler Fluss niedriger Gradient)

PAP: Pulmonary artery pressure (Pulmonalarterieller Druck)

PA: Pulmonal Arterie

PVR: Pulmonary vascular resistance (pulmonaler Gefäßwiderstand)

PCWP: Pulmonary capillary wedge pressure

RA: Right atrium (rechter Vorhof)

RV: Right ventricle (rechter Ventrikel)

SV: Stroke volume (Schlagvolumen)

Svi: Stroke volume index

SVR: Systemic vascular resistance (systemischer Gefäßwiderstand)

TTE: Transthoracic echocardiography (transthorakale Echokardiographie)

TEE: Transoesophageale Echocardiography (transösophageale Echokardiographie)

TAVI: Transkutaner Aortenklappenimplantation

I Einleitung

1.1 Anatomie

Die Aortenklappe besteht in der Regel aus drei halbmondförmigen Taschen; ist also trikuspid angelegt. Der gesamte Klappenapparat setzt sich aus den Taschen, den Sinus und dem zwischen den Sinus liegendem Bindegewebe zusammen. Sinus und Bindegewebe werden auch als Aortenwurzel zusammengefasst. 1-2

Die drei Taschen der Aortenklappe werden nach dem Ursprung der Koronarostien in eine rechte, eine linke und eine akoronare Tasche unterteilt 3.

Jede Struktur der Aortenwurzel hat ihr individuelles histologisches Profil und ihre anatomische Architektur. Der kronenförmige Annulus, die drei Sinus Valsalva, die dreieckigen Kommissuren zwischen Taschen und der sinotubulären Übergang. Die Kommissuren und die Aortenklappensegel interagieren auf eine Weise, die eine optimale Funktion gewährleistet. 4

Der hämodynamische Übergang zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta, wird von den Segeln gebildet. Alle Strukturen distal des hämodynamischen Übergangs unterliegen arteriellen Drücken, während alle proximalen Teile ventrikulären Drücken ausgesetzt sind. 4

1.2 Definition der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist eine erworbene oder angeborene Verengung der Aortenklappe. Sie manifestiert sich während der Systole in einer Druckdifferenz zwischen dem linken Ausflusstrakt und der Aorta. 5

1.3 Epidemiologie

Epidemiologische Studien haben ergeben, dass mehr als einer von acht Menschen ab 75 Jahren an einer mittelschweren oder schweren Aortenklappenstenose (AS) leidet. 6

1.4 Ätiologie

Aortenklappenstenose (AS) ist meistens auf die Verkalkung einer normalen trikuspiden Klappe oder einer angeborenen bikuspiden Klappe zurückzuführen. In chirurgischen Serien machen bikuspid Klappen etwa 50% aus. 7

Es muss jedoch betont werden, dass diese Verteilung stark vom Alter der Studienpopulation abhängt. Die Häufigkeit von Aortenklappenstenose (AS) mit bikuspiden Klappen, ist bei Patienten unter 60 Jahren höher, und danach kehrt sich der Trend um.

Die "degenerative" Ätiologie macht 80% der Fälle in westlichen Ländern aus, gefolgt von einer rheumatischen Erkrankung, die durch Kommissuralfusion und Fibrose gekennzeichnet ist. Andere seltene Ursachen sind familiäre Hypercholesterinämie, Hyperurikämie, Hyperparathyreoidismus, Paget-Krankheit, Ochronose, Morbus Fabry, Lupus erythematodes und arzneimittelinduzierte Krankheiten. Bei jungen Erwachsenen überwiegt die angeborene Aortenstenose. 8.

1.5 Pathophysiologie

Die verkalkende "degenerative" Aortenklappenstenose (AS) wurde lange Zeit als passiver und degenerativer Prozess angesehen ("Verschleißphänomen"), aber neuere Daten haben dieses Konzept in Frage gestellt. Tatsächlich ist die Aortenklappenstenose (AS) ein aktiver, komplexer und stark regulierter pathologischer Prozess, einschließlich chronischer Entzündungen, Lipoproteinablagerung, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, osteoblastischer Transformation von Klappen-Interstitialzellen und aktiver Verkalkung. Der Zusammenhang mit traditionellen atherogenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen, Diabetes, hohen Cholesterinspiegel sowie histopathologischen Parallelen hat zu der Hypothese geführt, dass die AS in erster Linie ein atherosklerotischer Prozess ist. 9-10

1.6 Einteilung der Aortenklappenstenose mit normaler Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion (EF) ist der Prozentsatz des Blutvolumens, das in jedem Herzzyklus ausgestoßen wird, und ist eine Darstellung der systolischen linksventrikulären Leistung. Von einer normalen EF spricht man, wenn der Wert größer oder gleich 50% liegt. 11

Die Definition des Schlagvolumens ist das Blutvolumen, das während jeder systolischen Herzkontraktion aus der linken Herzkammer gepumpt wird. Von einem normalen Schlagvolumen spricht man wenn der auf die Körperoberfläche indizierte Wert über 35 ml/m² liegt. 12

Bei kleinen linken Ventrikeln oder einer gestörten longitudinalen Verkürzung des linken Ventrikels in der Systole kann es zu einer Reduktion des Schlagvolumens kommen, obwohl eine gute EF gemessen werden kann.

Der Gradient ist der Druckunterschied; der sich zwischen dem Ventrikel und der Aortenwurzel während der Systole aufbaut. Der Gradient wird zur Festlegung des Schweregrades und auch zur Einteilung von Aortenklappenstenosen verwendet. 13

a. Anhand von Fluss und Gradient

a.1. Normaler Durchfluss, hoher Gradient (NFHG)

Im normalen Flusszustand ist eine schwere AS definiert als maximale Aortengeschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s, mittlerer transaortaler Gradient (MG) ≥ 40 mmHg und eine Aortenklappenfläche (AVA) $<1,0$ cm². 14

Das NFHG-Muster ist das am häufigsten vorkommende Muster (39%-72%) bei Patienten mit Aortenklappenstenose (AS) und ist die Form der Aortenklappenstenose, für die wir die fundiertesten Leitlinien Kriterien und Empfehlungen haben. Trotz einer systolisch guten linksventrikulären Funktion sind die BNP Werte erhöht und die kardiale Überlebensrate ist reduziert. 15

a.2. Normaler Durchfluss, geringer Gradient (NFLG)

Dieses Muster wird bei 31-38% der Patienten beobachtet und scheint eine Gruppe von Patienten mit einer weniger schweren AS und mit AS-inhärenter Inkonsistenz zu identifizieren, die der Krankheit für einen kürzeren Zeitraum ausgesetzt waren. Diese Entität ist durch eine erhaltene LV-longitudinale Myokardfunktion gekennzeichnet, die zu einem niedrigeren BNP-Spiegel führt. 16-17

Bislang gehen Experten davon aus, dass viele dieser Fälle auf unsachgemäße Messungen zurückzuführen sind, z. B. bei der Messung des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT), submaximale Spitzengeschwindigkeitserkennung und Ungenauigkeit bei der Schätzung der LVOT-Querschnittsfläche sowie das Vorhandensein einer Aorten- oder Mitralregurgitation. All diese technischen Probleme bei der Auswertung jeder Aortenstenose-Untersuchung auftreten können.

Wenn der Schweregrad einer Aortenklappenstenose nicht-invasiv nicht eindeutig zu klären ist, ist der nächste Schritt eine Herzkatheteruntersuchung mit invasiv gemessenem transvalvulären Gradienten. Die Übereinstimmung zwischen der Herzkatheter-Hämodynamik und der Echokardiographie wird manchmal auch durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt. In den meisten Fällen wird im Katheterlabor traditionell ein Peak-to-Peak-Gradient verwendet, während in der Echokardiographie ein mittlerer Gradient ermittelt wird.

Die beiden für die Gradientenberechnung verwendeten Punkte sind oft unterschiedlich. Die Echokardiographie ist auch nicht in der Lage, das Druckwiederherstellungsphänomen zu beurteilen, bei dem es bei Patienten mit kleinen Aorten (in der Regel <30 mm Durchmesser) zu einer Restitution (d. h. einem geringen Anstieg) des Drucks innerhalb der aufsteigenden thorakalen Aorta kommen kann, was die negativen hämodynamischen Auswirkungen der AS auf die Endorganperfusion abmildern kann. 18-20

a.3. Niedriger Durchfluss, hoher Gradient (LFHG)

Patienten mit schwerer AS, erhaltener LVEF und LF können auch einen hohen Druckgradienten über der Aortenklappe aufweisen (Low Flow High Gradient [LFHG]). 21

Wenig ist über die prognostischen Auswirkungen von LF bei Patienten mit schwerer HG-AS und erhaltener LVEF bekannt. 22

In einer Serie von 150 Patienten mit schwerer asymptomatischer AS berichteten Lancellotti et al., dass Patienten mit schwerer LFHG-AS eine schlechtere Prognose als Patienten mit NFHG-AS ($30 \pm 12\%$ gegenüber $44 \pm 6\%$) hatten. 23

Unter 512 Patienten mit schwerer AS fanden Dumesnil et al., dass 8 % der Patienten mit schwerer AS in die LFHG-Gruppe eingestuft wurden. Diese Patienten unterzogen sich weniger häufig einer Aortenklappenersatz als Patienten mit schwerer NFHG-AS (68 % gegenüber 80 %). Das Ergebnis dieser Patienten mit schwerer LFHG-AS in Bezug auf die Mortalität wurde jedoch stark von einer Aortenklappenersatz beeinflusst, mit einem katastrophalen Ergebnis bei konservativ behandelten Patienten im Vergleich zu dem hervorragenden Ergebnis, das bei Patienten beobachtet wurde, die sich einer Aortenklappenersatz unterzogen. 24

a.4. Niedriger Durchfluss, geringer Gradient (Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient: PLFLG)

Das ausgeprägtere konzentrische LV-Remodelling und die kleinere Größe der LV-Kavität bei PLF-Patienten ähneln einer restriktiven Pathologie. In der Tat ist die Abnahme des Schlagvolumens hauptsächlich auf eine mangelhafte ventrikuläre Füllung bei kleinerer Hohlraumgröße und nicht auf eine mangelhafte ventrikuläre Entleerung zurückzuführen. Trotzdem wird das Problem bei vielen Patienten durch das Vorhandensein einer intrinsischen Myokardfunktionsstörung weiter verschärft, was

dazu führt, dass die EF, wenn auch noch normal, in ähnlichen Situationen niedriger ist (d. H. 50–60%) als erwartet. Diese Beobachtung zeigt, dass eine normale LVEF nicht äquivalent zu einer normalen LV-Flussleistung und dass sie trotz einer signifikanten Verringerung der intrinsischen Myokardverkürzung tatsächlich normal bleiben kann. Außerdem wird betont, dass die Bewertung der LV-Funktion umfassender sein sollte und Parameter (z. B. Verkürzung des Radius in der Mitte der Wand, Verkürzung in Längsrichtung, Myokarddehnungsrate) umfasst, die über die Charakterisierung der LV-Entleerung hinausgehen. 25

b. Anhand der Schweregrade

Standardverfahren zur Einteilung einer Aortenklappenstenose ist die echokardiographische Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche (normal: 2,5-4,5 cm²) und des mittleren transvalvulären Druckgradienten sowie der maximalen Flussgeschwindigkeit. 26

Da die klinische Entscheidungsfindung auf der echokardiographischen Beurteilung des Schweregrads basiert, ist es wichtig, dass Standards eingeführt werden, um die Genauigkeit und Konsistenz in allen echokardiographischen Labors zu gewährleisten. Ausführliche Empfehlungen zur echokardiographischen Beurteilung von Klappenstenosen wurden von der European Association of Echocardiography und der American Society of Echocardiography im Jahr 2009 veröffentlicht. Inzwischen sind zahlreiche neue Studien zur Aortenstenose erschienen, die insbesondere neue Erkenntnisse zur schwierigen Untergruppe der Low-Gradient-Aortenstenose auf den neuesten Stand bringen

	Sklerose	leichtgradig	mittelgradig	hochgradig
Peak aortic jet velocity (m/s)	≤2.5 m/s	2.6-2.9	3.0-4.0	≥4.
Mean pressure gradient (mmHg)	- -	<20	20-40	≥40
Aortic valve area (cm ²)	-	>1.5	1.0-1.5	<1.0
Indexed aortic valve area (cm ² /m ²)	-	>0.85	0.60-0.85	<0.6
Velocity Ratio	-	>0.5	0.25-0.50	<0.25

Tab.1 Die Einteilung der AS erfolgt entsprechend *Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*. 27

1.7 Klinik

Die drei klassischen Symptome der AS sind Angina pectoris, Synkope und Dyspnoe. Die Symptome sind jedoch zu Beginn häufig nicht klar zu erheben und können bei Patienten mit ähnlichem Grad an Klappenstenose sehr unterschiedlich sein. 28

Es kann überwiegend bei Belastung zu Hypotonie-bedingter zerebraler Minderperfusion mit konsekutivem Schwindel, Präsynkopen und Synkopen kommen. Eine pektanginöse Symptomatik entsteht aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs des Myokards, verbunden mit der erhöhten LV-Wandspannung mit entsprechend erniedrigter koronarer Flussreserve. Die Belastungsdyspnoe ist darauf zurückzuführen, dass es zu einem Rückstau des Blutes in die Lunge kommt. 28-31
Vereinzelt kann es bei der degenerativen AS im Bereich der verkalkten Taschen auch zur Ablösung einzelner Partikel mit nachfolgender zerebraler Mikroembolisation kommen, die dann eine neurologische Symptomatik äquivalent dem Schlaganfall bzw. der TIA hervorrufen. 32

