UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Asklepios Klinik St. Georg, II. Medizinische Abteilung, Kardiologie

Professor Karl-Heinz Kuck

Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI): Evaluation invasiver Globalparameter und deren prognostische Bedeutung.

Dissertation

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

vorgelegt von:

Jury Schewel
aus Kiew/Ukraine

Hamburg 2014

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.07.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:
PD Dr. med. Ulrich Schäfer

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:
Prof. Dr. med. Karl-Heinz Kuck

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter:
PD. Dr. med. Patrick Diemert

Inhaltsverzeichnis

Wissenschaftliche Beiträge **1**

1 Einleitung **5**

1.1 Aortenklappenstenose 5

1.1.1 Anatomie *5*

1.1.2 Definition *5*

1.1.3 Epidemiologie *5*

1.1.4 Ätiologie *6*

1.1.5 Nomenklatur *6*

1.1.5.1 Einteilung der Aortenklappenstenose 6

1.1.5.2 Hochgradige Aortenklappenstenose 6

1.1.6 Pathophysiologie *7*

1.1.6.1 "Normal-Flow, High-Gradient" Aortenklappenstenose [NFHG AS] 7

1.1.6.2 "Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient" Aortenklappenstenose [P-LFLG AS] 7

1.1.6.3 "Low-Flow, Low-Gradient" Aortenklappenstenose [LFLG AS] 8

1.1.7 Klinik *8*

1.1.8 Diagnostik *9*

1.1.9 Therapie *9*

1.1.9.1 Medikamentöse Therapie 9

1.1.9.2 Chirurgische Therapie 9

1.1.9.3 Perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI) 11

1.2 Fragestellung 13

2 Material und Methoden **14**

2.1 Patientenkollektiv 14

2.1.1 Indikationsstellung zur TAVI *14*

2.1.2 Kontraindikationen der TAVI *14*

2.1.3 Gruppeneinteilung der Patienten *14*

2.2 Technische Aspekte (Devices) 15

2.2.1 Medtronic Corevalve Revalving™-System *15*

2.2.2 Edwards SAPIEN™-XT-Bioprothese *15*

2.3 Präprozedurale Vorbereitung 16

2.3.1 Transthorakale und transösophageale Echokardiographie *16*

2.3.2 Links- und Rechtsherzkatheter *16*

2.3.3 Angiographie: Beckengefäße, abdominellen und thorakalen Aorta *19*

2.3.4 Laborparameter *19*

2.3.5 Medikamentöse Vorbehandlung *20*

2.4 Implantationsverfahren 20

2.4.1 Transfemorale Implantation *20*

2.4.2 Transaxilläre Implantation *22*

2.4.3 Transapikale Implantation *23*

2.5 Nach der Implantation 23

2.6 Ethikkommission 24

2.7 Statistische Auswertung ... 24

3 Ergebnisse ... 25

3.1 Patientenkollektiv ... 25

3.2 Demographische Ausgangs-Daten ... 27

3.3 Echokardiographische Ausgangs-Daten ... 28

3.4 Verlauf der linksventrikulären Ejektions-Fraktion ... 29

3.5 Laborchemische Ausgangs-Daten ... 30

3.6 Laborchemische Akut- und Verlaufs-Daten ... 31

3.7 Invasive hämodynamische Ausgangs-Daten ... 38

3.8 Invasive hämodynamische Akut-Daten ... 42

3.9 Korrelationen zwischen den gesammelten Daten ... 44

3.10 Prozedurale Daten ... 48

3.11 Veränderung der klinischen Belastbarkeit (NYHA) ... 49

3.12 Mortalität ... 51

3.13 Uni- und multivariate Cox-Regression ... 57

4 Diskussion ... 58

4.1 Aortenklappenstenose - Eine diagnostische Herausforderung ... 58

4.1.1 „Normal-Flow, High-Gradient" Aortenklappenstenose ... 58

4.1.2 „Low-Flow, Low-Gradient" Aortenklappenstenose ... 58

4.1.3 „Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient" Aortenklappenstenose ... 59

4.2 Primärer Endpunkt: Mortalität ... 60

4.2.1 Mortalität bei Patienten mit LFLG AS ... 60

4.2.2 Mortalität bei Patienten mit PLFLG AS ... 63

4.3 Sekundäre Endpunkte ... 65

4.3.1 Ejektions-Fraktion ... 65

4.3.2 Laborparameter: NT-pro-BNP ... 66

4.3.3 Klinik ... 67

4.3.4 Nachlast, valvulo-arterielle Impedanz, Zva ... 68

4.4 Prognostische Risikofaktoren für die Mortalität nach TAVI ... 69

5 Zusammenfassung ... 71

6 Einwilligungserklärung ... 73

7 Tabellen ... 75

8 Abkürzungsverzeichnis ... 85

9 Literaturverzeichnis ... 86

10 Danksagung ... 96

11 Lebenslauf ... 97

12 Eidesstattliche Versicherung ... 98

Wissenschaftliche Beiträge

79. Jahrestagung der DGK in Mannheim (2013)

J. Schewel, D. Schewel, C. Frerker, F. Kreidel, T. Thielsen, F. Meincke, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2013): Clinical outcome of patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis after Transcatheter Aortic Valve Implantation. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013
Nominierung für den Rudolf-Thauer-Posterpreis 2013

J. Schewel, D. Schewel, C. Frerker, F. Kreidel, T. Thielsen, F. Meincke, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2013): Bedeutung des postprozeduralen Linksschenkelblocks nach TAVI bei Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LV-Funktion. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

J. Schewel, D. Schewel, C. Frerker, F. Kreidel, T. Thielsen, F. Meincke, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2013): Clinical outcome of patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis after Transcatheter Aortic Valve Implantation. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

J. Schewel, D. Schewel, C. Frerker, T. Thielsen, F. Kreidel, F. Meincke, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2013): Vergleich von „ON-Label vs. OFF-Label“ transkatheter Aortenklappen Implantationen. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

L. Voigtländer, **J. Schewel**, J. Martin, D. Schewel, C. Frerker, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2013): Impact of kidney function on mortality after transcatheter valve implantation in patients with severe aortic valvular stenosis. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

J. Martin, **J. Schewel**, L. Voigtländer, D. Schewel, C. Frerker, F. Kreidel, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2013): Impact of pulmonary hypertension on outcome after transcatheter valve implantation in patients with severe aortic valvular stenosis. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

D. Schewel, C. Frerker, **J. Schewel**, P. Wohlmuth, F. Meincke, T. Thielsen, F. Kreidel, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2013): Clinical impact of paravalvular leaks (PVL) on biomarkers and survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

C. Frerker, D. Schewel, **J. Schewel**, T. Thielsen, F. Kreidel, H. P. Seibert, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2013): Vascular complications post transcatheter aortic valve implantation - incidence, predictors, treatment and outcome. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

C. Frerker, H. Ramadan, D. Schewel, **J. Schewel**, T. Thielsen, F. Kreidel, C. Busse, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2013): Single-centre experience of emergency transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in very high-surgical risk patients. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

C. Frerker, H. Grigorian, D. Schewel, **J. Schewel**, T. Thielsen, F. Kreidel, R. Bader, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2013): Impact of transcatheter aortic valve

implantation in patients with aortic stenosis and concomitant mitral regurgitation. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

U. Schäfer, C. Frerker, T. Thielsen, D. Schewel, **J. Schewel**, K.-H. Kuck (2013): Balloon aortic valvuloplasty leads to impaired left ventricular contractility which can be immediately reversed with transcatheter aortic valve implantation. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) in Miami (2012)

Jury Schewel, Dimitry Schewel, Christian Frerker, Thomas Thielsen, Felix Meinke, Felix Kreidel, Karl-Heinz Kuck, Ulrich Schäfer (2012): Clinical Outcome Of Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Journal of the American College of Cardiology, Volume 60, Issue 17, Supplement, 23 October 2012, Page B245

Jury Schewel, Dimitry Schewel, Christian Frerker, Thomas Thielsen, Felix Meinke, Felix Kreidel, Karl-Heinz Kuck, Ulrich Schäfer (2012): Clinical Outcome Of Patients With Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Journal of the American College of Cardiology, Volume 60, Issue 17, Supplement, 23 October 2012, Page B245

Dimitry Schewel, Christian Frerker, **Jury Schewel**, Felix Meinke, Thomas Thielsen, Klaus Blaschke, Felix Kreidel, Karl-Heinz Kuck, Ulrich Schäfer (2012): Clinical Impact Of Paravalvular Leaks On Biomarkers And Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Journal of the American College of Cardiology, Volume 60, Issue 17, Supplement, 23 October 2012, Page B246

Herbsttagung der DGK in Hamburg (2012)

C. Frerker, D. Schewel, **J. Schewel**, T. Thielsen, F. Kreidel, C. Busse, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2012): Single-centre experience of emergency transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in very high-surgical risk patients. Clin Res Cardiol 101, Suppl 2, October 2012

C. Frerker, D. Schewel, **J. Schewel**, B. Köktürk, E. Kaba, T. Tönnis, F. Meincke, T. Thielsen, F. Kreidel, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2012): HV-interval measurement as a useful tool as a predictor for permanent pacemaker (PM) implantation after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Clin Res Cardiol 101, Suppl 2, October 2012

78. Jahrestagung der DGK in Mannheim (2012)

J. Schewel, D. Schewel, C. Frerker, T. Thielsen, F. Meincke, F. Kreidel, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2012): Interventrikularseptumhypertrophie und Implantationstiefe als Risikofaktoren für die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation im Rahmen der Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI): Clin Res Cardiol 101, Suppl 1, April 2012

D. Schewel, **J. Schewel**, C. Frerker, F. Meincke, T. Thielsen, K. Blaschke, F. Kreidel, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2012): Bedeutung von CRP zur Risikostratifizierung im Rahmen der Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI). Clin Res Cardiol 101, Suppl 1, April 2012

American Heart Association (AHA) Scientific Session in Orlando (2011)

Jury Schewel, Dimitry Schewel, Christian Frerker, Felix Meincke, Thomas Thielsen, Felix Kreidel, Karl-Heinz Kuck, Ulrich Schaefer (2011): Utility on Right Heart Catheterization and NTproBNP-Levels for Riskstratification in Patients Treated by Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). Circulation. 2011;124:A13965

European Society of Cardiology (ESC) Congress in Paris (2011)

D. Schewel, C. Frerker, **J. Schewel**, F. Meincke, T. Thielsen, K. Blaschke, F. Kreidel, K.H. Kuck, U. Schaefer (2011): Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) - impact of paravalvular leaks (PVL) on postprocedural prognosis and NT-pro-BNP-levels. Eur Heart J (2011) 32 (suppl 1): 1-312.doi: 10.1093/ eurheartj/ehr322This article appears in: ESC Congress 2011, Paris, France, 27–31 August 2011

Herbsttagung der DGK in Düsseldorf (2011)

J. Schewel, D. Schewel, C. Frerker, F. Meincke, T. Thielsen, F. Kreidel, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2011): Utility of right heart catheterization and NT-pro-BNP-levels for risk-stratification in patients treated by transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Clin Res Cardiol 100, Suppl 2, Oktober 2011

C. Frerker, D. Schewel, B. Koektuerk, E. Kaba, **J. Schewel**, T. Tönnis, F. Meincke, T. Thielsen, F. Kreidel, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2011): HV-interval measurement as a useful tool as a predictor for permanent pacemaker (PM) implantation after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Clin Res Cardiol 100, Suppl 2, Oktober 2011