1.8 Diagnostik

1.8.1 körperliche Untersuchung

Die Diagnose AS beginnt mit einer körperlichen Untersuchung. Auskultatorisch findet sich ein typisches raues, vom 1. Herzton abgesetztes, spindelförmiges Systolikum mit punctum maximum über dem 2. ICR rechts, sowie mit Fortleitung in beide Karotiden. Im EKG zeigen sich bei fortgeschrittener Erkrankung eine Linksherzhypertrophie mit positivem Sokolow-Lyon-Index und Links- bzw. überdrehtem Linkslagetyp. 33

1.8.2 Echokardiographie (Transthorakale (TTE) und transösophageale (TEE))

Die Echokardiographie ist das wichtigste diagnostische Instrument. Es bestätigt das Vorhandensein einer Aortenstenose; bewertet den Grad der Klappenverkalkung, die LV-Funktion und die Wandstärke; erkennt das Vorhandensein anderer assoziierter Klappenerkrankungen oder Aortenerkrankungen und liefert prognostische Informationen. Die Doppler-Echokardiographie ist die bevorzugte Technik zur Beurteilung des Schweregrads der Aortenstenose. 34-35

1.8.3 Rechts und Linksherzkatheter

Wenn die nicht-invasive Beurteilung der Aortenklappe bei einem symptomatischen Patienten nicht schlüssig ist oder bei nicht-invasiven Studien eine Diskrepanz zwischen den Symptomen und der Schwere der Befunde besteht, ist die Katheterisierung des linken und rechten Herzens indiziert. 36

Eine Katheterisierung des rechten Herzens wird mit einem Multipurpose oder Swan-Ganz-Katheter durchgeführt und das Herzzeitvolumen entweder durch Thermodilution oder durch die Fick-Gleichung bestimmt. Die Katheterisierung des linken Herzens wird dann angeschlossen und dies üblicherweise durch retrograde Katheterisierung des linken Ventrikels. Der transvalvuläre Gradient der Aorta wird durch gleichzeitige Messung des linksventrikulären und aufsteigenden Aortendrucks bestimmt. Der mittlere transvalvuläre Gradient der Aorta wird über mehrere Schläge gemittelt, und die Aortenklappenfläche wird nach der Gorlin-Gleichung berechnet. 37

Für die im Rahmen dieser Arbeit analysierten Patienten wurde die Katheterisierung des linken und rechten Herzens über einen femoralen Zugang systematisch zusammen mit dem diagnostischen Koronarangiographieverfahren als Teil eines standardisierten institutionellen Protokolls durchgeführt.

Der linksventrikuläre Druck und der Aortendruck wurden simultan aufgezeichnet, indem ein Pigtail-Katheter in den linken Ventrikel eingebracht und der Aortendruck durch eine lange Schleuse in der Aorta gemessen wurde. Der Gradient von Spitze zu Spitze wurde somit aufgezeichnet und der mittlere Gradient aus der Fläche zwischen LV und

Aortenkurve berechnet. Zusätzlich wurde eine Rückzugsdruckmessung vom linken Ventrikel zur aufsteigenden Aorta durchgeführt. Die Rechtsherzkatheterisierung wurde unter Verwendung eines 7 French- Multipurpose-Katheters durchgeführt und die Drücke des Lungenkapillarbetts (PCWP), des Lungenarteriendrucks (PAP), des rechten Ventrikels und des rechten Vorhofs gemessen. Dazwischen wurden auch Rückzugsgradienten erhalten. Von jeder Stelle, einschließlich der oberen und unteren Hohlvene, wurden oxymetrische Proben gewonnen.

Das Herzzeitvolumen (CO) wurde nach der Fick-Methode mit dem geschätzten Sauerstoffverbrauch (VO₂) berechnet und auf die Körperoberfläche (BSA) indiziert, um den Herzindex (CI) zu erhalten. 37

Das Schlagvolumen (SV) wurde aus dem HZV und der Herzfrequenz berechnet und auf BSA indiziert, um den SV_i zu erhalten. Die AVA wurde aus der Gorlin-Gleichung abgeleitet und BSA zur Berechnung von AVA_i verwendet. 38

Die systolische arterielle Compliance (SAC), der systemische Gefäßwiderstand (SVR) und die valvuloarterielle Impedanz (ZVA) wurden ebenfalls berechnet. 39

Die pulmonale Hypertonie wurde als mittlerer PAP \geq 25 mmHg definiert. 40

1.8.4 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie (CT) spielt eine wesentliche und zunehmend wichtige Rolle in der präinterventionellen Diagnostik bei Patienten, die für eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) vorgesehen sind. Die CT-Bildgebung ermöglicht eine umfassende Beurteilung sowohl des Zugangsweges als auch der Geometrie und der Dimensionen von Aortenwurzel und Aortenklappe. Um zu entscheiden, ob die Klappenimplantation transfemoral erfolgen kann, müssen der minimale Gefäßdurchmesser, die Tortuosität und die Kalzifizierung der Iliakal- und Femoralgefäße beurteilt werden. Die Größenvermessung des Aortenannulus dient der Ermittlung der zu implantierenden Prothesengröße – dabei ist die CT der 2-dimensionalen Echokardiographie eindeutig überlegen. Zudem gestattet die CT eine genaue Bestimmung des Abstands zwischen Koronarostien und Aortenannulus, der Tiefe der Sinus valsalvae und der Dimensionen der Aorta ascendens – je nach eingesetztem Klappentyp müssen hierbei besondere Grenzwerte beachtet werden. Schließlich ermöglicht die CT die Bestimmung geeigneter Angulationen, um während der Implantation mittels Fluoroskopie eine exakt orthogonale Projektion der Aortenklappenebene zu erreichen. Dies führt zu einer Reduktion der bei der Implantation notwendigen Kontrastmittelmenge. In den meisten Zentren wird die CT des Herzens und der Gefäße als Routineverfahren bei allen Patienten eingesetzt, die für den kathetergestützten Aortenklappenersatz vorgesehen sind, und liefert umfassende Informationen, welche die prozedurale Qualität erheblich verbessern. 41-42

1.9 Therapie

1.9.1 Medikamentöse Therapie

Bisher gibt es keine medikamentös konservative Therapie, die das Fortschreiten der AS verlangsamen könnten. Trotz der Rolle der Atherogenese bei der Entwicklung und

dem Fortschreiten der kalkhaltigen AS wurde nicht gezeigt, dass die Statintherapie die Verschlechterung der Klappen-AS. verlangsamt oder stoppt. 43-44

Patienten mit leichter oder mittelschwerer AS und einer reduzierten LVEF sollten jedoch mit evidenzbasierter Herzinsuffizienztherapie behandelt werden. Darüber hinaus sollten Patienten mit leichter oder mittelschwerer AS einen Bluthochdruck angemessen behandeln lassen. 45

1.9.2 Chirurgische Therapie (Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR) und Perkutane Aortenklappenimplantation (Transcatheter aortic valve implantation, TAVI)

Die einzigen etablierten Behandlungen für die schwere AS sind der chirurgische oder der transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI). Im Allgemeinen ist ein Aortenklappenersatz bei symptomatischen Patienten mit schwerer AS, asymptomatischen Patienten mit schwerer AS, die sich aus einem anderen Grund einer Herzoperation unterziehen, und asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und einer LVEF $\leq 50\%$ angezeigt. Der chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR) bleibt der Goldstandard, aber TAVI ist eine ebenfalls bewährte Behandlung bei sorgfältig ausgewählten Patientenpopulationen. Für die chirurgische Implantation stehen verschiedene Arten von Aortenklappenprothesen zur Verfügung, von denen jede ihre eigenen Vor- und Nachteile hat. 46

SAVR ist eine definitive und bewährte Therapie für schwere AS mit einer langen Erfolgsgeschichte, erfordert jedoch eine Sternotomie oder Thorakotomie und einen kardiopulmonalen Bypass. Der Mortalitätsvorteil von SAVR bei nicht ausgewählten Patienten mit schwerer AS ist bemerkenswert: Das Dreijahresüberleben beträgt 87% bei Patienten mit SAVR und 12% bei einem Vergleichskollektiv mit konservativer Behandlung. 47

Die TAVI ist eine relativ neue Option bei der Behandlung der schweren AS. Eine optimale Beurteilung von Patienten mit AS im Hinblick auf SAVR oder TAVI erfordert das „Herzklappenteams“, um die geeignete Behandlungsstrategie zu bestimmen. 47

Die Beurteilung eines Patienten mit schwerer AS, für den möglicherweise für eine TAVI in Frage kommt, beginnt mit der Überweisung an ein Herzklappenteam. Der Patient wird dann von einem interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen untersucht, die sich über das chirurgische Risiko einig sind. 48

1. 10 Fragestellung und Ziel der Studie

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und normaler Ejektionsfraktion. Die Patienten werden anhand der invasiv ermittelten Hämodynamik in vier Subgruppen unterteilt und es wird untersucht, welchen klinischen Verlauf die einzelnen Gruppen nach einer TAVI haben.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Unsere Studie ist eine retrospektive Single-Center-Analyse unter Verwendung prospektiv gesammelter Daten aus der institutionellen TAVI-Datenbank des

Herzzentrums der Segeberger Kliniken GmbH (Bad Segeberg, Deutschland), in der von 2007 bis 2017 1052 TAVI-Patienten erfasst wurden.

Wir haben in unsere Analyse Patienten eingeschlossen, die an einer schweren nativen Aortenklappenstenose leiden, die durch eine indizierte Aortenklappenfläche (AVAi) $\leq 0,6 \text{ cm}^2$ definiert ist und bei denen in der Echokardiographie eine Ejektionsfraktion (LV-EF $\geq 50\%$) dokumentiert wurde und bei denen darüberhinaus eine vollständige Links- und Rechtsherzkathereuntersuchung vorlag. Ausgeschlossen wurden die Patienten mit unvollständiger invasiver Beurteilung, mehr als einer leichten Aorteninsuffizienz, einem Valve-in-Valve-Verfahren oder nicht transfemoralem Zugangswegen der TAVI. Die Aortenklappenstenose wurde dann weiter durch den Flusstatus (Schlagvolumen indiziert, SVi) und den mittleren Druckgradienten (MG) charakterisiert, der normale Fluss (NF) wurde als SVi $\geq 35 \text{ ml/m}^2$ definiert, der niedrige Fluss (LF) als SVi $<35 \text{ ml/m}^2$. Ein hoher Gradient (HG) war definiert als MG $\geq 40 \text{ mmHg}$, ein niedriger Gradient (LG) als MG $<40 \text{ mmHg}$.

Nach Besprechung des Patienten im Herzteam und Entscheidung für einen interventionellen Ansatz wurde eine TAVI-Implantation mit folgenden Klappentypen durchgeführt:

Die selbstexpandierbaren CoreValve- und Evolut R / Pro (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), Biovalve (Biotronik AG, Bülach, Schweiz), die ballonexpandierbaren SAPIEN, SAPIEN XT und SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) sowie die mechanisch expandierbaren Lotus (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) und Centera (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA).

2.2. Bestimmung von lebensqualität und Pro-BNP

Die Patienten wurden in ein spezielles Follow-up -Programm aufgenommen, das die Erfassung klinischer Daten mit Questionare und Blutentnahme zu Studienbeginn nach 1 Monat, 12 Monaten und danach jährlich ermöglichte. Von allen Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt und die Datenerfassung und -nutzung von einer örtlichen Ethikkommission genehmigt. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die klinischen Endpunkte wurden wie vom Valve Academic Research Consortium 2 (VARC-2) vorgeschlagen definiert. [49](#)

2.3 Statistische Analyse

Die Ergebnisse wurden als Zahl (Prozent) für kategorische Daten und als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand (IQR), 25. bis 75. Perzentil] für kontinuierliche Variablen gemäß der Variablenverteilung angezeigt. Der Student-t-Test wurde verwendet, um normalverteilte kontinuierliche Variablen zu vergleichen, und der Mann-Whitney-U-Test wurde für kontinuierliche nichtnormalverteilte Variablen verwendet. Das Chi-Quadrat und die exakten Tests von Fisher wurden verwendet, um kategoriale Variablen nach Bedarf zu vergleichen. Für geordnete kategorische Variablen wurde der Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich verwendet. Time-to-Event

Kurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode abgeleitet und die Ergebnisse mit der Log-Rank-Statistik verglichen.

Um die Verbesserung der NYHA-Klasse und der QoL zwischen Baseline und 30 Tagen bzw. 12 Monaten zu beurteilen, betrachteten wir zunächst die Differenz der Werte

zwischen den jeweiligen Zeitpunkten und analysierten dann die Hypothese, dass diese Differenz gleich Null ist. Wir haben die Verbesserung von NT-proBNP nach TAVI gemessen, indem wir die Differenz von $\log(\text{NT-proBNP zu Studienbeginn})$ minus $\log(\text{NT-proBNP nach 30 Tagen oder 12 Monaten})$ berücksichtigten. Die Varianzanalyse (ANOVA) wurde verwendet, um den Unterschied in der Verteilung der Verbesserung zwischen den Gruppen zu bewerten.

Die Überlebenszeiten wurden auch unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazard-Modells analysiert. Die multivariable Methode wurde verwendet, um Prädiktoren für die Langzeitmortalität in der Kohorte zu definieren. Folgende Kovariaten wurden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Hypertonie, bekannte koronare Herzkrankheit, früherer MI, frühere PCI, frühere CABG, periphere Gefäßerkrankung, früherer Schlaganfall, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Vorhofflimmern, permanenter Schrittmacher vor TAVI, EF, vorangegangener Schlaganfall 50-59%, $E/e' \geq 15$, $E/e' \geq 8$, PCWP, $PCWP \geq 15 \text{ mmHg}$, pulmonale Hypertonie, mittlerer Aortengradient, Peak-to-Peak-Gradient, hoher Gradientenstatus, VO_2 , CI, AVO_2 , Low-Flow-Status, TPR, PVR, SVI und Untergruppe gemäß Flow- und Gradientenmuster. In multivariablen Modellen zu verwendende Kovariaten wurden in zwei Stufen gefunden, wobei zunächst Variablen mit $p\text{-Wert} > 0,1$ in einem Modell ausgelassen wurden, das nur die Variable enthielt, und dann eine Rückwärtselimination mit den verbleibenden Variablen durchgeführt wurde. Beim Rückwärtseliminationsverfahren wurden nicht-signifikante Variablen nacheinander weggelassen, bis nur noch signifikante Variablen im Modell verblieben. Alle angegebenen p-Werte waren zweiseitig und p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Auswertung wurde mithilfe der Expertise von Dr. Dereck Robinson aus der mathematischen Abteilung der Universität Sussex, Brighton durchgeführt. Die Statistiksoftware SAS Version 9.4 (SAS Institute Software GmbH, Wien, Österreich) wurde für die Analyse verwendet.

2.5 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die kumulative Gesamtmortalität bei Langzeit-Follow-up. Sekundäre Endpunkte sind: (1) Funktionsstatus gemäß Bewertung der New York Heart Association (NYHA) Klassifizierung und der Lebensqualität (QoL) zu Studienbeginn, 30 Tage und 12 Monate nach TAVI; (2) Entwicklung von NT-proBNP zwischen dem Ausgangswert, 30 Tagen und 12 Monaten

3 Ergebnis

3.1. Studienrekrutierung

Von 1052 Patienten, die während des Studienzeitraums in unser Register aufgenommen wurden, hatten 436 Patienten eine vollständige Links- und Rechtsherzkatheterisierung und erfüllten die Einschlusskriterien. Entsprechend ihrer Flussgradientenmuster haben wir vier Gruppen identifiziert: NF-HG (n=113, 25,9%), LF-HG (n=190, 43,6%), NF-LG (n=50, 11,5%) und LF-LG (n=83, 19 %) (Abb. 1) .

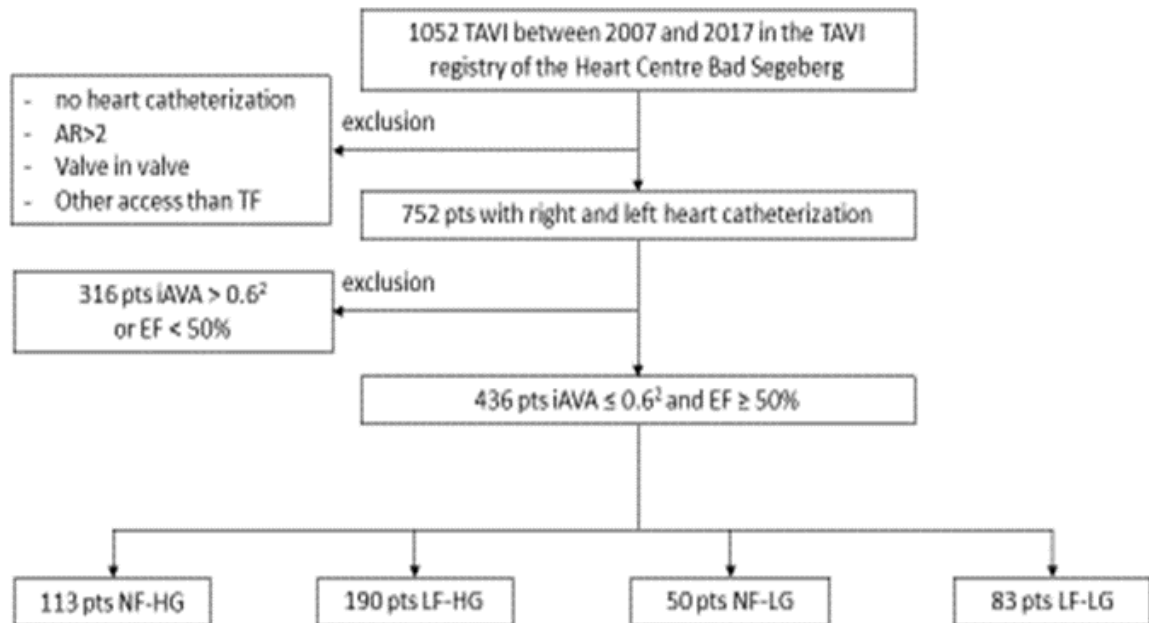


Abb.1. Vier Gruppen der Aortenklappenstenose Anhand Fluss und Gradient

3.2 Klinische, Labor und echokardiographische Charakteristika

Tabelle 2 fasst die Ausgangsbefunde der 4 Gruppen gemäß ihren Flussgradientenmustern zusammen.

Patienten mit Low-Flow (LF-HG + LF-LG) waren älter ($81,8 \pm 6$ vs. $82 \pm 5,4$; $p=0,038$), hatten häufiger Vorhofflimmern ($42,6\%$ vs. 53% , $p<0,001$) und hatten einen höheren EuroScore ($p=0,008$). Vorhofflimmern trat auch häufiger bei Patienten mit niedrigem Gradienten auf (34% vs. 53% ; $p < 0,001$), die auch eine höhere Inzidenz von zuvor implantierten permanenten Herzschrittmachern oder intrakardialen Defibrillatoren hatten. Andere klinische Merkmale waren zwischen den Gruppen vergleichbar.

Tab 2. Demografische und Baseline-Eigenschaften der Patienten von 4 Gruppen nach Fluss- und Gradientenmustern

	NF-HG (n = 113)	LF-HG (n = 190)	NF-LG (n = 50)	LF-LG (n = 83)	p Value (4 Gruppen)	p Value (HG vs. LG)	p Value (NF vs. LF)
Alter (Jahre)	80.3±5.5	81.8±6.3	79.9±7.2	82.0±5.4	0.038	0.90	0.004
Weiblich	59 (52.2)	129 (67.9)	32 (64.0)	44 (53.0)	0.020	0.33	0.13
Gewicht (kg)	76.0±14.8	76.1±15.8	79.1±18.7	76.6±15.1	0.67	0.37	0.65
Körpergröße (cm)	167,9±8.3	166±8.6	165.7±9.0	167,5±8.7	0.17	0.88	0.37
BSA (m ²)	1.70±0.27	1.70±0.26	1.62±0.29	1.65 ± 0.27	0.20	0.051	0.71
BMI (kg/m ²)	26.9±4.5	27.7±5.6	28.8±6.7	27.3±4.6	0.16	0.43	0.86
COPD	17 (15.0)	25 (13.2)	9 (18.0)	16 (19.3)	0.58	0.19	0.79
Diabetes	29 (25.7)	55 (28.9)	12 (24.0)	21 (25.3)	0.85	0.53	0.58
Arterielle Hypertonie	95 (84.1)	164 (86.3)	39 (78.0)	74 (89.2)	0.33	0.89	0.16
Hypercholesterolemia	56 (49.6)	92 (48.4)	24 (48.0)	33 (39.8)	0.53	0.25	0.55
KHK	79 (69.9)	116 (61.0)	29 (58.0)	50 (60.2)	0.33	0.32	0.26
Keine KHK	34 (30.1)	73 (38.4)	21 (42.0)	33 (39.8)	0.52	0.65	0.24
1-Gefäßkrankung	28 (24.8)	42 (22.1)	7 (14.0)	22 (26.5)			
2-Gefäßkrankung	24 (21.2)	34 (17.9)	11 (22.0)	9 (10.8)			
3-Gefäßkrankung	27 (23.9)	41 (21.6)	11 (22.0)	19 (22.9)			
Z.n. Herzinfarkt	7 (6.2)	16 (8.4)	6 (12.0)	6 (7.2)	0.64	0.61	1.00
Z.n. PCI	47 (41.6)	62 (32.6)	17 (34.0)	30 (36.1)	0.46	0.90	0.26
Z.n. CABG	18 (15.9)	27 (14.2)	6 (12.0)	11 (13.2)	0.45	0.31	1.00
PAVK	18 (15.9)	27 (14.2)	12 (24.0)	11 (13.2)	0.35	0.52	0.22
Carotis PTA	16 (14.2)	30 (15.8)	6 (12.0)	15 (18.1)	0.79	0.87	0.49
Apoplex	9 (8.0)	18 (9.5)	8 (16.0)	7 (8.4)	0.42	0.44	0.74
Vorhofflimmern	28 (24.8)	81 (42.6)	17 (34.0)	44 (53.0)	<0.001	0.051	<0.001
CCS							
0	77 (68.1)	129 (67.9)	33 (66.0)	62 (74.7)	0.75	0.29	0.51
1	8 (7.1)	13 (6.8)	5 (10.0)	3 (3.2)			
2	20 (17.7)	43 (22.6)	7 (14.0)	13 (15.7)			
3	7 (6.2)	5 (2.6)	5 (10.0)	5 (6.0)			
4	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Logistic EuroScore	12.4 (7.9-19.8)	15.6 (10.1-22.8)	13.7 (8.4-25.2)	18.5 (10.1-23.6)	0.008	0.18	0.002
EuroScore II	3.28 (1.97-5.70)	3.78 (2.31-6.06)	3.99 (2.51-5.17)	3.63 (2.23-7.77)	0.27	0.44	0.11
STS Score	3.58 (2.44-5.39)	4.31 (2.83-5.79)	3.89 (2.40-6.78)	3.78 (2.92-6.31)	0.45	0.54	0.14
Schrittmacher /ICD	11 (9.7)	17 (8.9)	5 (10.0)	15 (18.1)	0.15	0.075	0.64
Calcium score bei MSCT	2687±1208	2889±1993	2136±1288	2030±1016	<0.001	<0.001	

Values are mean ± SD, n (%) or median (interquartile range). BMI: Body mass index; BSA: body surface area; CABG: coronary artery bypass graft; KHK: koronare Herzerkrankung; Carotis PTA : Carotis Intervention: Stenting or endarterectomy; CCS: Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICD: Implantable cardioverter defibrillator; LF-HG: low flow high gradient aortic valve stenosis; LF-LG: low-flow low-gradient; LF-HG: low-flow high-gradient; MSCT: multislice computer tomography; NF-HG: normal-flow high-gradient; NF-LG: normal-flow low-gradient; PCI: Percutaneous coronary intervention; PAVK: Periphere Gefäßkrankung ; STS Score: risk score for risk stratification undergoing cardiac surgery.

In der echokardiographischen Untersuchung (Tabelle 3) zeigten Patienten mit niedrigem Gradient eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ($p < 0,001$), einen höheren Lungendruck ($p = 0,062$) und eine höhere Inzidenz von mittelschwerer bis schwerer Mitral- ($p = 0,39$) und Trikuspidalklappeninsuffizienz ($p = 0,12$)

Tab 3. Labor- und echokardiographische Daten von 4 Untergruppen nach Fluss- und Gradientenmustern							
	NF-HG (n = 113)	LF-HG (n = 190)	NF-LG (n = 50)	LF-LG (n = 83)	p Value	p Value (HG vs. LG)	p Value (NF vs. LF)
Labortest							
s. Cr (mg/dl)	1.18±0.96	1.06±0.49	1.09±0.44	1.18±0.60	0.36	0.51	0.42
Hemoglobin (g/dl)	12.49±1.72	12.36±1.82	11.81±1.58	12.61±1.81	0.069	0.57	0.37
CRP (mg/dl)	0.87±1.57	1.56±3.99	1.26±1.82	2.15±4.96	0.098	0.22	0.011
Echokardiographische Befunde							
AVA (cm ²)	0.77±0.20	0.70±0.23	0.82±0.21	0.80 ± 0.25	<0.001	0.001	0.011
iAVA (cm ² /m ²)	0.47±0.15	0.42±0.14	0.52±0.16	0.50±0.18	<0.001	<0.001	0.010
Aortic regurgitation							
0	37 (33.0)	76 (40.4)	14 (28.0)	30 (36.6)	0.42	0.64	0.19
1	65 (58.0)	87 (46.3)	26 (52.0)	44 (53.7)			
2	10 (8.9)	22 (11.7)	9 (18.0)	6 (7.3)			
3	0 (0)	3 (1.6)	1 (2.0)	2 (2.4)			
Peak gradient (mmHg)	74.1±20.4	76.4±24.5	57.8±14.6	55.5±18.3	<0.001	<0.001	0.67
Mean gradient (mmHg)	48.6±15.1	48.8 ±15.7	37.6±10.0	34.7±11.9	<0.001	<0.001	0.64
LV-EF (%)	61.5±6.9	58.3±8.9	60.2±6.9	57.2±7.8	0.002	0.17	<0.001
LV-EF 50-59%	20 (17.7)	72 (37.9)	11 (22)	34 (41.0)	<0.001	0.47	<0.001
Mitral regurgitation							
0	13 (11.6)	20 (10.6)	3 (6.0)	6 (7.3)	0.39	0.75	0.090
1	75 (67.0)	113 (59.8)	37 (74)	54 (65.8)			
2	21 (18.7)	42 (22.2)	9 (18)	13 (15.8)			
3	2 (1.8)	13 (6.9)	1 (2)	8 (9.8)			
4	1 (0.9)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.2)			
Tricuspidal regurgitation							
0	14 (12.7)	29 (15.5)	8 (16.0)	9 (11.0)	0.12	0.16	0.051
1	86 (78.2)	115 (61.5)	31 (62.0)	51 (62.2)			
2	8 (7.3)	30 (16.0)	9 (18.0)	17 (20.7)			
3	2 (1.8)	11 (5.9)	1 (2.0)	3 (3.7)			
4	0 (0)	2 (1.1)	1 (2.0)	2 (2.4)			
SPAP (mmHg)	34.9±11.0	38.6±14.5	33.8±13.4	35.4± 12.5	0.062	0.11	0.029
Septum (mm)	14.26±3.04	14.76±2.88	13.70±2.64	13.91±2.34	0.048	0.010	0.14
Hinterwand (mm)	12.06±3.36	12.76 ±3.15	11.68±2.90	11.17±2.09	0.005	0.001	0.27
LVEDD (mm)	43.76±7.77	44.41±8.11	45.8±7.4	44.55±6.09	0.58	0.30	0.96
E/E´	15.91±6.58	16.88 ±8.08	15.68±7.57	15.24 ±5.67	0.31	0.11	0.44
E/E´≥15	57 (50.4)	93 (48.9)	21(42.0)	41 (49.4)	0.79	0.58	0.84
E/E´≥8	107 (94.7)	187 (98.4)	47 (94.0)	79 (95.2)	0.23	0.24	0.12
SVi (ml/m ²)	49.31±16.15	44.58±13.90	49.3±16.4	44.67±23.28	0.076	0.98	0.006
AVA (mm ²)	0.74±0.18	0.65±0.19	0.77±0.22	0.72±0.19	<0.001	0.027	<0.001