77. Jahrestagung der DGK in Mannheim (2011)

J. Schewel, D. Schewel, C. Frerker, T. Thielsen, F. Meincke, K. Blaschke, F. Kreidel, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2011): Risikostratifikation mittels invasiver Rechtsherzkathetermessung prä- und postprozedural im Rahmen der Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI). Clin Res Cardiol 100, Suppl 1, April 2011

D. Schewel, C. Frerker, **J. Schewel**, F. Meincke, T. Thielsen, K. Blaschke, F. Kreidel, E. Kaba, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2011): Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) - prognostische Bedeutung der paraprothetischen Insuffizienz (pAR) und NT-pro-BNP. Clin Res Cardiol 100, Suppl 1, April 2011

D. Schewel, C. Frerker, **J. Schewel**, T. Thielsen, F. Meincke, K. Blaschke, F. Kreidel, T. Spangenberg, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2011): Duale Plättchenhemmung nach Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) - Klinische Bedeutung der post-prozeduralen Thrombozytopenie. Clin Res Cardiol 100, Suppl 1, April 2011

C. Frerker, D. Schewel, B. Köktürk, **J. Schewel**, T. Tönnis, F. Meincke, T. Thielsen, F. Kreidel, E. Kaba, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2011): The significance of HV-interval as a predictor for permanent pacemaker (PM) implantation after transcatheter aortic valve implantation. Clin Res Cardiol 100, Suppl 1, April 2011

Herbsttagung der DGK in Dresden (2010)

D. Schewel, C. Frerker, **J. Schewel**, F. Meinke, T. Thielsen, C. Schneider, K. Blaschke, K.-H. Kuck, U. Schäfer. Klinische Bedeutung der postinterventionellen Aorteninsuffizienz - Qualitätskriterium für die perkutane Aortenklappenimplantation. Clin Res Cardiol 99, Suppl 2, Oktober 2010

76. Jahrestagung der DGK in Mannheim (2010)

D. Schewel, C. Frerker, **J. Schewel**, C. Schneider, R. Malisius, K. Blaschke, M. W. Bergmann, C. Busse, K.-H. Kuck, U. Schäfer (2010): Bedeutung der post-interventionellen Aortenklappeninsuffizienz nach perkutanem Aortenklappenersatz bei hochgradiger Aortenstenose - Auswirkung auf NT-pro-BNP als Erfolgs- und Prognose-Parameter. Clin Res Cardiol 99, Suppl 1, April 2010

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Anatomie

Das menschliche Herz kann funktionell und anatomisch in ein linkes und rechtes Herz unterteilt werden. Beide Herzhälften bestehen jeweils aus einem Vorhof (Atrium) und einer Kammer (Ventrikel). Diese beiden Abschnitte werden jeweils durch eine Segelklappe getrennt. Links übernimmt die Mitralklappe und rechts die Trikuspidalklappe diese Funktion. Die Kammern sind über sogenannte Taschenklappen mit dem Kreislauf verbunden, wobei die rechte Kammer über die Pulmonalklappe mit dem Lungenkreislauf in Verbindung steht und die linke Kammer über die Aortenklappe mit dem Körperkreislauf.

Die Aortenklappe liegt am Übergang zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens und besteht aus drei halbmondförmigen Taschen - den Valvulae semilunaris sinistra, dextra und posterior. Die Taschen sind Endokardduplikaturen, die in einem bogenförmigen Ansatz der Aortenwand ansetzen. Physiologischerweise werden die Klappen nicht von Blutgefäßen durchsetzt.

1.1.2 Definition

Die Aortenklappenstenose (AS) wird definiert als erworbene oder angeborene Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes. Diese Verengung tritt meistens valvulär auf, kann aber auch gelegentlich subvalvulär oder supravalvulär liegen.

1.1.3 Epidemiologie

Nach der arteriellen Hypertonie, der koronaren Herzerkrankung (KHK) und der Mitralinsuffizienz (MI) ist die AS die vierthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung im europäischen und nordamerikanischen Raum. Etwa 80% der Patienten sind männlich. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz für eine mittel- bis hochgradige AS zu. Bei Menschen jenseits des 65. Lebensjahres liegt die Inzidenz für eine Aortenklappensklerose bei ca. 25% und für eine AS bei ca. 2% [*95*]. Jenseits des 75. Lebensjahres steigt die Inzidenz einer operationswürdigen AS auf 2,7% an und bei über 85-Jährigen auf 6,2%. Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko zeigten unter medikamentöser Therapie eine 1-Jahres-Mortalität von bis zu 50 – 60% [*33*, *55*].

1.1.4 Ätiologie

Die valvuläre AS wird in der „Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease“ von 2006 in vier unterschiedliche Klassen mit unterschiedlicher Prävalenz unterteilt:

1. degenerativ-kalzifizierte [81,9%]
2. rheumatische [11,2%]
3. kongenitale [5,6%]
4. post-endokarditische [1,3%].

Bei der degenerativen-kalzifizierten AS kommt es durch Kalkablagerungen zu fokalen und segmentalen Verdickungen der Klappentaschen, was zur Einschränkung der physiologischen Funktion führt. Es werden verschiedene Ursachen, wie genetische, atherosklerotische oder infektiöse Faktoren und unterschiedliche Risikofaktoren, wie Alter, Nikotinabusus, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie diskutiert [*81*].

1.1.5 Nomenklatur

1.1.5.1 Einteilung der Aortenklappenstenose

Die Einteilung der AS erfolgt entsprechend den Leitlinien der ACC (American College of Cardiology [*14*, *63*]; Tab. 1) und der ESC (European Society of Cardiology [*103*]; Tab. 2).

Schweregrad	**leicht**	**mittel**	**schwer**
Klappenöffnungsfläche [cm^2]	> 1,5	1 – 1,5	< 1
Transvalvulärer Gradient [mmHg]	< 25	25 – 40	> 40
Ausstromgeschwindigkeit [m/s]	< 3	3 – 4	> 4

Tab. 1: American College of Cardiology [*14*, *63*]

Schweregrad	**Leicht**	**mittel**	**schwer**
Klappenöffnungsflächeindex [cm^2/m^2]	> 1,0	0,6 – 1,0	< 0,6
Transvalvulärer Gradient [mmHg]	< 25	25 – 40	> 40
Ausstromgeschwindigkeit [m/s]	< 3	3 – 4	> 4

Tab. 2: European Society of Cardiology [*103*]

1.1.5.2 Hochgradige Aortenklappenstenose

Die hochgradige AS stellt ein sehr komplexes Krankheitsbild dar und kann in drei wesentliche Gruppen gegliedert werden. Allen Gruppen ist eine Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) ≤ 1.0 cm^2 bzw. ein Klappenöffnungsindex (KÖFi) ≤ 0.6 cm^2 gemeinsam:

1. „Normal-Flow, High-Gradient“ Aortenklappenstenose [NFHG AS]
2. „Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient“ Aortenklappenstenose [PLFLG AS]
3. „Low-Flow, Low-Gradient“ Aortenklappenstenose [LFLG AS].

1.1.6 Pathophysiologie

1.1.6.1 “Normal-Flow, High-Gradient“ Aortenklappenstenose [NFHG AS]

Bei der AS kommt es aufgrund der Verkleinerung der KÖF einerseits zu einer erhöhten Nachlast mit normalem bis leicht reduziertem Schlagvolumen (SV) und andererseits zu einem transvalvulären Druckgradienten zwischen der linken Kammer und der Aorta. Um einen physiologischen Druck in der Aorta zu gewährleisten und das Herzzeitvolumen (HZV) aufrechtzuerhalten, versucht die linke Kammer gegen die Obstruktion und die erhöhte Nachlast (Zva) anzusteuern, was sich insbesondere in einem erhöhten endsystolischen linksventrikulären Druck (LV-ESP) wiederspiegelt. Durch die chronisch-erhöhte Druckbelastung kommt es zunächst zu einer konzentrischen Hypertrophie der linken Kammer. Durch die zunehmende linksventrikuläre Muskelmasse und die erhöhte Wandspannung kommt es einerseits zu einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und andererseits zu einer Minderperfusion der Koronargefäße, was sich als Angina pectoris Symptom äußern kann. Letztendlich kann dieses auch bei fehlenden angiographischen Kriterien einer KHK zu einer Myokardischämie führen. Eine weitere Folge der chronischen Belastung ist die Reduktion der Ventrikel-Dehnbarkeit, im Sinne einer progredienten diastolischen Dysfunktion und einem resultierenden erhöhten enddiastolischen linksventrikulären Druck (LV-EDP), wodurch Dyspnoe und eine verminderte körperliche Belastbarkeit entstehen. Bei körperlicher Belastung kann dann der Ventrikel das HZV nicht mehr aufrechterhalten, welches zu zerebralen Minderperfusionen oder der Aktivierung von Barorezeptor-Reflexbögen, wie dem Bezold-Jarisch-Reflex mit konsekutiven Präsynkopen bzw. Synkopen, führen kann.

1.1.6.2 “Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient“ Aortenklappenstenose [P-LFLG AS]

Durch erhöhte Nachlast (Zva) kommt es zu einer linksventrikulären konzentrischen Hypertrophie mit einem verkleinerten linksventrikulären Volumen. Dies kann im Verlauf zu einer verstärkten subendokardialen Fibrose führen, die insbesondere längsausgerichtete myokardiale Fasern betrifft. Trotz erhaltener linksventrikulärer systolischer Ejektionsfraktion (LV-EF), sind die myokardiale Pumpfunktion, der transvalvuläre Druckgradient (ΔPmean) und das Schlagvolumen (SV) reduziert [*44*,

79]. So kann die P-LFLG AS sowohl strukturell als auch funktionell als Folgestadium der NFHG AS bezeichnet werden.

Weiterhin wurde gezeigt, dass Patienten mit einer AS - besonders jene im fortgeschrittenen Stadium (P-LGLG, LFLG) - häufig eine doppelte Belastung des linken Ventrikels aufweisen, die einerseits von der valvulären Obstruktion ausgeht und andererseits durch eine eingeschränkte systemische arterielle Compliance (SAC) zustande kommt, die sich in einem erhöhten systemischen vaskulären Widerstand (SVR) und einer erhöhten Nachlast (Zva) wiederspiegelt [*7*, *39*].

1.1.6.3 "Low-Flow, Low-Gradient" Aortenklappenstenose [LFLG AS]

Durch chronische Druckbelastung mündet eine hochgradige AS in eine zunehmende Dilatation des linken Ventrikels mit Verschlechterung der linksventrikulären Funktion. Dadurch können der mittlere transvalvuläre Gradient (ΔPmean) und transvalvuläre Fluss nicht mehr aufrechterhalten werden, was als „low-flow, low-gradient" Aortenstenose bezeichnet wird.

1.1.7 Klinik

Die AS bleibt bei vielen Patienten lange Zeit asymptomatisch. Dyspnoe (Tab. 3), Angina pectoris (Tab. 4), Linksherzdekompensation oder Synkopen sind prognostisch ungünstig. Ein Zusammenhang mit prognostischer Bedeutung zwischen der Art der Symptome und Mortalität (Herzinsuffizienz 2 Jahre, Synkopen 3 Jahre, Angina pectoris 5 Jahre) wurde nachgewiesen [*35*].