3.3 Hämodynamische Charakteristik

Die Daten sind in der Tabelle 4 gezeigt. Der mittlere Gradient (MG) betrug $56,3 \pm 14,6$ mmHg in der HG-Gruppe und $29,8 \pm 6,4$ mmHg in der LG-Population. Ein ähnlicher MG wurde in den Gruppen mit niedrigem und normalem Fluss gemessen ($48,3 \pm 17,6$ mmHg vs. $48,1 \pm 18,1$ mmHg; $p = 0,93$). Der mittlere SVi betrug $27,2 \pm 5,7$ ml/m² bzw. $43,3 \pm 10,6$ ml/m² in der Low-Flow- und der Normal-Flow-Kohorte. Patienten mit niedrigem Fluss hatten eine signifikant niedrigere AVA ($0,49 \pm 0,18$ cm² vs. $0,72 \pm 0,24$ cm²; $p < 0,001$) im Vergleich zu Patienten mit normalem Fluss). Die LF-Population zeigte hämodynamische Anzeichen einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion: niedrigeres CO und CI, höhere vaskuläre Nachlast (TPR) und höherer globaler Nachlast (ZVA) aufgrund einer höheren arteriellen und valvulären Belastung. Bezüglich des Lungenkreislaufs war der mPAP höher ($29,1 \pm 9,5$ mmHg, vs. $27,4 \pm 9,9$ mmHg; $p=0,075$) und eine signifikant höhere Inzidenz von pulmonaler Hypertonie (67 % vs. 55,2 %; $p=0,014$) und ein höherer PVR wurde beobachtet in LF-Bevölkerung. Beim Vergleich von Gruppen mit hohem und niedrigem Gradienten beobachteten wir ähnliche CO, CI, TPR und PVR. Die ZVA war jedoch aufgrund der höheren Klappenlast höher und der sPAP tendenziell höher ($p = 0,055$), aber mPAP und pulmonale Hypertonie unterschieden sich nicht zwischen den beiden Populationen.

Tab 4. Hämodynamische und prozedurale Eigenschaften von 4 Untergruppen nach Fluss- und Gradientenmustern							
	NF-HG (n = 113)	LF-HG (n = 190)	NF-LG (n = 50)	LF-LG (n = 83)	p Value	p Value (HG vs. LG)	p Value (NF vs. LF)
Hämodynamische Messungen							
Hemoglobin (g/dl)	12.0±1.7	12.2±1.7	11.5±1.6	12.4±1.7	0.012	0.72	0.006
SO2 systemic artery (%)	94.7±4.3	94.7±3.5	94.4±2.6	94.5±4.2	0.96	0.58	0.96
SO2 pulmonary artery (%)	67.3 ± 6.2	59.9 ± 9.9	66.8±5.8	59.6 ± 8.8	<0.001	0.72	<0.001
Systemic vascular afterload							
Arterial pressure (mmHg)	88 ± 17	93 ± 18	85±17	87 ± 18	0.017	0.016	0.039
SVR (dynes.cm ⁻⁵)	1346±427	1848±672	1254±442	1759±593	<0.001	0.80	<0.001
SAC (ml/mmHg)	0.51± 0.17	0.30 ± 0.08	0.53±0.15	0.33±0.11	<0.001	0.18	<0.001
Valvular afterload							
AVA (cm ²)	0.64±0.21	0.44±0.14	0.9±0.23	0.6±0.20	<0.001	<0.001	<0.001
Mean gradient (mmHg)	56.3±15.4	56.3±14.6	29.6±6.2	29.8±6.4	<0.001	<0.001	0.93
Peak-to-peak gradient (mmHg)	52.4±16.9	53.1±19.4	37.3±9.7	36.8±12.7	<0.001	<0.001	0.82
LV systolic pressure (mmHg)	187.2±30.1	190.0±29.8	170.6±26.9	168.2±29.4	<0.001	<0.001	0.68
Left ventricular function							
Cardiac output (mL/min)	5.1±1.4	3.8±0.9	5.1±1.2	3.8± 1.0	<0.001	0.93	<0.001
Cardiac index (mL/min/m ²)	2.7±0.8	2.1± 0.4	2.8±0.5	2.0±0.5	<0.001	0.77	<0.001
SV (L/min)	80.3±21.8	49.9±11.8	79,9±18.1	50.5±12.9	<0.001	0.89	<0.001
SVi (L/min/m ²)	43.4±11.5	27.2±5.7	43±8.2	27.1±5.8	<0.001	0.89	<0.001
LVEF (%)	63.3±7.6	61.7±6.6	60.20±6.06	60.8±6.4	0.019	0.011	0.19
LVEF 50-59%	18 (15.9)	44 (23.2)	13 (26.0)	23 (27.7)	0.21	0.13	0.24
Ejection time (ms)	391.6±58.4	356.8±54.9	382.3±50.9	354.8 ± 48.3	<0.001	0.41	<0.001
Right-heart and pulmonary circulation							
RAP (mmHg)	8.2 ± 4.5	9.6 ± 5.1	8.8±6.0	9.1±5.1	0.14	0.90	0.036
PCWP (mmHg)	17.9 ± 7.4	19.3 ± 6.4	18.0±6.7	18.1±6.5	0.23	0.32	0.13
PCWP>15	68 (60.2)	137 (72.1)	34 (68)	55 (66.3)	0.20	0.88	0.11
Pulmonary hypertension	61 (54.0)	128 (67.4)	29 (58)	55 (66.3)	0.095	0.88	0.014
mPAP (mmHg)	27.2±10.4	29.5±9.6	27.8±8.7	28.2 ± 9.1	0.23	0.55	0.075
sPAP (mmHg)	44.2±15.8	46.4±14.9	42.3±12.2	43.2±13.1	0.18	0.055	0.21
PVR (dynes.cm ⁻⁵)	155± 94	227±155	155±74	222±148	<0.001	0.80	<0.001
Other parameters							
VO ₂ (mL/min)	210.8±29.2	205.3±29.1	210.3±30.7	209.5 ± 28.9	0.37	0.42	0.16
ZVA(mmHg/ml/m ²)	4.47±0.99	7.34±2.06	4.05±0.77	6.53±1.91	<0.001	0.002	<0.001
Procedural characteristics							
Device type							
Balloon-expandable	60 (53.1)	97 (51.0)	26 (52)	50 (60.2)	0.75	0.54	0.86
Mechanical-expandable	17 (15.0)	23 (12.1)	5 (10)	9 (10.8)			

Self-expanding TAVI-Device	36 (31.9)	70 (36.8)	19 (39)	24 (28.9)			
Biovalve	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.4)	0.69	0.19	0.82
Centera	2 (1.8)	2 (1.0)	0 (0)	2 (2.4)			
CoreValve**	36 (31.9)	70 (36.8)	19 (38)	22 (26.5)			
Lotus	17 (15.0)	23 (12.1)	5 (10)	9 (10.8)			
Sapien***	58 (51.3)	95 (50.0)	26 (52)	48 (57.8)			
Size of valve	26.7±2.7	26.6±2.5	26.5±2.7	26.9± 2.5	0.76	0.70	0.73
Post-delivery inflation	36 (31.9)	40 (21.0)	9 (18)	16 (19.3)	0.081	0.15	0.10
AR post TAVI							
0	71 (62.8)	141 (74.2)	39 (78)	62 (74.7)	0.080	0.30	0.11
1	39 (34.5)	47 (24.7)	11 (22)	21 (25.3)			
2	3 (2.6)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)			
4	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)			
AR 2+	3 (2.6)	2 (1.0)	(0)	0 (0)	1.00	0.33	0.37
AR index	29.3±6.0	30.1±6.3	30.0±6.4	32.2±6.4	0.011	0.018	0.038
Devicesuccess angiography	109 (96.5)	187 (98.4)	50 (100)	83 (100)	0.18	0.11	0.43

*Values are mean ± SD, n (%) or median (IQR)

** Includes Medtronic CoreValve, Evolut R and Evolut PRO devices

*** Includes Edwards Sapien XT and Sapien 3 devices

AR: aortic regurgitation; LF-HG: low-flow high-gradient; LF-LG: low-flow low-gradient; LVEF: left ventricular ejection fraction; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; NF-HG: normal-flow high-gradient; NF-LG: normal-flow low-gradient; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; RAP: right atrial pressure; SAC: systemic arterial compliance; SO₂ Art: Oxygen saturation Arterial; SO₂ PA: pulmonal artery oxygen saturation; sPAP: systolic pulmonary artery pressure; SV: stroke volume; SVi: stroke volume index; SVR: systemic vascular resistance; VO₂: oxygen consumption; ZVA: valvuloarterial impedance.

3.4 Funktionsverbesserung nach TAVI

Die Daten sind in der Tabelle 5 zusammengefasst. Zu Studienbeginn beobachteten wir eine höhere NYHA-Klasse in der LF-Population im Vergleich zur NF-Population (p=0,094) mit einer signifikant höheren Inzidenz der NYHA-III/IV-Klasse (59,7 % vs. 49,7%; p = 0,04). HG- und LG-Gruppen wiesen zu Studienbeginn eine ähnliche Funktionsklasse auf, und im Vergleich der 4 Untergruppen waren die LF-HG-Patienten zu Studienbeginn überwiegend symptomatisch. In allen 4 Untergruppen wurde eine signifikante Verbesserung des funktionellen Status nach TAVI Implantation festgestellt. Allerdings war die Abnahme der NYHA-Klasse bei HG-Patienten nach 30 Tagen stärker ausgeprägt als bei der LG-Population (p für Unterschied in der Verteilung der Verbesserung 0,011), aber dieser Unterschied war nach 12 Monaten nicht mehr signifikant. LF- und NF-Gruppen verbesserten in ähnlicher Weise ihre Funktionsklasse nach TAVI nach 30 Tagen und 12 Monaten.

Der höchste QoL-Score wurde bei NF-HG-Patienten zu Studienbeginn im Vergleich zu anderen Gruppen ($p = 0,029$) erhoben und im Allgemeinen waren die QoL-Scores zu Studienbeginn in HG-Gruppen tendenziell höher ($p = 0,092$) und bei LF-Patienten signifikant niedriger als im Vergleich zur NF-Population ($p = 0,018$). Nach TAVI beobachteten wir in allen Untergruppen einen signifikanten und vergleichbaren Anstieg der QoL-Werte nach 30 Tagen, dieser Anstieg bestand nach 12 Monaten fort. Bemerkenswerterweise beobachteten wir, dass Patienten mit LF im ersten Jahr nach TAVI häufiger wegen kardiovaskulärer Gründe wieder aufgenommen wurden (12,4 % vs. 6,1 %; $p = 0,034$).