Stadium	Definition
I	Herzerkrankung ohne Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
II	Herzerkrankung mit Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Herzerkrankung mit Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe beschwerdefrei
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden in Ruhe

Tab. 3: NYHA-Klassifikation

Stadium	Definition
0	Stumme Ischämie
I	Leichte Einschränkung der Leistungsfähigkeit durch Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung
II	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit durch Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung
III	Angina pectoris bereits bei leichter körperlicher Belastung
IV	Angina pectoris bereits in Ruhe

Tab. 4: CCS-Klassifikation

1.1.8 Diagnostik

In der klinischen Untersuchung lässt sich ein spindelförmiges, systolisches Austreibungsgeräusch (Systolikum) mit Punctum maximum im 2. Interkostalraum rechts über der Herzbasis auskultieren, welches meistens in die Karotiden fortgeleitet wird. Im fortgeschrittenen Stadium findet sich aufgrund der linksventrikulären Hypertrophie ein sich nach lateral verlagerter Herzspitzenstoß. Die peripheren Pulse sind langsam ansteigend und weich, was als „Pulsus parvus et tardus“ bezeichnet wird.
Die Echokardiographie ist die wichtigste nicht-invasive diagnostische Methode zur Beurteilung der Aortenklappenfunktion. Sowohl die transthorakale, als auch die transösophageale Echokardiographie erlaubt eine detaillierte Beurteilung des transvalvulären mittleren Gradienten, der Klappentaschenseparation, der KÖF, des Verkalkungsgrades der Klappe und der Annulusgröße. Im fortgeschrittenen Stadium zeigt sich eine zunehmende linksventrikuläre Hypertrophie mit Verdickung von Hinterwand (HW) und Interventrikularseptum (IVS). Im weiteren Verlauf kann es zu einer Dilatation des linken Ventrikels mit zunehmender diastolischer Dysfunktion (E/E’) und einer verringerten LV-EF kommen. Die Dilatation des linken Ventrikels kann zu einer Vergrößerung des Mitralklappenannulus führen und eine sekundäre funktionelle MI entstehen lassen.

Auch in der Herzkatheter-Untersuchung kann mittels invasiver Hämodynamikmessung der Schweregrad der Erkrankung beurteilt werden, sowie die Pumpfunktion des linken Ventrikels und der Status der Koronargefäße erfasst werden (siehe Kapitel 2.3.2).

1.1.9 Therapie

1.1.9.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie stellt im fortgeschrittenen Stadium in keiner Weise eine Alternative zum Klappenersatz dar und erzielt keine Lebenszeitverlängerung (s.u.). Dennoch können Patienten symptomatisch mit Diuretika, ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern behandelt werden.

1.1.9.2 Chirurgische Therapie

1960 wurde erstmals ein chirurgischer Aortenklappenersatz (AKE) durchgeführt. In zahlreichen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass der AKE im Vergleich zur medikamentösen Therapie eine deutlich höhere 3-Jahres-Überlebensrate aufweist (87% vs. 21%) [*76*, *78*, *90*], sodass der chirurgische AKE Therapie der 1. Wahl für Patienten mit hochgradiger, symptomatischen AS ist.

Die Indikation zum chirurgischen AKE ist in den Leitlinien der „European Society of Cardiology“ von 2012 [*3*] zusammengefasst worden:

- symptomatische hochgradige Aortenklappenstenose
- asymptomatische hochgradige Aortenklappenstenose
    - geplanter chirurgischer Eingriff am Herzen oder Aorta
    - Ejektionsfraktion < 50%
    - belastungsabhängige Beschwerden
    - erhöhtes NT-pro-BNP-Level
    - Anstieg des mittleren Gradienten > 20mmHg im Belastungstest
    - deutlicher linksventrikulärer Hypertrophie bei Patienten ohne arteriellen Hypertonus
- Hochrisikopatienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose, die für eine TAVI geeignet wären (sollte individuell im ‘heart team‘ entschieden werden)
- symptomatische mittelgradige Aortenklappenstenose
    - geplantem chirurgischem Eingriff am Herzen oder Aorta
- symptomatische hochgradige ‘low-flow, low-gradient (<40 mmHg)‘ Aortenklappenstenose
    - mit erhaltener linksventrikulären EF
    - mit reduzierter linksventrikulären EF und erhaltener kontraktilen Reserve
    - mit reduzierter linksventrikulären EF und reduzierter kontraktilen Reserve

Die 30-Tages-Mortalität nach AKE liegt zwischen 2% und 8% [*11*, *90*, *107*]. Dabei sind insbesondere die linksventrikuläre Pumpfunktion, ein bereits überstandener Myokardinfarkt, das Patientenalter, NYHA-Status und die einzeitige Bypass-Operation sowie die Erfahrung des operativen Zentrums wichtige Prognose relevante Faktoren, die berücksichtigt werden müssen [*16*, *23*, *50*, *70*, *71*, *82*, *96*].

Um das Operationsrisiko unter Berücksichtigung der bekannten Komorbiditäten zu quantifizieren, werden derzeit der logistische Euroscore und der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons), herangezogen (Tab. 5) [*64*, *86*, *87*].

Risikofaktor	Definition	Punkte
Alter	Ab 60. Lebensjahr pro 5 Jahre	1
Geschlecht	Weiblich	1
COPD	Langzeittherapie mit Bronchodilatatoren oder Steroiden (wegen Lungenerkrankung)	1
pAVK	Claudicatio, Karotisverschluss oder > 50 % Stenose, vorausgegangener oder geplanter Eingriff an abdominaler Aorta, Extremitätenarterien oder Karotiden	2
Neurologische Dysfunktion	Schwere Einschränkung der Beweglichkeit oder der täglichen Verrichtungen	2
Reoperation (frühere Herzoperation)	Jede frühere Herzoperation, die mit einer Perikarderöffnung einhergegangen ist, ausgenommen Eingriffe während desselben stationären Aufenthalts	3
Serum Kreatinin	> 200 µmol/l präoperativ (letzter präoperativer Wert)	2
Aktive Endokarditits	Noch unter Antibiotikatherapie zum OP-Zeitpunkt	3
Kritischer präoperativer Status	Präoperativer Status: Zustand nach Kammertachykardie- flimmern, Defibrillation, Wiederbelebung, Herzdruckmassage, Beatmung, Katecholamingabe, Einsatz der IABP oder akutes Nierenversagen (Angurie, Oligurie < 10 ml/h)	3
Instabile Angina	Gabe von intravenösen Nitraten bis zur Operation	2
LV-Dysfunktion	Mittelgradig eingeschränkte LVEF 30-50 % schlechte LVEF < 30 %	1 3
Kürzlicher Myokardinfarkt	< 90 Tage	2
Pulmonale Hypertonie	Systolischer Pulmonalisdruck > 60 mmHg	2
Notfall	OP vor Beginn des nächsten Werktages	2
Zusatzeingriffe zur Bypassoperation	Größerer kardialer Eingriff anderer Art oder als Zusatz zur Bypassoperation	2
Eingriff an der thorakalen Aorta	Ascendens, Bogen oder Descendens	3
Post-Infarkt-VSD	Ja	4

Tab. 5: Risikofaktoren bei der Berechnung des EuroScore

1.1.9.3 Perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI)

Durch neue Technologien wurde eine neue Klappenform entwickelt, die mittels eines Katheters bis zur Klappenebene vorgeschoben und dort implantiert wird. Erstmals gelang dies Bonhoeffer bei einem 12 Jahre altem Jungen im Jahre 2000 in Pulmonalklappen-Position [*13*]. 2002 folgte Alain Cribier mit der ersten perkutanen Aortenklappe aus Rinderperikard, die in einen Stent eingenäht war und über einen

antegraden transseptalen Weg durch die Vena femoralis implantiert wurde [*25*]. Da der antegrade Weg mit vielen Komplikationen und Schwierigkeiten verbunden war, wurde er einige Jahre später durch den retrograden Zugang ersetzt, der weniger Komplikationen mit sich bringt [*41*, *108*]. Dabei wird die A. femoralis punktiert und der Führungsdraht über die A. iliaca, Aorta abdominalis, thoracica, Aortenbogen bis in den linken Ventrikel vorgeführt. Seit 2006 kann die Aortenklappe mittels einer Minithorakotomie auch transapikal implantiert werden [*57*]. Dies ist insbesondere für Patienten geeignet, bei denen der transfemorale Zugang aufgrund einer schweren pAVK oder eines geringen Gefäßdurchmessers nicht geeignet ist.
Bislang wurden bereits über 75.000 Aortenklappen weltweit implantiert (Stand 03/2013).

Bis 2012 waren im wesentlichen zwei CE zertifizierte perkutane Aortenklappen im klinischen Gebrauch:

1. Medtronic Corevalve Revalving™-System (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)
2. Edwards SAPIEN™- Bioprothese (Edwards Lifesience, Irvine, CA, USA) .

Doch schon zum Jahresende 2013 werden weitere 10 verschiedene Klappenmodelle kommerziell verfügbar sein, die in Registerstudien in Bezug auf ihre Funktionalität und Wirksamkeit erfasst und mit anderen Therapiemöglichkeiten (medikamentös, chirurgisch) verglichen werden. Die bisher durchgeführten Studien zeigten sehr gute kurz- und mittelfristige Ergebnisse der transkatheter Aortenklappen. Dieses Themengebiet befindet sich jedoch immer noch am Anfang seiner technologischen Entwicklung.

1.2 Fragestellung

Die Identifikation und Beurteilung einer „low-flow, low-gradient“ und insbesondere einer „paradoxical low-flow, low-gradient“ Aortenklappenstenose stellt den diagnostisch tätigen Arzt im klinischen Alltag vor eine gewisse Herausforderung. Aufgrund der kleinen Gradienten, die aus dem „low-flow“-Status der Patienten resultieren, wird die Bedeutsamkeit der valvulären Obstruktion häufig unterschätzt. Dennoch ist bekannt, dass diese Patientengruppe vom chirurgischen Klappenersatz profitiert. Dies konnte in einigen Studien (chirurgisch vs. medikamentös) anschaulich gezeigt werden. Neben günstigen Auswirkungen auf die Prognose, sind auch enorme Verbesserungen bezüglich der funktionellen Kapazität festzustellen.

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, inwiefern sich die Patientengruppen mit „low-flow, low-gradient“ Aortenstenose im Vergleich zu der klassischen Aortenstenose, mit hohem transvalvulärem Druckgradientem und normalem Flussprofil (NFHG), unterscheiden.

Fragestellungen:

1. Sind demographische Unterschiede in der untersuchten Patientenpopulation mit entsprechenden Auswirkungen auf die Morbidität zu erkennen?
2. Lassen sich echokardiographische Unterschiede vor und nach TAVI aufzeigen?
3. Lassen sich anhand der kombinierten invasiven Links-/Rechtsherzkatheteruntersuchung hämodynamische Unterschiede zwischen den Studiengruppen vor und nach TAVI aufzeigen?
4. Welche laborchemischen Unterschiede finden sich insbesondere bezüglich des NT-pro-BNP vor und nach TAVI?
5. Finden sich Unterschiede bezüglich des prozeduralen Erfolgs und bezüglich der Mortalität?
6. Wie verändert sich die klinische Belastbarkeit der untersuchten Patientengruppen nach TAVI?
7. Gibt es unabhängige Parameter, die eine prognostische Auswirkung auf die Lebenserwartung nach TAVI haben?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden am Asklepios Klinikum St. Georg in Hamburg von Juli 2008 bis Februar 2012 450 Patienten mittels TAVI behandelt. 176 Patienten erhielten eine Edwards-Lifescience- und 274 eine Medtronic-Corevalve-Prothese.

2.1.1 Indikationsstellung zur TAVI

Die Stellung der Indikation erfolgte in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Kardiologen und Herzchirurgen. Um eine möglichst schnelle und adäquate Reaktion auf mögliche Komplikationen während der Implantation zu gewährleisten, wurden die Prozeduren in Katheter-Hybrid-Operationssälen durchgeführt. Dabei wurde jeder Patient individuell beurteilt und hinsichtlich seiner spezifischen Risiken bewertet.

Es gelten folgende Indikationskriterien:

1. Symptomatische Aortenklappenstenose
2. Logistischer Euroscore ≥ 20% und/oder STS-Score ≥ 10%
3. Alter: ≥ 75 Jahre
4. Annulusgröße (TEE und/oder CT): ≥ 17 mm bis ≤ 28 mm
5. Inoperabilität oder sonstiges hohes Risiko für offene Herz-Operation.

2.1.2 Kontraindikationen der TAVI

1. Lebenserwartung < 1 Jahr
2. unbehandelte signifikante Koronarstenosen
3. Annulusgröße < 17 mm bzw. > 28 mm
4. Primäre hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)
5. Akuter Infekt, Sepsis
6. Akute Endokarditis
7. Atrialer und/oder ventrikulärer Thrombus

2.1.3 Gruppeneinteilung der Patienten

Das Patientenkollektiv wurde in drei Gruppen eingeteilt (Abb. 2):

1. "normal-flow, high-gradient" AS [NFHG AS]:

   KÖF ≤ 1,0 cm^2 und

   ΔPmean > 40 mmHg und

   LV-EF > 50%

2. "low-low, low-gradient" AS [LFLG AS]:
   KÖF ≤ 1,0 cm^2 und
   ΔPmean ≤ 40 mmHg und
   LV-EF ≤ 30%
3. "paradoxical low-flow, low-gradient" AS [P-LFLG AS]:
   KÖF ≤ 1,0 cm^2 und
   ΔPmean ≤ 40 mmHg und
   LV-EF > 50% und
   Schlagvolumen-Index (SVI) ≤ 35 ml/m^2.

2.2 Technische Aspekte (Devices)

Bei Patienten des hier untersuchten Patientenkollektivs wurden folgende Prothesen implantiert:

1. Medtronic Corevalve Revalving™-System (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)
2. Edwards SAPIEN™- Bioprothese (Edwards Lifesience, Irvine, CA, USA).

2.2.1 Medtronic Corevalve Revalving™-System

Diese Bioprothese besteht aus einem selbstexpandierbaren, 5cm langen Nitinolstentgerüst mit einer eingenähten Schweineperikardklappe. Durch die Selbstexpansion während der Implantation ist kein Ballon und keine rechtsventrikuläre Stimulation erforderlich. Die Klappenprothese entfaltet sich durch langsames Zurückziehen der Hülse. Es sind vier Klappengrößen vorhanden (23mm, 26mm, 29mm und 31mm). Die Bioprothese ist dazu geeignet transfemoral oder transaxillär implantiert zu werden.

2.2.2 Edwards SAPIEN™-XT-Bioprothese

Die Edwards SAPIEN Bioprothese besteht aus einem ballonexpandierbaren Edelstahlstent und die neue SAPIEN XT Klappe aus einem ballonexpandierbaren Cobalt-Chrom-Stent mit einer eingenähten Neoklappe aus Rinderperikard. Da diese Klappe ballongesteuert implantiert wird, geschieht dies unter "rapid-pacing", damit die Prothese stabil im Aortenannulus verbleibt. Es sind drei Größen vorhanden: 23mm, 26mm und 29mm. Diese können transfemoral und transapikal eingesetzt werden.

2.3 Präprozedurale Vorbereitung

Folgende Untersuchungen wurden vor der Implantation durchgeführt:

1. 12-Kanal-EKG
2. Transthorakale und transösophageale Echokardiographie
3. Links- und Rechtsherzkatheter mit Wurzelangiographie
4. Angiographie bzw. Angio-CT der Beckengefäße, abdominellen und thorakalen Aorta
5. Laborparameter
6. Medikamentöse Vorbehandlung.

2.3.1 Transthorakale und transösophageale Echokardiographie

Die transthorakale und transösophageale Echokardiographie gehören, in der Asklepios Klinik St. Georg, zur Standarduntersuchung vor einer TAVI Prozedur. Die Bedeutung der Echokardiographie wurde bereits in Abschnitt 1.1.8. beschrieben.

Folgende Parameter wurden im Rahmen einer echokardiographischen Voruntersuchung bestimmt:

- Linksventrikuläre Ejektions Fraktion (LV-EF) nach Simpson
- Grad und Morphologie der Aortenklappenstenose (AS) und –insuffizienz (AI)
- Klappenöffnungsfläche (KÖF)
- Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe (Vmax)
- Maximaler (Pmax) und mittlerer (Pmean) Druckgradient über der Aortenklappe
- Grad und Morphologie der Mitralklappenvitiums (Insuffizienz (MI), Stenose (MS))
- Grad und Morphologie der Trikuspidalklappenvitiums (Insuffizienz (TI), Stenose (TS))
- Größe des linken Vorhofs (LA)
- Annulusdiameter
- Weite und Morphologie der Aorta ascendens, Aortenwurzel und des Linksventrikulären Ausflusstrackts (LVOT)
- Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LV-EDD)
- Dicke des interventrikularen Septums (IVS) und der Hinterwand (HW)
- Grad der diastolischen Dysfunktion (E/E').

2.3.2 Links- und Rechtsherzkatheter

Es wurden folgenden Parameter jeweils vor und nach der Implantation der Bioprothese

mittels Links- und Rechtsherzkatheter erhoben:

- Darstellung der Koronargefäße
- Mittlerer Druckgradient (ΔPmean) über die Aortenklappe
- Linksventrikulärer endsystolischer (LV-ESP) und linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LV-EDP)
- Systolischer (AO-sys) und diastolischer (AO-dias) Aortendruck
- Systolischer (PAP-sys) und diastolischer (PAP-dias) Pulmonalarteriendruck
- Pulmonal-kapillärer-Wedge-Druck (PCWPmean)
- Druck im rechten Vorhof (RA)
- Schlagvolumen (SV), Herzfrequenz (HF) und Herzminutenvolumen (HZV) nach dem Thermodilutuionsverfahren
- Körperoberfläche (KOF)
- Körpergewicht
- Körpergröße.

Aus diesen Parametern konnten weitere Werte berechnet werden:

- Klappenöffnungsfläche (KÖF) nach der Gorlin-Formel. Dabei ist [HZV] das Herzzeitvolumen, [SEP] die systolische Ejektionsperiode [*89*]:

$$K\ddot{O}F = \frac{HZV/(SEP * HF)}{44{,}5 * \sqrt{\Delta Pmean}}$$

- Schlagvolumenindex (SVI) [Referenzbereich: 33 – 47 ml/m^2/beat]:

$$SVI = \frac{SV}{KOF}$$

- Cardiac Index (CI) [Referenzbereich: 2,5 – 4 L/min/m^2]:

$$CI = \frac{HZV}{KOF}$$

- Pulse Pressure (PP) [Referenzbereich: < 50 mmHg]:

$$PP = AOsys - AOdias$$

- Nachlast, valvulo-arterielle-Impedanz (Zva) [Referenzbereich: ≤ 4,5 mmHg/ml/m^2]:

$$Zva = \frac{AOsys + \Delta Pmean}{SVI}$$

- Systemische Arterielle Compliance (SAC)
  [Referenzbereich: ≥ 0,6 ml/m^2/mmHg] [*66*]:

$$SAC = \frac{SVI}{PP}$$

- Pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand (PVR)
  [Referenzbereich: < 250 dynes-sec/cm^{-5}]:

$$PVR = \frac{80 * (PAPmean - PCWP)}{HZV}$$

- Pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstands Index (PVRI)
  [Referenzbereich: 255 – 285 dynes-sec/cm^{-5}/m^2]:

$$PVRI = \frac{80 * (PAPmean - PCWP)}{CI}$$

- System-vaskulärer Gefäßwiderstand (SVR)
  [Referenzbereich: 800 – 1200 dynes-sec/cm^{-5}]:

$$SVR = \frac{80 * (AOmean - RA)}{HZV}$$

- System-vaskulärer Gefäßwiderstands Index (SVRI)
  [Referenzbereich: 1970 – 2390 dynes-sec/cm^{-5}/m^2]:

$$SVRI = \frac{80 * (AOmean - RA)}{CI}$$

- Linksventrikulärer Arbeitsindex (left cardiac work index; LCWI)
  [Referenzbereich: 3,4 – 4,2 kg*m/m^2]:

$$LCWI = CI * AOmean * 0{,}0136$$

- Rechtsventrikulärer Arbeitsindex (right cardiac work index; RCWI)
  [Referenzbereich 0,5 – 0,7 kg*m/m^2]:

$$RCWI = CI * PAPmean * 0{,}0136$$

- Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (left ventricular stroke work index; LVSWI) [Referenzbereich 50 – 62 g*m/m^2]:

$$LVSWI = SVI * (AOmean - PCWPmean) * 0{,}0136\ g/ml$$

- Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (right ventricular stroke work index; RVSWI) [Referenzbereich: 5 – 10 g*m/m^2]:

$$RVSWI = SVI * (PAPmean - RA) * 0{,}0136\ g/ml$$

2.3.3 Angiographie: Beckengefäße, abdominellen und thorakalen Aorta

Unterschiedliche Zugangswege können zur Implantation der transkatheter Aortenklappen verwendet werden. Daher müssen vor der Implantation die Zugangsmöglichkeiten geprüft werden. Es wurden folgende Zugangswege verwendet:

1. transfemoral
2. transaxillär
3. transapikal.

Es wurde eine Beckenangiographie mit Darstellung der Beckengefäße durchgeführt um Verkalkungen und Kinking zu quantifizieren. Um eine transfemorale Aortenklappenimplantation durchzuführen muss die A. femoralis, A. iliaca externa und A. communis einen Mindestdurchmesser von 6 bis 7 mm betragen, da die Kathetersysteme einen Durchmesser von 18 - 24 French haben. Des Weiteren wurde der Abstand zwischen Koronarostien und Aortenklappenebene ausgemessen, der mindestens 10 mm betragen sollte, um eine mögliche Koronar-Verlegung durch den Kalk während der Implantation zu verhindern. Der Aortenannulus wurde ausgemessen um die optimale Klappengröße zu wählen.

2.3.4 Laborparameter

Um den Gesundheitszustand des Patienten und das Implantat hinsichtlich der Funktionalität im Verlauf zu beurteilen, wurden folgende Laborparameter jeweils vor, 24 Stunden nach, 10 Tage nach und im Verlauf nach 4-6 Wochen, 6 Monate und 12 Monaten bestimmt:

- C-reaktives Protein [mg/L]
- Kreatinin [mg/dL]
- Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min]
- LDH [U/L]
- CK, CK-MB [U/L]
- NT-pro-BNP [ng/L]
- Leukozyten [/nL]
- Erythrozyten [/pL]
- Hämoglobin [g/dL]
- Hämatokrit [L/L]
- Thrombozyten [/nL]

2.3.5 Medikamentöse Vorbehandlung

Vor TAVI wurden alle Patienten mit 300 mg Clopidogrel vorbehandelt und anschließend mit dualer Plättchenhemmung (100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel) für 4 bis 12 Wochen nachbehandelt. Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern wurden vor der Implantation auf Vollheparin (fraktioniertes bzw. unfraktioniertes Heparin) umgestellt. Unmittelbar vor der Implantation wurde eine prophylaktisch Antibiose mittels Cefazolin begonnen und für 3 bis 5 Tage nach Implantation fortgeführt.