Tab 5. Entwicklung der NYHA-Klasse, NT-proBNP und QoL zwischen Baseline, 30 Tagen und 12 Monaten

	NF-HG (n = 113)	LF-HG (n = 190)	NF-LG (n = 50)	LF-LG (n = 83)	p- value	p Value (HG vs. LG)	p Value (NF vs. LF)
NYHA baseline						0.21	0.094
1	5 (4.4)	12 (6.3)	4 (8.0)	9 (10.8)	0.14		
2	52 (46.0)	57 (30.0)	21 (42.0)	32 (38.5)			
3	51 (45.1)	109 (57.4)	21 (42.0)	34 (41.0)			
4	4 (4.4)	12 (6.3)	4 (8.0)	8 (9.6)			
NYHA 30 days						0.017	0.15
1	89 (80.9)	135 (74.2)	34 (69.4)	52 (63.4)	0.050		
2	19 (17.3)	44 (24.2)	14 (28.6)	27 (32.9)			
3	2 (1.8)	3 (1.6)	1 (2.0)	3 (3.7)			
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
NYHA 12 months						0.73	0.060
1	78 (76.5)	116 (67.8)	30 (73.2)	47 (67.1)	0.30		
2	21 (20.6)	40 (23.4)	10 (24.4)	16 (22.9)			
3	3 (2.9)	15 (8.8)	0 (0)	7 (10.0)			
4	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)			
NYHA baseline >2	55 (48.7%)	121 (63.7%)	25 (50%)	42 (50.6%)	0.04	0.12	0.04
NYHA baseline ≥2	108 (95.6)	178 (93.7)	46 (92.0)	74 (89.2)	0.35	0.15	0.44
NYHA 30 days ≥2	21 (19.1)	47 (25.8)	15 (30.6)	30 (36.6)	0.050	0.024	0.17
NYHA 12 months ≥2	24 (23.5)	55 (32.2)	11 (26.8)	23 (32.9)	0.41	0.80	0.11
NT-proBNP baseline (pg/ml)	955 (483-1936)	1746 (686-3388)	864 (301-3652)	1648 (572-3339)	0.004	0.97	<0.001
NT-pro BNP 30 days (pg/ml)	631 (322-1074)	980 (444-1964)	710 (305-2435)	777 (410-1613)	0.14	0.97	0.037
NT-Pro-BNP 12 months (pg/ml)	441 (304-1324)	974 (381-1539)	762 (305-1666)	985 (493-1552)	0.064	0.19	0.026
QoL baseline	58.0±18.5	52.5±19.2	52.6±19.6	50.2±19.6	0.029	0.092	0.018
QoL 30 days	69.3±16.0	67.6±15.6	67.4±12.3	67.4±15.0	0.79	0.61	0.44
QoL 12 months	69.9±19.3	67.5±19.1	68.9±20.3	65.8±17.2	0.54	0.50	0.20

*Values are mean ± SD, n (%) or median (IQR)

NYHA: New-York Heart Association functional class; QoL: quality of live score. NT-proBNP : N terminales pro brain natriuretic peptide

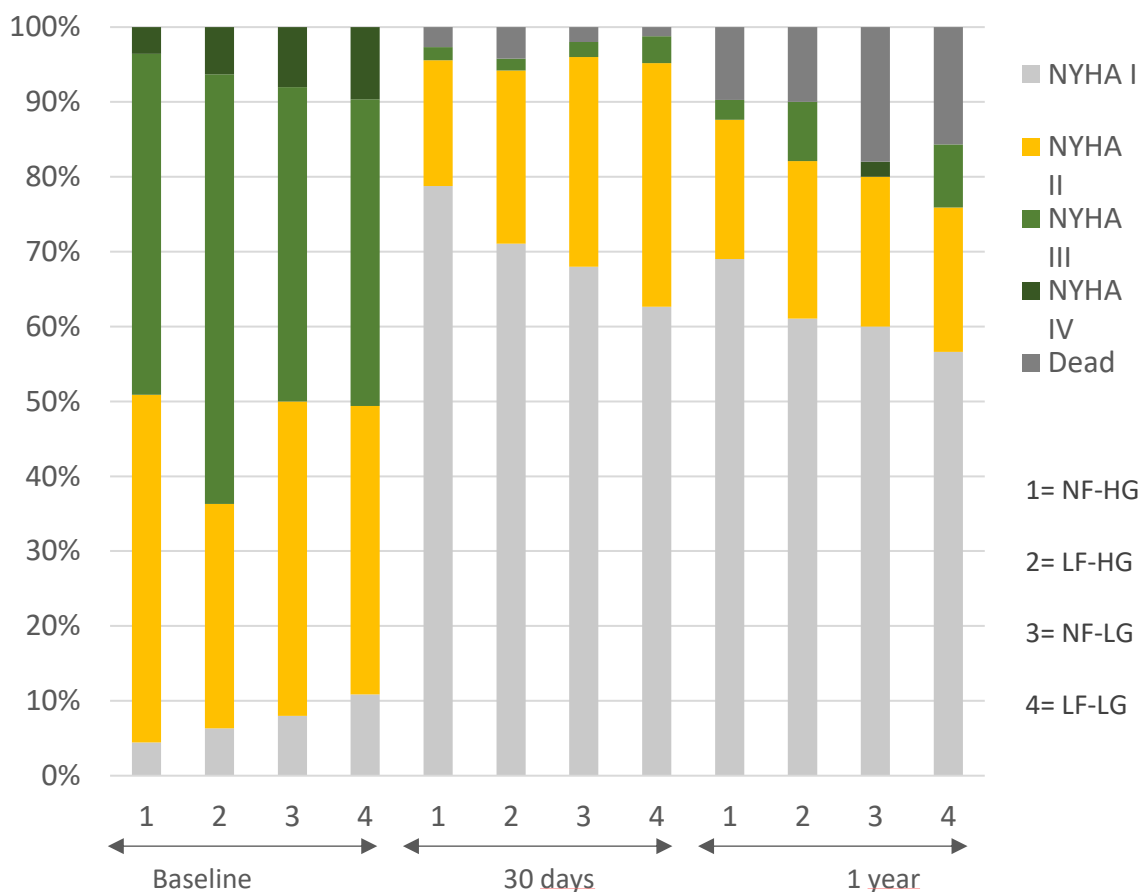


Abb.2. Verlauf von NYHA-Klasse

Zu Studienbeginn betrug der mediane NT-proBNP-Wert 1746 (IQR 663-3339) pg/ml in der LF-Population und 936 (IQR 436-2221) pg/ml in der NF-Gruppe ($p < 0,001$). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen HG- und LG-Gruppen beobachtet (1291 (IQR 578-2903) ng/ml gegenüber 1376 (IQR 466-3346) ng/ml; $p = 0,97$). Nach 30 Tagen und 12 Monaten blieb NT-proBNP signifikant höher in der LF-Gruppe als in der NF und unterschied sich nicht signifikant zwischen HG- und LG-Populationen. Zwischen Studienbeginn und 30 Tagen nach TAVI war die Abnahme der NT-proBNP-Werte bei LF ausgeprägter als bei der NF-Population (p -Werte für Studienbeginn vs. 30 Tage $< 0,001$ für die LF-Gruppe und 0,21 für die NF-Gruppe, p -Wert für einen Unterschied in Verteilung der Verbesserung 0,19) und in HG im Vergleich zur LG-Gruppe (p -Werte für die Basislinie vs. 30 Tage $< 0,001$ für die HG-Gruppe und 0,11 für die LG-Gruppe, p -Wert für einen Unterschied in der Verteilung der Verbesserung 0,17). 12 Monate nach TAVI nahm NT-proBNP in der NF-HG-Untergruppe weiter ab, blieb in der LF-HG stabil, stieg jedoch in den LF-LG- und NF-LG-Untergruppen leicht

an, jedoch waren diese Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten in signifikant niedriger alle Untergruppen.

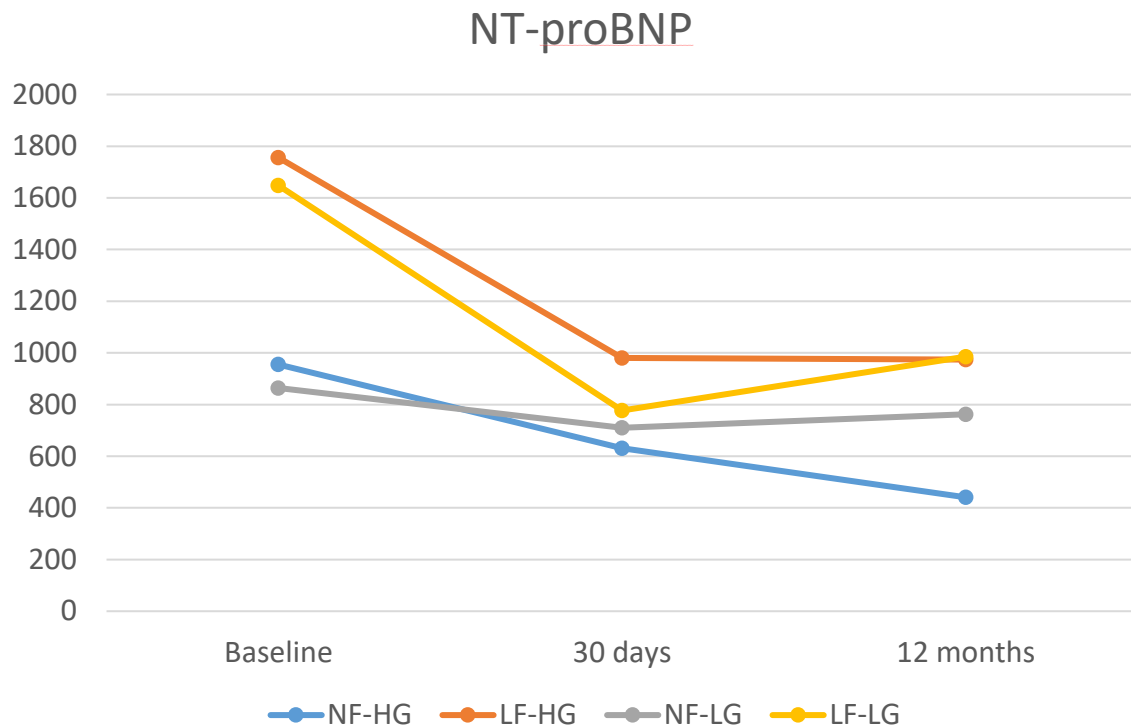


Abb.3. Verlauf von NT-proBNP

3.5 Fünfjahres Outcome

Bei 100 % der Studienpopulation wurde ein Langzeit-Follow-up durchgeführt, insgesamt waren 170 Patienten (39 %) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten gestorben (IQR: 23-51). Der Tod trat bei 13 Patienten nach 30 Tagen (3%) und bei 52 Patienten nach einem Jahr (11,9%) ein. Die nach Kaplan-Meier geschätzte 3-Jahres-Mortalität betrug 24,8% (95% CI 17,5%-34,3%) in der NF-HG-Gruppe, 25,6% (95% CI 19,1%-32,9%), in der LF-HG-Gruppe 34,4% (95% CI 20,9%-53,1%) in der NF-LG und 35,2% (95% CI 25,2%-47,6%) in der LF-LG Gruppe ($p=0,15$ Log-Rank-Test für den Unterschied zwischen den 4 Untergruppen). Interessanterweise war die Langzeitmortalität bei HG im Vergleich zur LG-Population signifikant niedriger ($p = 0,024$ Log-Rank-Test).

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven bis zum 5-Jahres-Follow-up nach den 4 hämodynamischen Untergruppen, nach Flow-Status und Gradienten-Status sind in Abbildung 4,5 und 6 dargestellt.

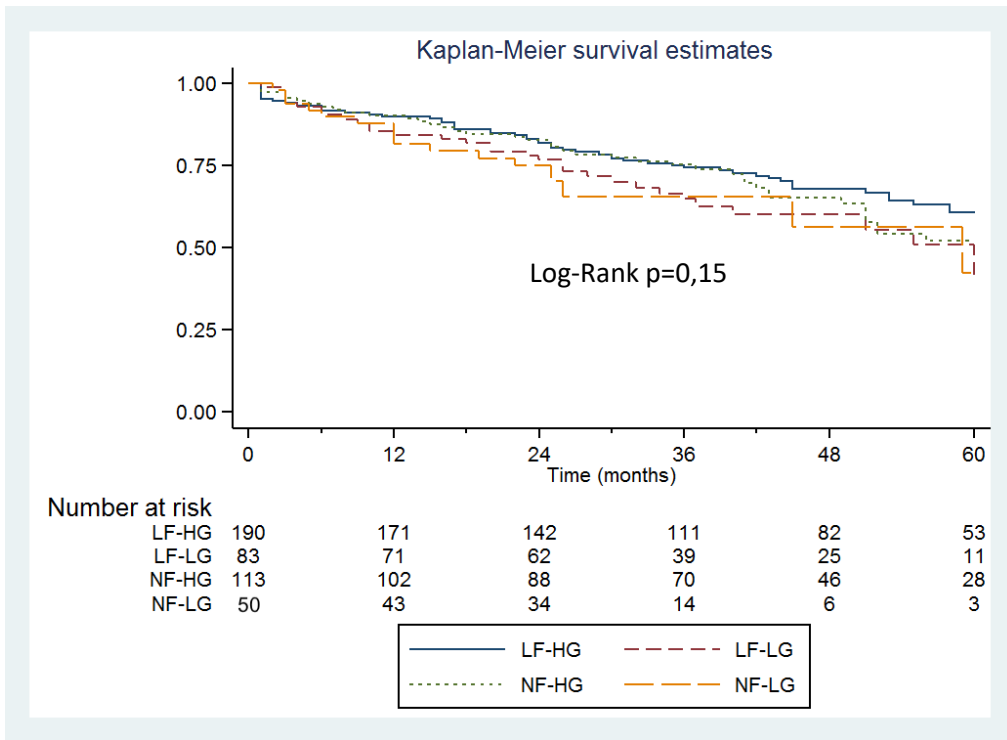


Abb.4. Kaplan-Meier-Überlebenskurven der hämodynamischen Untergruppen

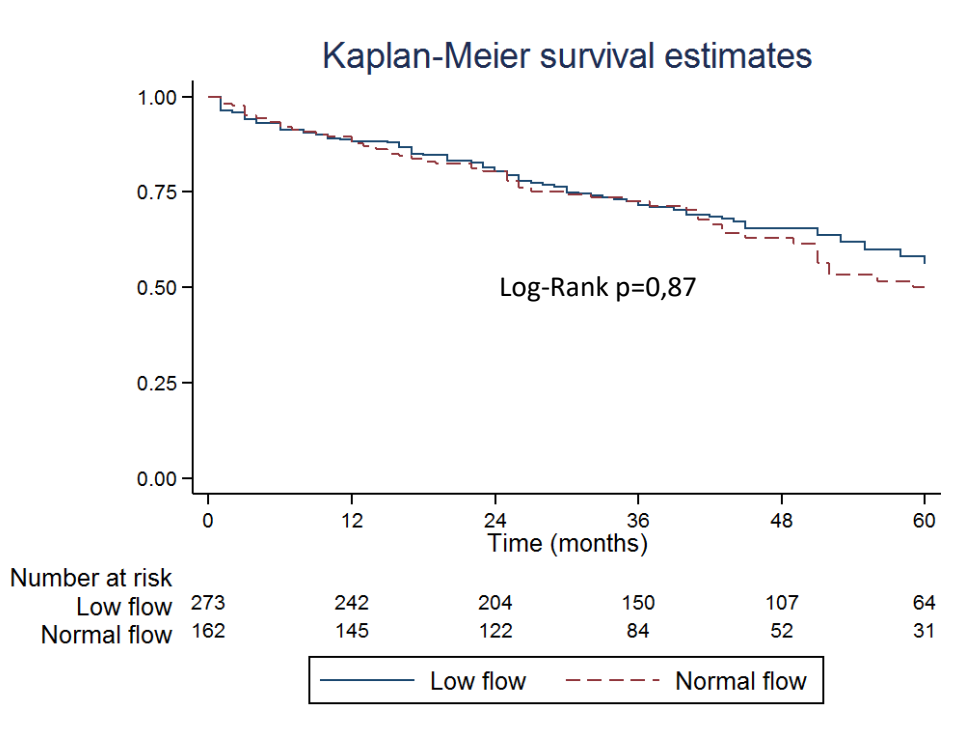


Abb.5. Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei LF vs. NF Gruppen

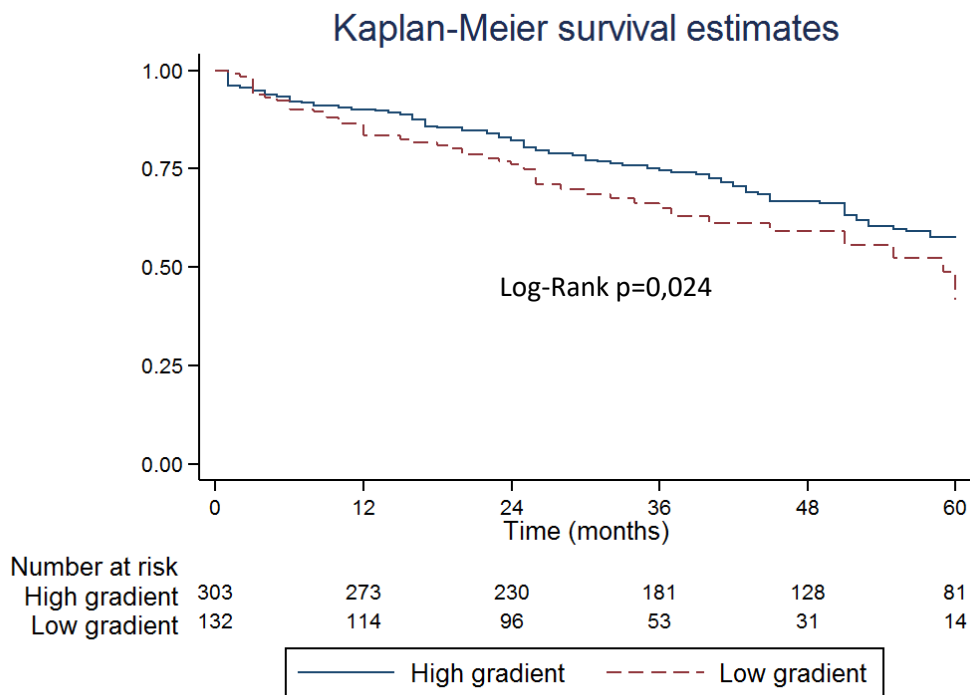


Abb.6. Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei HG vs. LG Gruppen

Nach der multivariaten Analyse blieben Alter, NYHA-Funktionsklasse III/IV, vorangegangener Schlaganfall, Vorhofflimmern, höhere PCPW und niedrigerer Gradient unabhängige Prädiktoren für die Gesamtmortalität bei der Nachuntersuchung.

Tabelle 6 fasst die mit der Gesamtmortalität in univariaten Analysen verbundenen Variablen und die Prädiktoren für die Langzeitmortalität in den multivariaten Analysen zusammen. Weitere Daten zum Krankenhaus- und 30-Tage-Outcome sind in den Tabellen 6 dargestellt.

Tab 6. Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Identifizierung von Prädiktoren für die Langzeitmortalität

Variable	Univariable analysis; Hazard ratio (95% CI)	P value	Multivariable analysis; Hazard ratio (95% CI)	P value
Age, years	1.04 (1.01-1.07)	0.009	1.04 (1.01-1.07)	0.017
Male sex	0.79 (0.58-1.08)	0.15	-	
NYHA>2 at baseline	1.95 (1.37-2.78)	0.0002	1.75 (1.21-2.51)	0.003
COPD	1.95 (1.37-2.78)	0.0002	1.34 (0.90-2.01)	0.15
Diabetes mellitus	1.09 (0.78-1.54)	0.60	-	
Hypertension	0.89 (0.60-1.32)	0.57	-	
Coronary artery disease	0.97 (0.71-1.33)	0.85	-	
Previous MI	0.85 (0.50-1.46)	0.56	-	
Previous PCI	0.93 (0.68-1.28)	0.67	-	
Previous CABG	0.89 (0.56-1.40)	0.61	-	
Peripheral vascular disease	0.94 (0.62-1.43)	0.77	-	
Previous stroke	1.72 (1.10-2.67)	0.016	1.82 (1.16-2.83)	0.008
Atrial fibrillation	1.84 (1.36-2.48)	<0.001	1.51 (1.10-2.06)	0.01
Permanent pacemaker	1.92 (1.28-2.89)	0.002	1.49 (0.97-2.27)	0.066
EF<60%	1.20 (0.88-1.65)	0.26	-	
E/E'≥15	1.13 (0.82-1.54)	0.46	-	
E/E'≥8	1.43 (0.63-3.25)	0.39	-	
PCWP	1.03 (1.01-1.06)	0.005	1.03 (1.004-1.05)	0.022
PCWP>15mmHg	1.30 (0.93-1.81)	0.13	-	
Pulmonary hypertension	1.22 (0.88-1.69)	0.23	-	
Mean aortic gradient	0.989 (0.980-0.998)	0.020	0.98 (0.97-0.99)	0.003
Peak to peak gradient	0.99 (0.89-1.003)	0.24	-	
VO2	1.001(0.99-1.006)	0.76	-	
AVDO2	1.096 (1.002-1.20)	0.045	1.03 (0.86-1.22)	0.77
TPR (each 10 increase)	1.00 (0.99-1.002)	0.15	-	
PVR (each 10 increase)	1.0007 (0.99-1.002)		-	
SVI (each 5ml increase)	0.99 (0.78-1.004)	0.22	-	
Cardiac index	0.78 (0.60-1.009)	0.059	1.06 (0.71-1.58)	0.77
High gradient	0.17 (0.68-0.95)	0.025	0.83 (0.52-1.34)	0.45
Low flow	1.02 (0.75-1.39)	0.88	-	
Groupe				
NF-HG	reference		-	
LF-HG	0.92 (0.64-1.34)	0.67	-	
NF-LG	1.45 (0.76-2.33)	0.32	-	
LF-LG	1.53 (0.91-2.20)	0.12	-	

4. Diskussion

4.1 Hauptergebnisse der Studie

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Charakteristika vier verschiedener hämodynamischer Typen von AS mit normaler EF zu erfassen und deren Verlauf nach einer TAVI zu untersuchen. Die wichtigsten Ergebnisse unserer Studie sind:

- 1) Ein Drittel unserer Kohorte hat eine schwere AS mit niedrigem Gradienten, und 62,5% haben trotz normaler EF einen sogenannten Low-Flow-Status .
- 2) Eine funktionelle Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert wurde in allen vier Typen sowohl 30 Tage wie auch 12 Monate nach TAVI beobachtet (bewertet nach NYHA-Klasse und Verbesserung des QoL-Scores).
- 3) Die geschätzte 4-Jahres-Mortalität war in der LG-Population statistisch höher als in der HG-Population.

4.2 Diskussion der Studienergebnisse

Die Leitlinien empfehlen die Beurteilung und Klassifikation der AS nach den echokardiographischen Befunden. Die invasive hämodynamische Beurteilung der AS liefert jedoch wichtige Informationen, die echokardiographisch nicht erfasst werden können. Obwohl mehrere Studien eine starke Korrelation zwischen invasiver und nicht-invasiver AVA-Messung bei jungen Patienten gezeigt haben, [50](#) wurde bei älteren Patienten eine schlechte Korrelation der Gradientenmessung zwischen der Gorlin- und der Kontinuitätsgleichung berichtet [51](#) und diese Diskrepanz wurde hauptsächlich durch Messfehler beim Schlagvolumen verursacht. Die zweidimensionale Echokardiographie kann einen signifikanten Fehler bei der AVA-Bewertung durch die Kontinuitätsgleichung ergeben, insbesondere aufgrund des LVOT-Messfehlers mit folglich falschem Schlagvolumen, was zu einer Fehlklassifikation von AS führen kann.

[52](#)

Darüber hinaus liefert die invasive Messung zusätzliche Daten über den Lungenarteriendruck, den rechten Vorhofdruck und das Herzzeitvolumen. Brunner et al. fanden heraus, dass der transpulmonale Gradient und der pulmonale Gefäßwiderstand dem systolischen Druck der Pulmonalarterie in der Echokardiographie bei der Vorhersage des Überlebens bei Patienten mit AVR überlegen waren. [53](#)

Darüber hinaus wurde in anderen klinischen Situationen wie Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie nachgewiesen, dass vom Rechtsherzkatheter abgeleitete Maßnahmen eine prognostische Bedeutung haben. [54-55](#)

Diese Daten legen nahe, dass der RHC bei Patienten mit schwerer AS vor Klappenersatz nicht nur ein vollständiges Bild der AS-Klassifikation, des Herzzeitvolumens und des Lungenkreislaufs, sondern auch wertvolle Einblicke in die Prognose liefern kann.

4.2.1 Hämodynamik verschiedener Untergruppen

Die meisten Studien, die verschiedene Untergruppen von AS nach Fluss- und Gradientenmustern untersuchten, verglichen HG mit normaler EF mit der „paradoxen“ LF-LG-Untergruppe oder verglichen Patienten mit normaler EF mit Patienten mit reduzierter EF, was unserer Meinung nach ausreichend sein könnte. In unserer Studie

konzentrierten wir uns auf Patienten mit normaler Ejektionsfraktion und unterteilten HG-Gruppen nach Flussmuster. Wir schlossen auch Patienten mit NF-LG ein, um die invasiven hämodynamischen Eigenschaften jeder Untergruppe besser zu verstehen. In unserer Analyse war die durch die valvuloarterielle Impedanz (ZVA) repräsentierte globale ventrikuläre Nachlast bei HG höher als bei LG und ebenso bei LF im Vergleich zu NF. Eine weitere Analyse der vier Untergruppen ergab aber, dass HG-LF die höchste ZVA aufwies und LF-LG hatte eine höhere ZVA im Vergleich zu NF-HG, während die niedrigste globale Nachlast in der NF-LG-Gruppe auftrat. Bezüglich der valvulären Nachlast beobachteten wir kleinere AVA in LF-Untergruppen im Vergleich zu der NF-Gruppe und die LF-LG-Untergruppe hatte kleinere AVA im Vergleich zu NF-HG.