2.4 Implantationsverfahren

Auf drei unterschiedliche Zugangswege wurde die kathetergestützte Aortenklappe implantiert. 81,3% wurden über den transfemoralen Zugang, 6,7% transaxillär und 12,0% über den apikalen Zugang behandelt (Abb. 1).

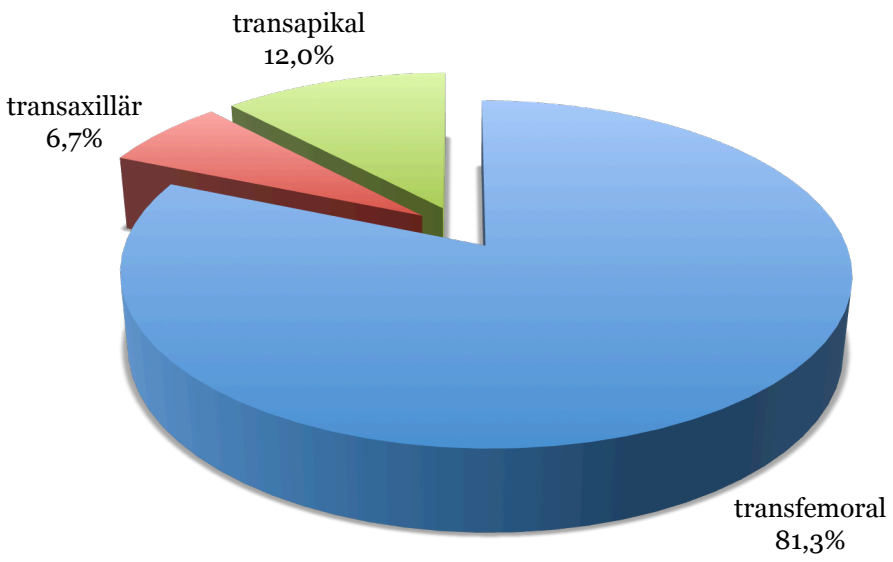

Abb. 1: Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen kathetergeführten Zugangswege für die TAVI (n=450).

2.4.1 Transfemorale Implantation

Die Prozedur erfolgte in einem Herzkatheterlabor, optimalerweise in einem Hybrid-OP, in dem man bei möglichen Komplikationen schnell und effizient reagieren oder aber die Prozedur in einen offen herzchirurgischen Eingriff konvertieren konnte.

Für die Bildgebung wurde eine Angiographieanlage verwendet und während der Implantation war ein transösophageales Echo sehr hilfreich, aber nicht zwingend erforderlich.

Abhängig von der individuellen Risikokonstellation, wurden die spontan atmenden Patienten überwiegend leicht analgosediert. In schwierigen Fällen wurden Patienten unter Narkose kontrolliert beatmet.

Mit Hilfe der Gefäßangiographie oder Angio-CT wurde bereits vor der Prozedur entschieden von welcher Seite die Bioprothese implantiert wird. Zu Anfang wurden beide A. femoralis communis punktiert. Auf der Seite von der die Klappenimplantation erfolgen sollte, wurde ein Verschlusssystem (ProStar™ XL 10 Fr System; Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois) vorgelegt. Über die kontralaterale A. femoralis wurde ein 6 Fr Pigtail-Katheter in die akoronare Aortenklappen-Tasche positioniert und eine temporäre Schrittmacherelektrode über die linke oder rechte Vena jugularis in den rechten Ventrikel platziert. Des Weiteren wurde über die Vena femoralis ein SwanGanz-Katheter eingeführt, um die hämodynamischen Messungen vor und nach TAVI zu erheben.

Nach retrograder Sondierung der Aortenklappe, wurde ein steifer Führungsdraht mit entsprechender Krümmung in den linken Ventrikel positioniert, der während der gesamten Prozedur stabil gehandhabt werden musste. Daraufhin wurde unter Durchleuchtungskontrolle das erforderliche Schleusensystem, abhängig von der Klappengröße und –typ, eingeführt (18 Fr für Corevalve-Prothesen, 22 oder 24 Fr für die Edwards SAPIEN Prothese und eine 18, 19 oder 20 Fr für die SAPIEN XT Prothese). Bevor die Klappe implantiert wurde, wurde unfraktioniertes Heparin gegeben (Ziel-ACT: 250-300 sec.). Zunächst wurde unter rascher Ventrikelstimulation “rapid-pacing” (Ziel-Herzfrequenz: 180-220/min) eine Ballon-Valvuloplastie der native Aortenklappe durchgeführt. Durch die hohe Stimulationsfrequenz des Ventrikels, bestand fast kein ventrikulärer Auswurf mehr, so dass der Ballon stabil positioniert werden konnte. Nach der Valvuloplastie bzw. vor der Implantation der Klappe müssen wieder stabile hämodynamische Verhältnisse herrschen. Die Bioprothese wurde unter fluroskopischer Bildgebung in den Aortenklappenannulus implantiert. Dabei wurde die native Klappe nicht exzidiert, sondern blieb in situ und wurde in den Sinus vasalvae gedrängt. Die neue Klappe wurde in die native Klappe implantiert und verankerte sich im Kalk. Abhängig von dem Annulusdiameter, entschied man sich für die entsprechende Klappengröße: 23mm Edwards SAPIEN und 23mm SAPIEN XT sind für Annulusgrößen zwischen 18 und 21mm geeignet, die 26mm war für Annulusdiameter zwischen 21 und 25mm geeignet. Dementsprechend war es auch bei

den Corevalve-Prothesen: Die 26mm Klappe wurde bei Patienten mit Annulusgrößen zwischen 19 und 23mm, die 29mm Klappe bei Annulusdiameter zwischen 23 und 26mm und die 31mm Klappe bei Annulusgrößen zwischen 25 und 28mm benutzt.

Nach der Implantation wurde der mittlere Gradient gemessen und zur Kontrolle eine Aortographie durchgeführt. Dies geschah mit Hilfe der Kontrastmittelinjektion über einen Pigtail-Katheter. Bei der Aortographie achtete man darauf ob das Koronarostium verlegt wurde oder es Anzeichen einer Aortendissektion gab und besonders auf ein mögliches paravalvuläres Leck. Da leichtgradige paravalvuläre Aorteninsuffizienzen klinisch meist nicht relevant sind, wurden diese meist belassen. Bei einer paravalvulären Leckage $\geq$ II^{+} wurde jedoch eine Ballonnachdilatation (beider Prothesen) oder Snare-Maneuver (nur bei Corevalve-Prothesen) durchgeführt. Zum Abschluss der Prozedur wurden die Schleusen entfernt und die Gefäße mittels des vorgelegten Prostar-Nahtsystems verschlossen. Die kontralaterale A. femoralis wurde mit Hilfe des Starclose™ Verschlusssystems *(Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois)* sicher verschlossen. Da es nach Aortenklappenimplantationen durch mechanische Irritationen häufig zu Störungen des Reizleitungssystems kommt (z.B. AV-Blockierungen oder komplettem Linksschenkelblockierungen), wurden temporäre Schrittmachersonden für 48 Stunden belassen. Im Verlauf wurde bei Patienten mit neu aufgetretenem Linksschenkelblock die HV-Zeit im EPU-Labor gemessen. Trat bei Patienten ein neuer AV-Block III^{+} auf oder hatten die Patienten eine verlängerte HV-Zeit > 65ms, wurde die Indikation für einen permanenten Schrittmacher gestellt und dieser zeitnah implantiert.

2.4.2 Transaxilläre Implantation

Die Entscheidung bezüglich der Seite zur Durchführung der transaxillären Implantation wurde vom Kalzifikations- und Kinking-Grad abhängig gemacht. Die Prozedur wurde bei den meisten Patienten durch die direkte Punktion der A. axillaris ohne chirurgischen Eingriff durchgeführt. Dabei wurde aus Sicherheitsgründen und als Ziel der Punktion ein Draht in die ipsilaterale A. brachialis eingeführt. Des Weiteren wurde über die ipsilaterale A. femoralis ein Ballon in die A. subclavia zur temporären Gefäßblockade vorgeführt. Der Gefäßverschluss nach der Implantation wurde entweder mit Hilfe des ProStar XL Verschlussystems (Abbott Vascular Devices, Redwood City, California) oder mit 2 ProGlide Verschlusssystemen (Abbott Vascular Devices) durchgeführt [*88*].

2.4.3 Transapikale Implantation

Patienten, die einen geringen Gefäßdurchmesser, schwere pAVK, starke Verkalkungen oder schwere thrombotische aortale Auflagerungen hatten, wurden nicht über den transfemoralen Zugangsweg versorgt. Hierfür ist der transapikale Zugang von Vorteil.

Genau über der Herzspitze erhielten die Patienten eine Minithorakotomie von 6 bis 8 cm. Das Perikard wurde eröffnet und an der linken Ventrikelspitze wurde eine Tabaksbeutelnaht angenäht. Daraufhin wurde die Ventrikelspitze punktiert und der Führungsdraht in antegrader Richtung durch die Aortenklappe in der Aorta ascendens platziert. Wie auch bei dem transfemoralen Verfahren, wurde die A. femoralis punktiert und mittels eines Pigtail-Katheters eine Aortographie durchgeführt. Die temporäre Schrittmacherelektrode wurde in diesem Fall direkt auf das Myokard aufgenäht. Das Schleusen-System wurde über die Herzspitze eingebracht. Die Durchführung der Valvuloplastie und Klappenimplantation erfolgte wie bei der transfemoralen Methode nun vom Apex ausgehend. Dieser Zugangsweg überzeugt besonders durch seinen kurzen Abstand zwischen Myokard und Herzklappenebene, der ca. 10cm beträgt, und so eine gute Steuerbarkeit des Implantats ermöglicht.

2.5 Nach der Implantation

Nach der Implantation kamen die Patienten für 24 Stunden zur Überwachung auf die Intensivstation. Dort wurden die Patienten am Monitor überwacht, klinisch untersucht, elektrokardiographisch auf neu auftretende Reizleitungsstörungen und echokardiographisch auf Funktion der neuen Bioprothese, Perikarderguss und linksventrikulären Funktion kontrolliert. Laborchemisch wurden die Parameter, die auch bei der Voruntersuchung abgenommen wurden, bestimmt. Des Weiteren wurde der neurologische Status, um einen möglichen Hirninsult bzw. eine transitorische ischämische Attacke (TIA) auszuschließen, kontrolliert. Um mögliche Ischämien oder zerebrale Läsionen bei Verdacht darzustellen, wurde zusätzlich ein Schädel-CT angeordnet. Stabile Patienten wurden danach wieder auf die Normalstation verlegt. Patienten, die eine Corevalve-Prothese erhalten haben, erhalten eine tägliche Clopidogrel-Dosis von 75 mg für 3 Monate und Patienten mit einer SAPIEN-Klappe für 4 Wochen. Vor Entlassung wurde zur Kontrolle nochmals eine transthorakale echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Nach der Entlassung wurden die Patienten wieder nach 4 Wochen, 6 Monaten und einem 1 Jahr zum Follow-Up einbestellt.

2.6 Ethikkommission

Die Durchführung der Prozedur und Untersuchungen an den teilnehmenden Patienten erfolgte nach den Empfehlungen, der Deklaration von Helsinki der World Medical Association (WMA 2008) zur Durchführung biomedizinischer Forschung. Die Zustimmungen aller Patienten zur Teilnahme an der Registerdatensammlung lagen vor der Implantation vor (siehe Anlage mit Hamburger Registerdatenblatt). Die Patienten wurden vor der Prozedur zum Ablauf, Dauer und möglichen Komplikationen oder Risiken aufgeklärt.

2.7 Statistische Auswertung

In dieser Arbeit wurden die gesammelten Daten ausgewertet und die Ergebnisse sowohl deskriptiv als auch graphisch dargestellt. Kontinuierliche Werte wurden als Mittelwert ± Standardabweichung und kategorische Daten als Prozentangabe am Gesamtkollektiv angegeben. Für die metrischen Variablen wurde ein ungepaarter t-test zur Berechnung der Signifikanz verwendet. Bei kategorischen, nominalen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven berechnet und die Gruppen untereinander mit dem log-rank-Test verglichen. Mit Hilfe der univariaten und multivariaten COX-Regression (Cox proportional hazards regression models) wurden verschiedene Parameter auf ihre prognostische Aussagekraft in Bezug zur Überlebenswahrscheinlichkeit geprüft. Parameter, die in der univariaten Analyse Signifikanzniveau aufwiesen, wurden in einer multivariaten Cox-Regression analysiert. Für diese Berechnungen wurden die Statistikprogramme SPSS 20.0 und SAS 9.1 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 450 Patienten zwischen Juli 2008 und Februar 2012 mittels einer TAVI im Asklepios Klinikum St. Georg behandelt (Abb. 3). Von 450 Patienten konnten bei 369 ein vollständiger Datensatz erfasst werden. Weitere 35 Patienten, die mittels invasiver Quantifizierung eine KÖF 1,0 – 1,5 cm^2 aufwiesen, wurden von der Analyse ausgeschlossen. 334 Patienten hatten eine hochgradige AS mit einer KÖF ≤ 1,0 cm^2. 6 Patienten wurden aufgrund von periprozeduralen Komplikationen aus der Analyse ausgeschlossen. Für die Subgruppenanalyse wurde das zu analysierende Patientenkollektiv in mehrere Gruppen, zunächst nach dem mittlerem transvalvulärem Gradienten (ΔPmean) und daraufhin, nach der LV-EF, eingeteilt. Von den 328 Patienten mit einer hochgradigen AS hatten ca. 58,8% (n=193) eine „high-gradient“ und 41,1% eine „low-gradient“ AS. Nach weiterer Aufteilung, zeigte sich bei ca. 45,1% (n=148) eine „normal-flow, high-gradient“ AS (NFHG AS) mit einem ΔPmean > 40 mmHg und einer LV-EF > 50%. 11% (n=36) hatten eine „low-flow, low-gradient“ AS (LFLG AS) mit einem ΔPmean ≤ 40 mmHg und einer LV-EF ≤ 30% und 12,8% (n=42) eine „paradoxical low-flow, low-gradient“ AS (P-LFLG AS) mit einem ΔPmean ≤ 40 mmHg und einem SVI ≤ 35 ml/m^2, trotz erhaltener LV-EF > 50%. Die anderen Subgruppen (31,1%; n=102) wurden in dieser Arbeit nicht weiter analysiert (Abb. 2, 3).

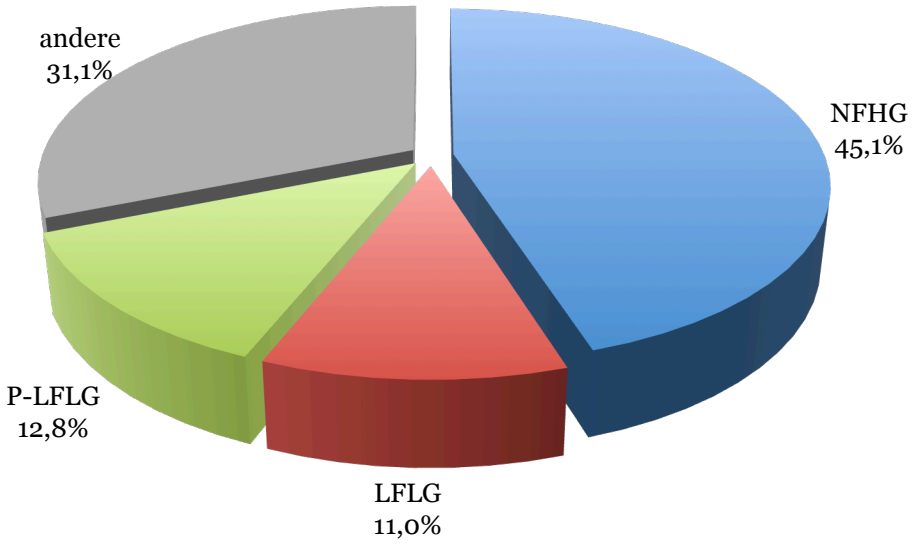

Abb. 2: Prozentuale Verteilung der Subgruppen.

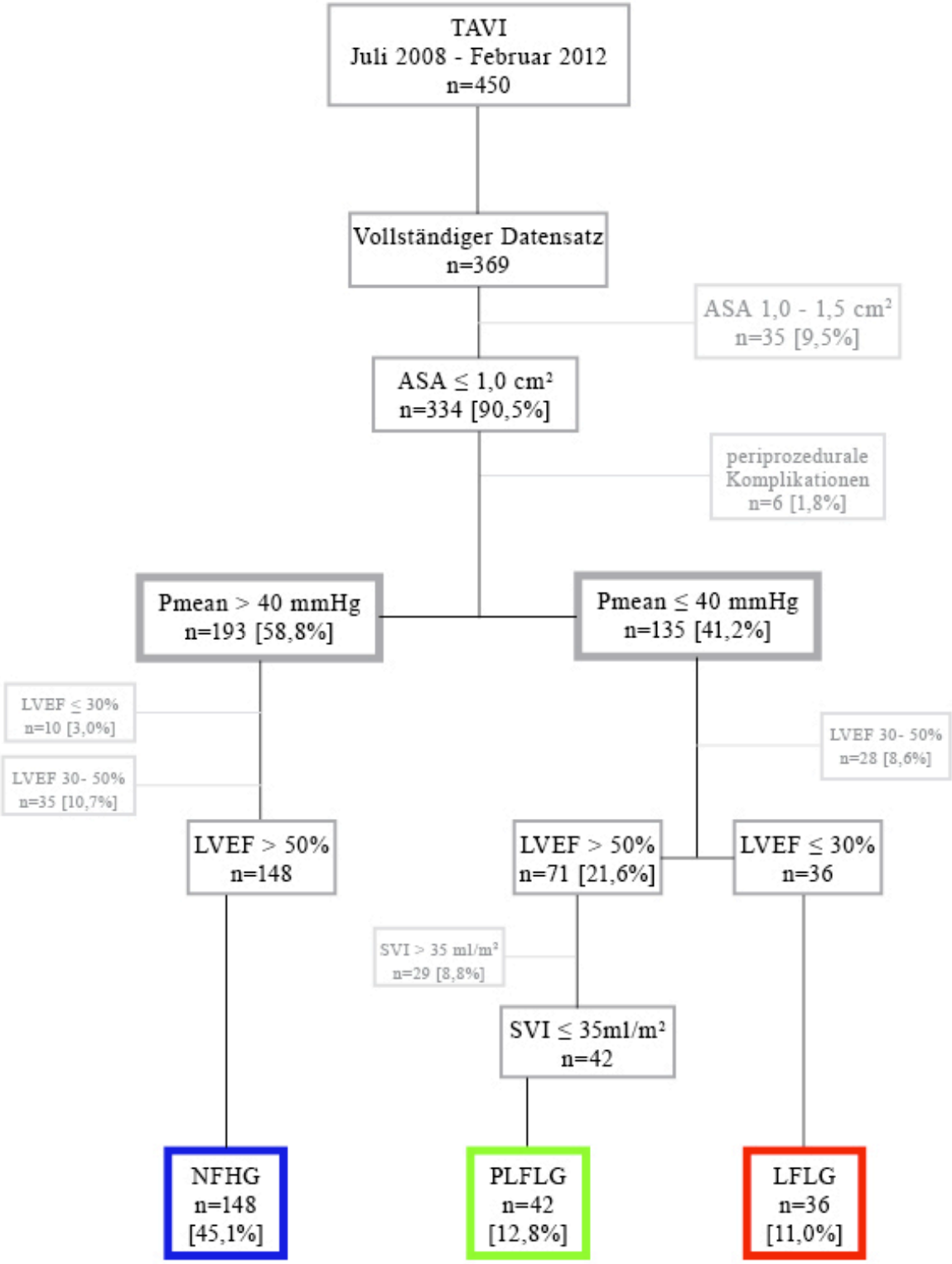

Abb.3: Gruppeneinteilung des Patientenkollektives in die Subgruppen NFHG, P-LFLG und LFLG AS.

3.2 Demographische Ausgangs-Daten

Das durchschnittliche Alter in dem analysierten Patientenkollektiv betrug am Tag der Implantation 79,9 ± 7,1 Jahre und der durchschnittliche BMI 26,3 ± 5,0 kg/m^2 (Tab. 6). Die LFLG Gruppe zeigte eine besonders auffällig hohe Anzahl männlichen Geschlechts, wohingegen die P-LFLG Patienten überwiegend weiblich waren (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 41,9% vs. 26,5% vs. 66,7%; p_1=n.s., p_2=0,009; Tab. 6; Abb. 4).

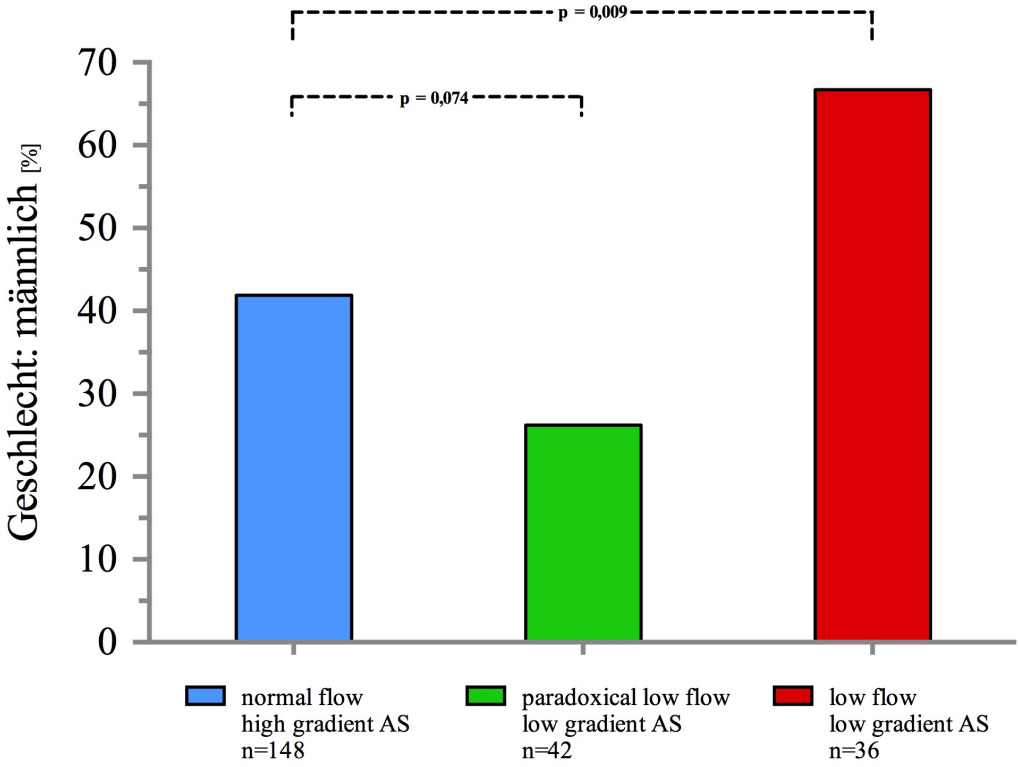

Abb. 4: Prozentuale Verteilung des männlichen Geschlechts in den Subgruppen.