Eine frühere Studie von O'Sullivan et al. beschrieb invasiv gemessene hämodynamische Indizes bei 385 Patienten, die sich einer TAVI unterzogen, und fanden heraus, dass die AVA größer und die vaskuläre Komponente der Nachlast in der LF-LG-Gruppe höher war als in der HG-Gruppe. Tatsächlich schlossen O'Sullivan et al. Patienten mit beiden Flussmustern (LF und NF) und unabhängig von EF-Werten (reduzierte und normale EF) in die HG-Gruppe ein, wodurch diese Gruppe heterogen und folglich im Vergleich zu unserer Studie weniger präzise definiert war. [56](#)

Diese Ergebnisse stimmen mit unseren überein, da das LF-Muster 62 % unserer Studienpopulation ausmachte und eine höhere globale Nachlast aufwies, die durch eine höhere valvuläre (kleinere AVA) und vaskuläre Komponente verursacht wurde. Wir beobachteten jedoch keinen Unterschied im Geschlecht und transvalvulären Gradienten zwischen LF- und NF-Gruppen. In unserer Studie haben wir außerdem gezeigt, dass LF-Patienten eine höhere rechtsventrikuläre Nachlast (mehr pulmonale Hypertonie, höhere PVR) und eine höhere postkapillare Druckbelastung (Trend zu höherem PCPW) aufweisen. Davon abgesehen weist die Entität von LF AS hämodynamische Merkmale einer Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HF-pEF) auf mit beeinträchtigten systemischen, pulmonalen und kardialen Parametern, die neben dem Klappenersatz potenzielle therapeutische Ziele bei der Behandlung dieser Patienten sein können [56](#)

4.2.2 Funktionsverbesserung und NT-proBNP

HG-AS ist der am weitesten verbreitete hämodynamische Typ einer schweren AS. und macht etwa zwei Drittel unserer Studienpopulation aus. Zu Studienbeginn waren Patienten mit LF (LF-HG und LF-LG) symptomatischer mit einer höheren NYHA-Klasse (NYHA III und IV) und hatten einen niedrigeren QoL-Score. Darüber hinaus hatten diese Untergruppen zu Studienbeginn einen höheren NT-proBNP. Ausserdem traten bei diesen Patienten häufiger Vorhofflimmern, Mitralklappeninsuffizienz und Trikuspidalklappeninsuffizienz auf. [57-58](#)

Obwohl es unter den vier Gruppen eine deutliche Verbesserung der NYHA-Klasse und der QoL gab, trat diese Verbesserung in der LF-HG-Gruppe früher auf und war bei der Nachuntersuchung nach 30 Tagen signifikant. Die funktionelle Verbesserung war bei LF-LG und NF-LG nach 30 Tagen weniger ausgeprägt. Nach 12 Monaten allerdings

verbesserten sich alle Gruppen in ähnlicher Weise in ihrer NYHA-Klasse. Dieser Befund war auch mit einer schnellen Senkung von NT-proBNP bei LF-HG bei der Nachuntersuchung nach 30 Tagen verbunden. NT-proBNP blieb jedoch in den LF-Gruppen (LF-HG und LF-LG) bei der Nachbeobachtung nach 30 Tagen und 12 Monaten höher und nahm in der NF-HG-Gruppe weiter ab.

Dies könnte durch die Tatsache erklärt werden, dass AVR in der LF-Gruppe die valvuläre Komponente der Nachlast reduziert wird, während die vaskuläre Komponente hoch bleibt und die funktionelle Verbesserung hauptsächlich von der Klappenkomponente abhängt, die in der LF-HG-Gruppe am höchsten war. Darüber hinaus stellt die LF-Gruppe ein fortgeschrittenes Stadium der Herzerkrankung dar und ein Teil der Herzschädigung blieb auch nach der Behandlung bestehen. Laut einer echokardiographischen Studie an Patienten aus den PARTNER 2-Studien schlugen Génèreux et al. eine neue Klassifizierung von AS-Patienten nach Herzschäden vor: Stadium 0, keine Schädigung; Stufe 1, LV-Schaden; Stadium 2, linker Vorhof oder Mitralschaden; Stadium 3, Lungengefäß- oder Trikuspidalschädigung; und Stadium 4, rechtsventrikulärer Schaden. Génèreux et al zeigten die prognostische Bedeutung dieser Klassifikation für das Ergebnis nach AVR . 59-60

4.2.3 Langzeitergebnis

Der Vergleich der LG-Gruppe mit der HG-Gruppe ergab eine höhere Langzeitmortalität in der LG-Gruppe. Dieser Unterschied war hauptsächlich auf eine höhere Mortalität in der LF-LG-Untergruppe zurückzuführen. Diese Ergebnisse standen im Gegensatz zu denen von Salaun et al., die eine ähnliche Mortalität bei Patienten mit LF-LG und NF-LG mit normaler EF im Vergleich zu HG-Patienten berichteten. 61

Unser Ergebnis könnte mit den verschiedenen Methoden zusammenhängen, die verwendet wurden, um den Schweregrad der AS zu beurteilen, da sich unsere Studie auf invasive Messungen stützte, während im Bericht von Salaun et al. Echokardiographie verwendet wurde, um die Schwere der AS zu beurteilen. Darüber hinaus umfasste der Bericht von Salaun et al. sowohl SAVR als auch TAVR, während wir nur Patienten nach TAVI erfassten. In einer anderen kürzlich durchgeführten Analyse berichteten Guzzetti et al., dass der LF-Status bei 33% der Patienten mit normaler EF vorhanden war, und die LF-HG-Untergruppe, die nur 17% aller Patienten repräsentierte, hatte die höchste Mortalität. 62

Diese unterschiedlichen Ergebnisse zu unserem Bericht könnten der jüngeren Bevölkerung (ca. 10 Jahre Altersunterschied) in der Guzzetti-Studie mit nur SAVR und niedrigerer LF-Statusrate zugeschrieben werden. Unsere Studie steht jedoch im Einklang mit einer großen Metaanalyse von 18 Studien, die berichtete, dass AVR das Outcome bei LG-Patienten im Vergleich zur konservativen Behandlung verbesserte, der Überlebensvorteil nach AVR bei LG im Vergleich zu HG-AS aber geringer war. 63

Obwohl das LF-Muster in unserer Studie im Vergleich zu NF keine höhere Sterblichkeit zeigte, war Vorhofflimmern in der LF-Population häufiger vorhanden war und in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Prädiktor für die Langzeitmortalität war. Dieser Befund wird durch viele Studien gestützt, die zeigten, dass das Vorhandensein von Vorhofflimmern die Mortalität nach TAVI erhöht. 64-65

Vorhofflimmern kann das Ergebnis einer Herzinsuffizienz sein, die durch das Vorliegen von AS ausgelöst wird, indem der Vorhofdruck und die Dilatation erhöht werden, was zu Vorhoffibrose und folglich zu Störungen führt, die Vorhofflimmern verursachen.

4.2.4 Population mit normalem Fluss und niedrigem Gradienten

Gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ist die NF-LG AS eher keine hochgradige AS, und es wird eine Überprüfung der Messungen und eine konservative Behandlung für diese Patienten empfohlen 66

Die Stärke unserer Untersuchung ist der hämodynamische Nachweis dieser Entität. Einige Studien berichteten, dass Patienten mit NF-LG ähnliche Ergebnisse haben wie Patienten mit mittelschwerer AS. 67 Andere Studien berichteten jedoch, dass bis zu 40 % bis 50 % der Patienten mit NF-LG-AS eine hochgradige AS aufweisen können und dass ein großer Teil dieser Patienten von einer AVR profitieren kann. 68

Die Assoziation von LG trotz des Vorliegens von schwerer AS und NF könnte zurückzuführen sein auf:

- 1) das Vorliegen einer niedrigen Flussrate trotz normalem Schlagvolumen (z. B. Patienten mit Bradykardie)
- 2) reduzierte arterielle Compliance und eine begleitende Hypertonie
- 3) AVA von 1,0 cm² entspricht tatsächlich einer MG von 30 bis 35 mmHg (statt 40 mmHg) bei Patienten mit NF 69

Ein NF-LG-Muster war in 11,5% unserer Studienpopulation vorhanden, diese Gruppe war jünger mit einer geringeren Inzidenz von Vorhofflimmern. Nach TAVI verbesserten sich NYHA-Klasse, QoL und EF signifikant mit einem Trend zur Abnahme von NT-pro-BNP. Darüber hinaus war das Langzeitergebnis mit den Untergruppen NF-HG und LF-HG vergleichbar. Unser Ergebnis wird durch eine kürzlich durchgeführte Studie von Saeed et al. unterstützt, die einen Vergleich von AVR mit konservativer Behandlung bei Patienten mit NF-LG durchführte und einen Überlebensvorteil nach AVR berichtete. 70

Wir können vermuten, dass die NF-LG-Gruppe, die wie erwähnt von den Leitlinien als mittelschwere Aortenstenose eingestuft wird, ein früheres Stadium der AS im Vergleich zur LF-LG-Gruppe mit begrenzter LV-Schädigung ist und folglich ein günstigerer Zeitpunkt für die Behandlung ist. Allerdings ist eine sorgfältigere Diagnostik zwingend erforderlich, um Messfehler auszuschließen. In diesem Zusammenhang kann die transvalvuläre Flussrate, die als Schlagvolumen dividiert durch die LV-Auswurfzeit definiert ist, relevanter sein, um Patienten mit echter schwerer Aortenstenose zu

erkennen. Jüngste Arbeiten von Namasivayam et al. haben die Prognose und den Wert der Flussrate hervorgehoben und ihre Einbeziehung in die klinische Diagnostik und Klassifikation bei Patienten mit AS vorgeschlagen. [71](#)

4.3 Limitation

Unsere Studie hat die Grenzen einer retrospektiven, nicht-randomisierten Single-Center-Analyse. Dennoch wurde die Datenerhebung in unserer TAVI-Datenbank prospektiv durchgeführt und eine systematische klinische Nachsorge wurde bei 100 % der Studienpopulation durchgeführt. Darüber hinaus hat die von uns verwendete Gorlin-Formel inhärente Ungenauigkeiten bei der Berechnung der AVA, insbesondere bei Patienten mit geringem Fluss. Wir haben VO₂ mit der Fick-Gleichung verwendet, um CO und SV zu berechnen, was ebenfalls eine Fehlerquelle sein. [72](#)

Schließlich schlossen wir nur Patienten ein, bei denen eine Rechts- und Linksherzkatheterisierung durchgeführt wurde, und nicht alle konsekutiven Patienten, die sich während des Studienzeitraums einer TAVI unterzogen, was eine Quelle des Selektionsbias sein könnte.

5 Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste Klappenerkrankung in den industrialisierten Ländern. Neben dem chirurgischen Aortenklappenersatz stellt die interventionelle Behandlung mittels transkutaner Aortenklappenimplantation (TAVI) eine minimal-invasive Option für ältere, hochrisikobehaftete Patienten dar.

Eine hochgradige Aortenklappenstenose wird durch eine Klappenöffnungsfläche von weniger als 1 cm^2 (oder in indiziert zur Körperoberfläche von weniger als $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) definiert. Durch die Bestimmung der hämodynamischen Parameter werden Patienten mit Aortenklappenstenose in verschiedene Subgruppen eingeteilt. Zu den hämodynamischen Kriterien gehört der mittlere Gradient durch die Aortenklappe; hier wird zwischen Stenosen mit hohem Gradienten (HG: $\geq 40 \text{ mmHg}$) und solchen mit niedrigem Gradienten (LG: $< 40 \text{ mmHg}$) unterschieden. Ein weiterer wichtiger Parameter ist das Schlagvolumen des linken Ventrikels. Hier spricht man von Patienten mit niedrigem Fluss (LF: $\text{SV}_i < 35 \text{ ml/m}^2$) und normalem Fluss (NF: $\text{SV}_i \geq 35 \text{ ml/m}^2$). Zudem wird die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) zur Einteilung herangezogen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Charakteristika der verschiedenen hämodynamischen Subgruppen von AS mit normaler EF zu erfassen und deren Verlauf nach einer TAVI zu untersuchen. Die Leitlinien empfehlen die Beurteilung und Klassifikation der AS nach den echokardiographischen Befunden. Die invasive hämodynamische Beurteilung der AS liefert jedoch wichtige Informationen, die echokardiographisch nicht erfasst werden können.

In unserer Studie haben wir uns mit der invasiven hämodynamischen Beurteilung der Subgruppen von Patienten mit AS und normaler EF beschäftigt. Es erfolgte eine retrospektive Analyse unter Verwendung prospektiv gesammelter Daten aus der institutionellen TAVI-Datenbank des Herzzentrums der Segeberger Kliniken GmbH (Bad Segeberg, Deutschland) im Zeitraum zwischen 2007 und 2017. Von 1052 Patienten, die während des Studienzeitraums im Register erfasst wurden, hatten 436 Patienten eine vollständige Links- und Rechtsherzkatheterisierung und erfüllten die Einschlusskriterien. Vier Gruppen von Patienten mit hochgradiger AS und normaler EF wurden identifiziert: NF-HG ($n=113$, 25,9%), LF-HG ($n=190$, 43,6%), NF-LG ($n=50$, 11,5%) und LF- LG ($n=83$, 19 %) (Abb. 1)

In unseren Daten bei behandelten Patienten mit schwerer symptomatischer AS und normaler EF zeigten wir, dass ein Drittel der Patienten einen niedrigen Gradienten hatte und das Vorhandensein von niedrigem Fluss in der invasiven Bewertung häufig (62,6 %) vorkam. Die LF-Patienten waren älter und wiesen eine höhere Inzidenz von Vorhofflimmern, pulmonaler Hypertonie und erhöhten NT-pro-BNP-Spiegeln auf. In der hämodynamischen Analyse zeigte die LF-Population Anzeichen einer Herzinsuffizienz mit erhaltener EF: niedrigeres Herzzeitvolumen und Herzindex, höhere vaskuläre Nachlast und eine höhere globale Nachlast aufgrund einer gesteigerten arteriellen und valvulären Belastung. Der Fluss-Status beeinflusste jedoch in unserer Kohorte das Langzeitergebnis nach TAVI nicht.

Patienten mit HG profitierten am meisten von der Behandlung mit TAVI. Trotz klinischer Besserung und Reduktion des NT-proBNP-Spiegels wiesen Patienten mit LG eine höhere Langzeitsterblichkeit nach TAVI auf.

Die Ergebnisse dieser Arbeit ermöglichen daher zukünftig eine verbesserte prognostische Einschätzung bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei diastolischer Dysfunktion.

6 Literaturverzeichnis

1. Loukas M, Bilinsky E, Bilinsky S, Blaak S, Shane Tubbs R, Anderson R. The anatomy of the aortic root. *Clin Anat*. 2014 Jul;27(5):748-56.
2. Ho SY. Structure and anatomy of the aortic root. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jan;10(1):i3-10.
3. Underwood MJ, El Khoury G, Deronck D, Glineur D, Dion R. The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction. *Heart*. 2000 Apr;83(4):376-80.
4. Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007 Aug 29;362(1484):1421-36.
5. Flachskampf, F.A., Daniel, W.G., Aortic valve stenosis. *Internist (Berl)*, 2004. 45(11): p. 1281-1290.
6. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
7. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920–5.
8. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–43.
9. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522–8.
10. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630–4.
11. D. Bamira, M.H. Picard, in *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine*. 2018
12. Physiology, Stroke Volume Zachary S. Bruss 1, Avais Raja 2 In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Sep 14.
13. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy

C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *EuroIntervention*. 2022;17(14):e1126–e1196. doi: 10.4244/EIJ-E-21-00009.

14. Adda J, Mielot C, Giorgi R, Cransac F, Zirphile X, Donal E, Sportouch-Dukhan C, Reant P, Laffitte S, Cade S, Le Dolley Y, Thuny F, Touboul N, Lavoute C, Avierinos JF, Lancellotti P, Habib G. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan; 5(1):27-35.

15. P. Lancellotti, R. Dulgheru / *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(4):248–250

16. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, Szymanski C, Cosyns B, Pierard LA. : Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *Am J Cardiol* 59(3):235-43. (2012)

17. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Pierard L, Gueret P . : Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 120(1):69-75. (2009)

18. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller Jr F, Otto JM. : Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Apr; 30(4): 372-392.

19. Otto CM. Aortic stenosis: treat the patient not the numbers. *Heart*. 2018 Feb; 104(3): 190-191. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312222.

20. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1845-1853.

21. Maréchaux S, Rusinaru D, Altes A, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C. Prognostic Value of Low Flow in Patients With High Transvalvular Gradient Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019 Oct;12(10):e009299. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009299. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31597467.

22. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, Mentaverri R, Kamel S, Slama M, Lévy F. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:55–66. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.080

23. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, Szymanski C, Cosyns B, Piérard LA. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:235–243. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.072

24. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction:

implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2010; 31:281–289. doi: 10.1093/eurheartj/ehp361

25. Dumesnil JG, Shoucri: Effect of the geometry of the left ventricle on the calculation of ejection fraction. *RM Circulation*. 1982 Jan; 65(1):91-8.

26. Vogelgesang A, Hasenfuß G, Jacobshagen C. Diagnose und Therapie der Aortenklappenstenose. *Internist*. Dezember 2018;59(12):1279–90.

27. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, lung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:1–25.

28. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt 3rd TM, Thomas JD. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014.

29. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61–7.

30. Renz-Polster, H., *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt, greifbar, verständlich*. 5. Aufl. ed. Mediscript. 1202 S.

31. Greten, H., G. Schettler, and K. Andrassy, *Innere Medizin: verstehen - lernen anwenden*. 11., erg. Aufl. ed. 1350 S.

32. Martin, G.J., J.M. Moran, and M. Lesch, Neurologic symptoms from calcific microemboli in aortic stenosis. *Am Heart J*, 1981. 102(3 Pt 1): p. 471-2.

33. Baumgartner H, et al. *JASE* (2017) 30:372-392

34. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti, LeFevre M, Miller Jr F, Otto CM. Focus update on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:254–275.

35. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt 3rd TM, Thomas JD: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10; 63(22):e57-185.

36. Gorlin R, Gorlin SG.: Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J*. 41(1):1-29. (1951)

37. Zeidifard E, Silverman M, Godfrey S: Reproducibility of indirect (CO₂) Fick method for calculation of cardiac output. *J Appl Physiol* 33 (1):141-143. (1972)

38. O'Sullivan CJ, Stortecky S, Heg D, Pilgrim T, Hosek N, Buellesfeld L, Khattab AA, Nietlispach F, Moschovitis A, Zanchin T, Meier B, Windecker S, Wenaweser P. : Clinical outcomes of patients with low-flow, low-gradient, severe aortic stenosis and either preserved or reduced ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 34 (44):3437-3450. (2013)
39. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P: Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 46 (2):291-298. (2005)
40. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Noordegraaf AV, Beghetti M, Ghofrani A, Sanchez MAG, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 37 (1):67-119. (2016)
41. Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: developed in collaboration with the American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Failure Society of America, Mended Hearts, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144:e29–e84 (2012)
42. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic, JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 6:366–380 (2012)
43. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2389–97.
44. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerdtts E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–56.
45. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Guyton RA, O'Hara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt 3rd TM, Thomas JD. AHA/ACC

guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 63(22):2438-88 (2014)

46. Otto CM, Bonow RO. Valvular heart disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9 ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012:1468–539.

47. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kübler W. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66:1105–10.

48. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, Ferguson Jr TBF, Grover FL, Edwards FH : The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models . *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun; 75(6):1856-64; discussion 1864-5

49. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, Van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip, DE, Van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB: Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 33 (19):2403-2418. (2012)

50. Joao I, Cotrim C, Duarte JA, Fazendas P, Catarino C, Pereira H, Matias F, Moura de Oliveira L, Carrageta M. Valve orifice area in aortic stenosis evaluated by planimetry, Gorlin and continuity equations: a prospective study. *Rev Port Cardiol* 21 (4):421-434

51. Burwash I, Dickinson J, Teskey R, Tam JW, Chan KL. Aortic valve area discrepancy by Gorlin equation and Doppler echocardiography continuity equation: Relationship to flow in patients with valvular aortic stenosis. *The Canadian journal of cardiology* 16:985-992 (2000)

52. Gertz ZM, Raina A, O'Donnell W, McCauley BD, Shellenberger C, Kolansky DM, Wilensky RL, Forfia PR, Hermann HC. Comparison of invasive and noninvasive assessment of aortic stenosis severity in the elderly. *Circ Cardiovasc Interv* 5 (3):406-414. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967836 (2012)

53. Brunner NW, Yue SF, Stub D, Ye J, Cheung A, Leipsic J, Lauck S, Dvir D, Perlman G, Htun N, Fahmy P, Prakash R, Eng L, Ong K, Tsang M, Cairns JA, Webb JG, Wood DA. The prognostic importance of the diastolic pulmonary gradient, transpulmonary gradient, and pulmonary vascular resistance in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 90 (7):1185-1191. doi:10.1002/ccd.27107. (2017)

54. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon M. Predicting survival

in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 122(2):164-172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122. (2010)

55. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA (2013) Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 1 (4):290-299. doi:10.1016/j.jchf.2013.05.001

56. O'Sullivan CJ, Stortecky S, Heg D, Pilgrim T, Hosek N, Buellesfeld L, Khattab AA, Nietlispach F, Moschovitis A, Zanchin T, Meier B, Windecker S, Wenaweser P. Clinical outcomes of patients with low-flow, low-gradient, severe aortic stenosis and either preserved or reduced ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 34 (44):3437-3450. doi:10.1093/eurheartj/eh408 (2013)

57. Puls M, Beuthner BE, Topci R, Vogelgesang A, Bleckmann A, Sitte M, Lange T, Backhaus SJ, Schuster A, Seidler T, Kutschka I, Toischer K, Zeisberg EM, Jacobshagen C, Hasenfuß G. Impact of myocardial fibrosis on left ventricular remodelling, recovery, and outcome after transcatheter aortic valve implantation in different haemodynamic subtypes of severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 41 (20):1903-1914. doi:10.1093/eurheartj/ehaa033. (2020)

58. Guzzetti E, Poulin A, Annabi MS, Zhang B, Kalavrouziotis D, Couture C, Dagenais F, Pibarot P, Clavel MA. Transvalvular Flow, Sex, and Survival After Valve Replacement Surgery in Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 75 (16):1897-1909. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.065. (2020)

59. Salaun E, Clavel MA, Hahn RT, Jaber WA, Asch FM, Rodriguez L, Weissman NJ, Gertz ZM, Herrmann HC, Dahou A, Annabi MS, Toubal O, Bernier M, Beaudoin J, Leipsic J, Blanke P, Ridard C, Ong G, Rodes-Cabau J, Webb JG, Zhang Y, Alu MC, Douglas PS, Makkar R, Miller DC, Lindman BR, Thourani VH, Leon MB, Pibarot P. Outcome of Flow-Gradient Patterns of Aortic Stenosis After Aortic Valve Replacement: An Analysis of the PARTNER 2 Trial and Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 13(7):e008792. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008792. (2020)

60. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG, Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 38 (45):3351-3358. doi:10.1093/eurheartj/ehx381 (2017)

61. Salaun E, Clavel MA, Hahn RT, Jaber WA, Asch FM, Rodriguez L, Weissman NJ, Gertz ZM, Herrmann HC, Dahou A, Annabi MS, Toubal O, Bernier M, Beaudoin J, Leipsic J, Blanke P, Ridard C, Ong G, Rodes-Cabau J, Webb JG, Zhang Y, Alu MC, Douglas PS, Makkar R, Miller DC, Lindman BR, Thourani VH, Leon MB, Pibarot P. Outcome of Flow-Gradient Patterns of Aortic Stenosis After Aortic Valve

Replacement: An Analysis of the PARTNER 2 Trial and Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 13 (7):e008792. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008792 (2020)

62. Guzzetti E, Poulin A, Annabi MS, Zhang B, Kalavrouziotis D, Couture C, Dagenais F, Pibarot P, Clavel MA. Transvalvular Flow, Sex, and Survival After Valve Replacement Surgery in Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 75 (16):1897-1909. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.065 (2020)

63. Dayan V, Vignolo G, Magne J, Clavel MA, Mohty D, Pibarot P. Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients With Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 66 (23):2594-2603. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.076. (2015)

64. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Heg D, Pilgrim T, Khattab AA, Gloekler S, Huber C, Nietlispach F, Meier B, Jüni P, Windecker S. Atrial fibrillation and aortic stenosis: impact on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 6 (1):77-84. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000124. (2013)

65. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, Feindel CM, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, Devarennes B, Chisholm R, Peterson M, Thompson CR, Wood D, Toggweiler S, Gurvitch R, Lichtenstein SV, Doyle D, Delarochelliere R, Teoh K, Chu V, Bainey K, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Dumesnil JG, Pibarot P, Horlick E. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 60 (19):1864-1875. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.960. (2012)

66. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bax JJ, Bonis MD, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. Group ESCSD 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38 (36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391 (2017)

67. Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, Mentaverri R, Kamel S, Slama M, Levy F. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol* 65 (1):55-66. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.080. (2015)

68. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka PA. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation* 128 (16):1781-1789. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003695. (2013)

69 Guzzetti E, Pibarot P, Clavel MA (2019) Normal-flow low-gradient severe aortic stenosis is a frequent and real entity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20 (10):1102-1104. doi:10.1093/ehjci/jez211

70. Saeed S, Vamvakidou A, Seifert R, Khattar R, Li W, Senior R. The impact of aortic valve replacement on survival in patients with normal flow low gradient severe aortic stenosis: a propensity-matched comparison. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20 (10):1094-1101. doi:10.1093/ehjci/jez191. (2019)
71. Namasivayam M, He W, Churchill TW, Capoulade R, Liu S, Lee H, Danik JS, Picard MH, Pibarot P, Levine RA, Hung J. Transvalvular Flow Rate Determines Prognostic Value of Aortic Valve Area in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 75 (15):1758-1769. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.046. (2020)
72. Gertz ZM, Raina A, O'Donnell W, McCauley BD, Shellenberger C, Kolasky DM, Wilensky RL, Forfia PR, Herrmann HC: Comparison of invasive and noninvasive assessment of aortic stenosis severity in the elderly. *Circ Cardiovasc Interv* 5 (3):406-414. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967836. (2012)

7. Danksagung

Zunächst möchte ich PD Dr. med. Abdelhakim Allali, für das Vertrauen und die Unterstützung bei der Wahl des Dissertationsthemas sowie für die kontinuierliche Begleitung während des gesamten Prozesses von Anfang bis zur heutigen Präsentation danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Gert Richardt für seine hervorragende Mentorship, seine stetige Unterstützung und Geduld. Dank seiner wertvollen wissenschaftlichen Betreuung, hilfreichen Anregungen und seines stets offenen Ohrs für Fragen aller Art konnte diese Arbeit erfolgreich abgeschlossen werden.

Ein herzliches Dankeschön geht an das gesamte Study Team des Herzzentrums Bad Segeberg, insbesondere an Frau Bahnsen-Maas, Frau Sachse, Frau Schürmann-Kuchenbrandt, Frederike Geyer sowie an alle Mitarbeiter im Herzkatheterlabor, deren tatkräftige Unterstützung und Zusammenarbeit entscheidend zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Ich danke außerdem Dr. Derek R. Robinson für seine wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit. Leider ist Dr. Robinson am 25. Juli 2021 verstorben. Sein Engagement und seine Expertise werden mir stets in Erinnerung bleiben.

Ganz besonders möchte ich meiner Frau sowie meinen beiden Kindern danken. Ihre Geduld und Unterstützung, besonders in schwierigen Zeiten, haben mir die Arbeit an dieser Dissertation ermöglicht.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für ihre unerschütterliche Unterstützung, ihr Vertrauen und ihren Glauben an mich, die mir während der gesamten Arbeit stets eine wichtige Stütze waren.