Des Weiteren hatten Patienten mit einer LFLG AS einen erhöhten logistischen EuroScore (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 19,35 ± 13,86% vs. 23,76 ± 14,77% vs. 42,99 ± 21,77%; p_1=n.s., p_2<0,001; Abb. 5), eine erhöhte Inzidenz für KHK (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 54,1% vs. 57,1% vs. 75,0%; p_1=n.s., p_2=0,024) und Niereninsuffizienz (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 31,1% vs. 47,6% vs. 52,8%; p_1=n.s., p_2=0,019). Sowohl die LFLG als auch die P-LFLG Gruppe zeigten im Verhältnis zur NFHG Gruppe erhöhte Inzidenzen für pAVK (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 13,5% vs. 31,0% vs. 36,1%; p_1=0,019, p_2=0,003) und bereits in der Vergangenheit stattgefundene konventionelle Herzoperationen (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 10,8% vs. 26,2% vs. 36,1%; p_1=0,022, p_2=0,001). Interessanterweise zeigte die P-LFLG Gruppe einen signifikant höheren Anteil an Vorhofflimmern im Vergleich zur NFHG-Gruppe (NFHG

vs. P-LFLG vs. LFLG: 33,8% vs. 66,7% vs. 41,7%; p_1<0,001, p_2=n.s.). Weitere Daten sind im Anhang in der Tabelle 6 dargestellt.

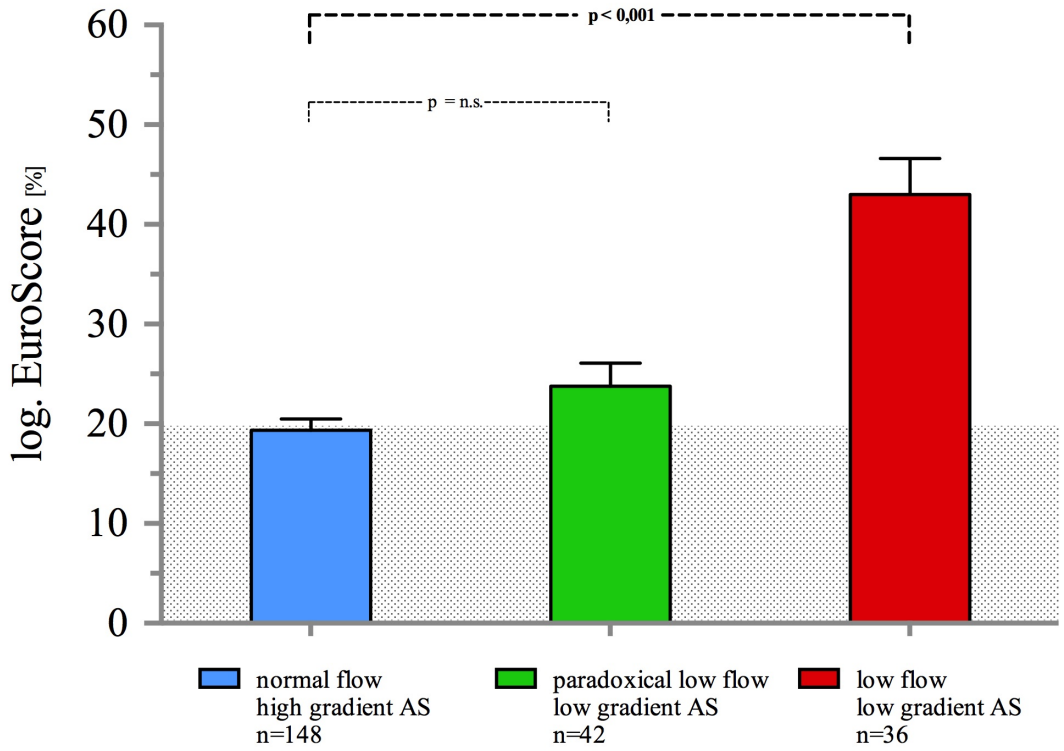

Abb. 5: Durchschnittlicher logistischer EuroScore in [%] in den Subgruppen.

3.3 Echokardiographische Ausgangs-Daten

Die echokardiographischen Aortenklappen-Daten zeigten definitionsgemäß sowohl in der P-LFLG als auch in der LFLG Gruppe ein signifikant erniedrigtes Vmax (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 4,33 ± 0,64 vs. 3,61 ± 0,65 vs. 2,91 ± 0,43 m/sec; p_1<0,001, p_2<0,001), ein erniedrigtes Pmax (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 74,22 ± 17,65 vs. 52,13 ± 15,54 vs. 37,25 ± 11,81 mmHg; p_1<0,001, p_2<0,001) und einen erniedrigten Pmean (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 46,36 ± 12,39 vs. 30,56 ± 10,16 vs. 22,07 ± 7,41 mmHg; p_1<0,001, p_2<0,001) als Patienten der NFHG Gruppe. Des Weiteren hatten diese Patienten auch ein dünneres IVS (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 14,01 ± 1,88 vs. 12,85 ± 1,88 vs. 11,86 ± 2,51 mm; p_1=0,019, p_2=0,001), einen vergrößerten LA (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 45,20 ± 5,89 vs. 49,06 ± 6,10 vs. 50,84 ± 6,25 mm; p_1=0,003, p_2<0,001) und einen weiteren LV-EDD (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 46,86 ± 5,68 vs. 50,21 ± 4,82 vs. 56,95 ± 5,64 mm; p_1=0,012, p_2<0,001; Abb. 6). Beide Gruppen zeigten auch eine erhöhte Koinzidenz für mittel- bis hochgradige MI ≥ II^+ (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 41,2% vs. 59,5% vs. 66,7%; p_1=0,029, p_2=0,006) und für mittel- bis

hochgradige TI ≥ II^+ (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 24,3% vs. 38,1% vs. 50,0%; p_1=0,063, p_2=0,003). Dabei zeigten die P-LFLG Patienten auch ein vermehrtes bzw. die LFLG Patienten ein vermindertes Auftreten von mittel- bis hochgradigen AI ≥ II^+ (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 28,4% vs. 45,2% vs. 13,9%; p_1=0,034, p_2=0,051; Tab. 7).

Weitere Parameter, die während der Echokardiographie erhoben wurden, sind im Anhang der Tabelle 7 zu entnehmen.

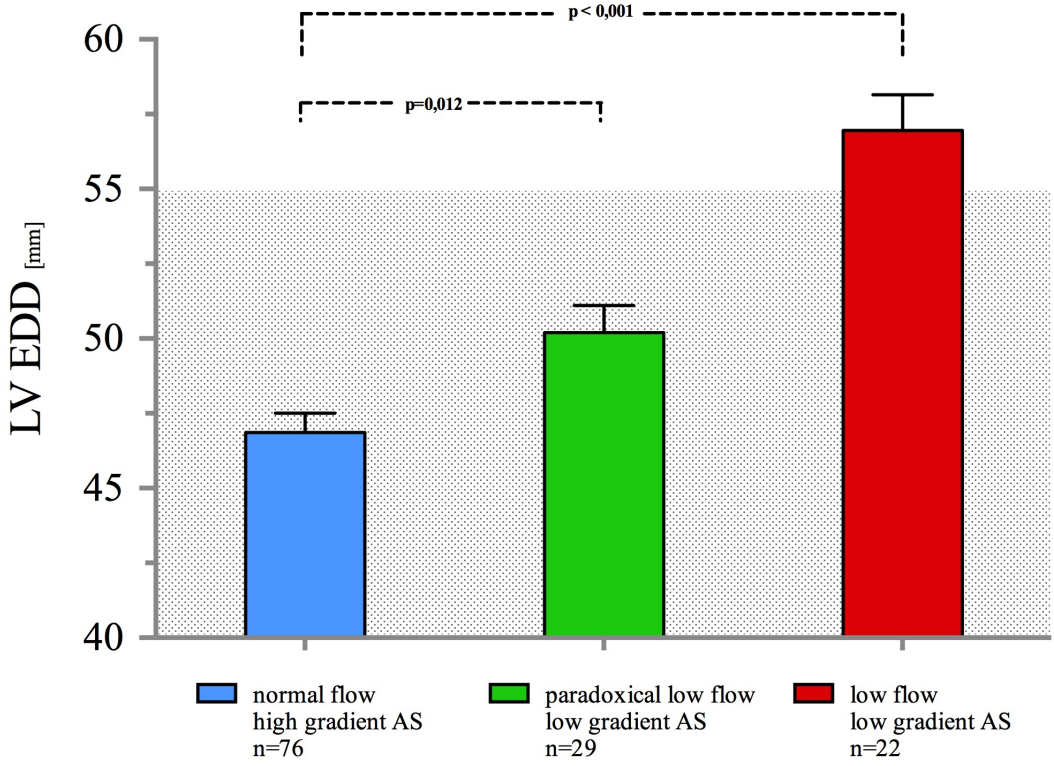

Abb. 6: Durchschnittlicher Diameter des linken Ventrikels in der Enddiastole in [mm] in den Subgruppen; Referenzbereich: 40 – 55 mm (grauer Bereich).

3.4 Verlauf der linksventrikulären Ejektions-Fraktion

Aufgrund der nahezu intakten LV-EF bei der NFHG (NFHG: 60,96 ± 2,96%) und der P-LFLG Gruppe (59,33 ± 2,43%) vor TAVI, fand sich hier nur eine geringe Veränderung der LV-EF im Verlauf. Daher zeigten die NFHG Patienten weder nach 30 Tagen (60,62 ± 0,47%; p=n.s.), 6 Monaten (60,25 ± 0,34%; p=n.s.) noch nach einem Jahr (59,74 ± 0,62%; p=n.s.) eine signifikante Veränderung. Die P-LFLG Patienten zeigten dagegen eine geringe jedoch signifikante Veränderung der LV-EF nach 30 Tagen (57,31 ± 1,08%; p=0,033), 6 Monaten (56,21 ± 1,33%; p=0,014) und einem Jahr (55,53 ± 1,87%; p=0,057).

Patienten aus der LFLG Gruppe hatten initial eine stark reduzierte LV-EF (26,83 ± 3,81%), die sich nach 4 Wochen (37,44 ± 2,66%; p=0,001), 6 Monaten (38,75 ± 3,33%; p=0,014) und nach einem Jahr (42,00 ± 4,77%; p=0,037) signifikant verbesserte (Abb. 7).

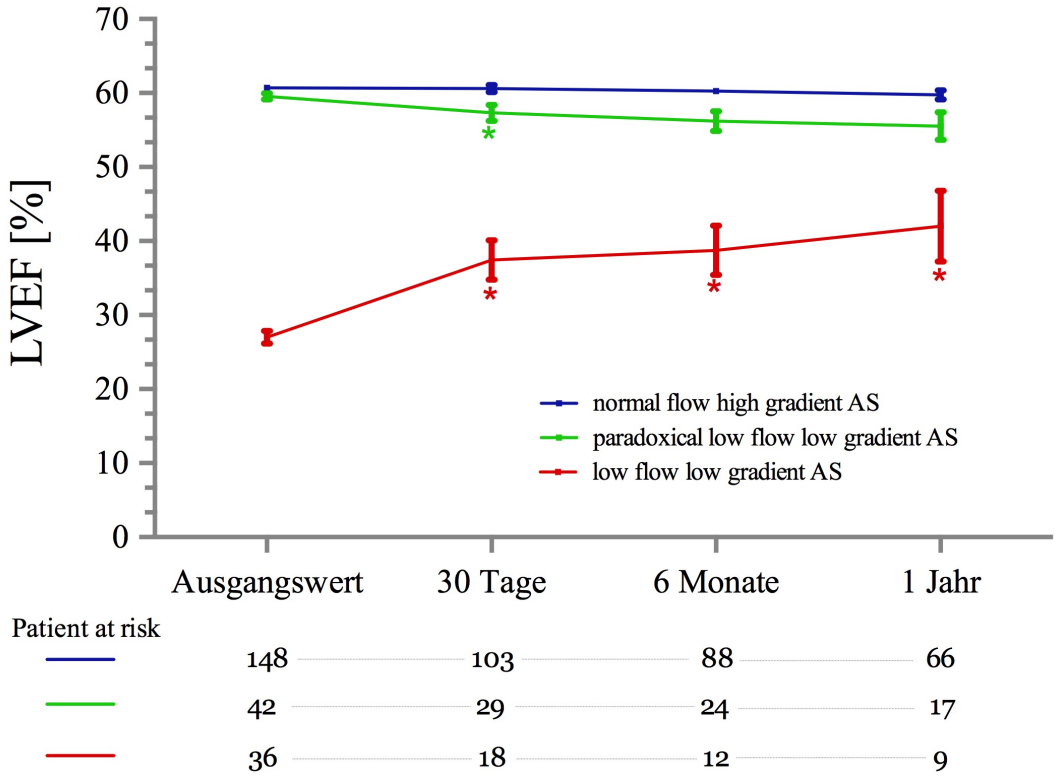

Abb. 7: Verlauf der Ejektionsfraktion in [%] in den Subgruppen.

3.5 Laborchemische Ausgangs-Daten

Laborchemisch hatte das Patientenkollektiv ein durchschnittliches CRP von 20,85 ± 39,07 mg/L, wobei die P-LFLG bzw. LFLG Gruppe ein nicht-signifikant erhöhtes Level als die NFHG Gruppe aufwies (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 18,34 ± 35,42 mg/L vs. 23,14 ± 50,77 mg/L vs. 28,80 ± 31,36 mg/L; p_1=0,725, p_2=0,265; Tab. 8). Das durchschnittliche Serum-Natrium lag bei 137,94 ± 3,84 mmol/L, das Kalium bei 4,05 ± 0,60 mmol/L, die LDH bei 272,48 ± 590,37 U/L, die CK lag bei 99,18 ± 224,31 U/L und die CK-MB bei 19,16 ± 14,85 U/L (Tab. 8). Auch die Leukozyten-, Erythrozyten- und Thrombozytenanzahl (Leukozyten: 8,07 ± 3,52 /nL; Erythrozyten: 4,09 ± 0,62 /nL; Thrombozyten: 223,95 ± 89,35 /nL) zeigten, wie das Hämoglobin (12,09 ± 1,96 g/dL), keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 8).

Auffälligkeiten zeigten sich insbesondere bei der GFR, die sowohl bei der P-LFLG als auch der LFLG im Vergleich zur NFHG Gruppe erniedrigt war (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 62,91 ± 21,41 vs. 54,03 ± 23,86 vs. 53,94 ± 21,55 ml/min; p_1=0,047, p_2=0,056; Tab. 8).

Des Weiteren zeigten Patienten der LFLG Gruppe stark erhöhte und Patienten der P-LFLG Gruppe leicht erhöhte Werte des Biomarkers NT-pro-BNP im Vergleich zu Patienten der NFHG Gruppe. Dabei wurden nur Patienten mit einer GFR ≥ 40 mL/min in die Analyse eingeschlossen (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 2427,72 ± 5102,92 vs. 2916,70 ± 2647,15 vs. 11910,08 ± 1200,00 ng/L; p_1=n.s., p_2<0,001; Tab.8; Abb. 8).

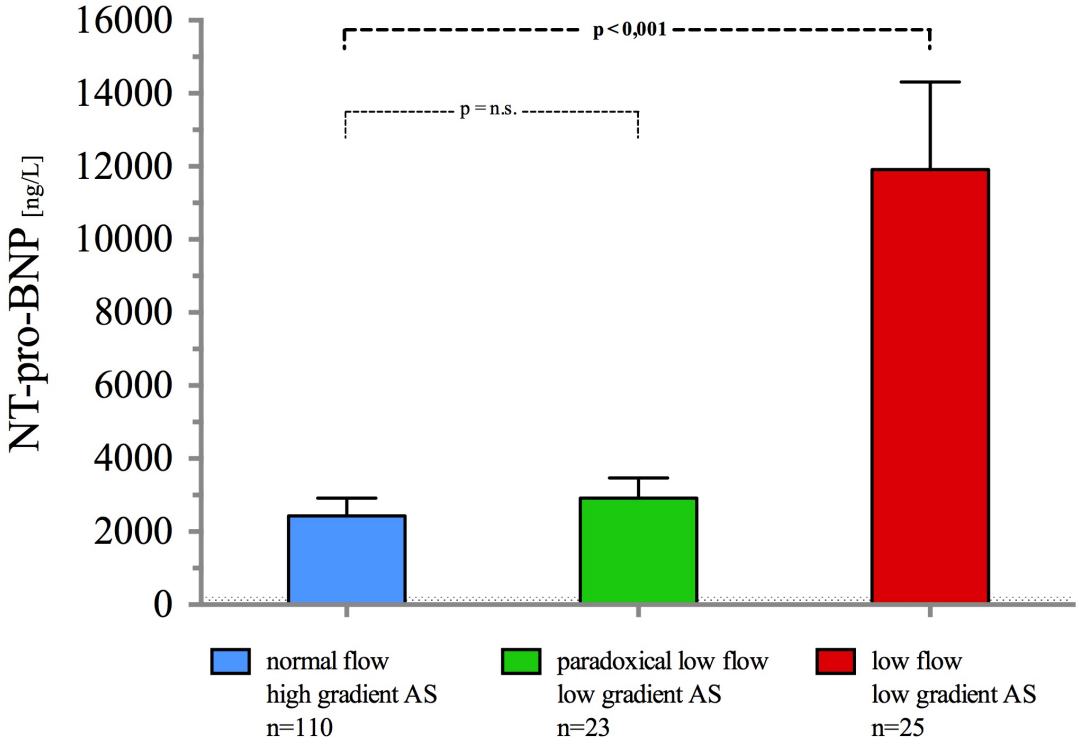

Abb. 8: Durchschnittliches initiales NT-pro-BNP in [ng/L] in den Subgruppen; Referenzbereich: < 125 ng/L (grauer Bereich).

3.6 Laborchemische Akut- und Verlaufs-Daten

Die laborchemischen Parameter wurden bei allen Patienten sowohl vor, als auch 48 Stunden, 10 Tage, 4 – 6 Wochen, 6 Monate und 12 Monate nach Implantation erhoben.

Die Nierenfunktion verbesserte sich im gesamten Patientenkollektiv. Durchschnittlich sank der Kreatinin-Wert nach 48 Stunden von 1,32 ± 1,03 mg/dL auf 1,17 ± 1,09 mg/dL (p<0,001) und die GFR stieg nach 48 Stunden und 10 Tagen signifikant an (NFHG: von 62,91 ± 21,43 auf 71,29 ± 21,52 ml/min; p<0.001, P-LFLG: von 54,03 ± 23,86 auf 63,34 ± 24,32 ml/min; p<0,001, LFLG: von 53,94 ± 21,55 auf 60,53 ± 23,66

ml/min; p=0,007). In der NFHG und P-LFLG sank die GFR im Verlauf nach 30 Tagen (NFHG: 66,27 ± 18,31 ml/min; p=n.s., P-LFLG: 58,61 ± 21,84 ml/min; p=n.s.), 6 Monaten (NFHG: 60,13 ± 2,11 ml/min; p=0.021, P-LFLG: 57,11 ± 21,58 ml/min; p=n.s.) und einem Jahr (NFHG: 61,00 ± 19,27 ml/min; p=0,035, P-LFLG: 49,01 ± 19,92 ml/min; p=0,64) wieder auf ihr ursprüngliches Level, wohingegen sie in der LFLG Gruppe tendenziell bei kleinen Fallzahlen auf einem höheren Level (30 Tage: 62,29 ± 5,91 ml/min; p=n.s., 6 Monate: 62,43 ± 8,24 ml/min; p=n.s., 1 Jahr: 62,78 ± 7,87 ml/min; p=n.s.) bestehen blieb (Tab.8; Abb. 9).

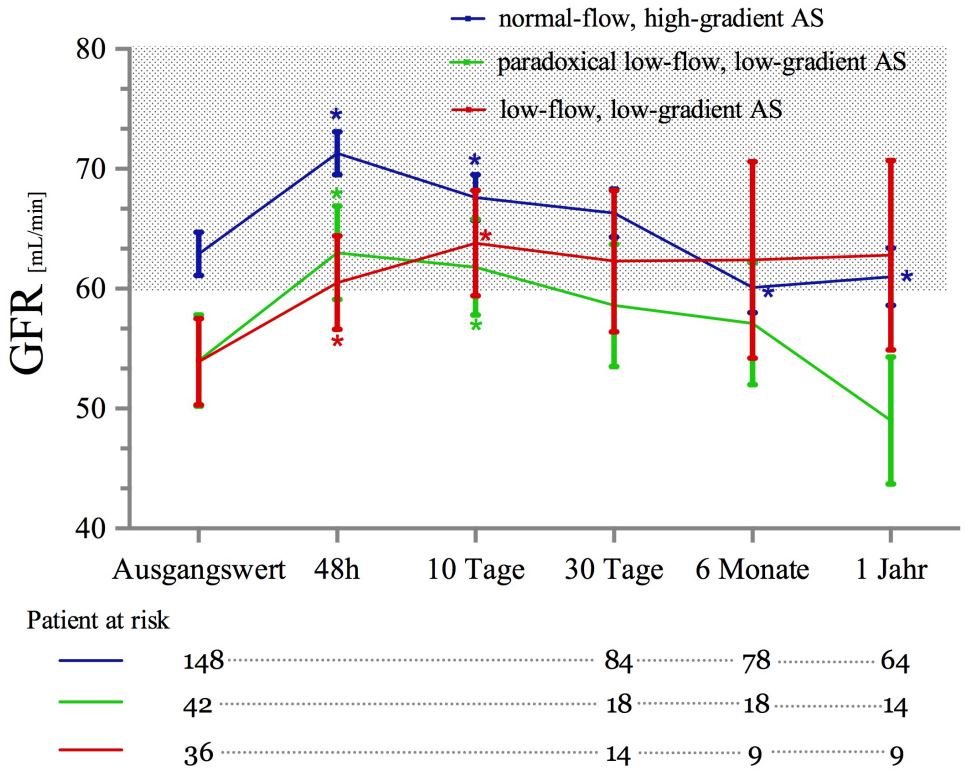

Abb. 9: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate in [mL/min] in den Subgruppen; Referenzbereich: > 60 mL/min (grauer Bereich).

Die Erythrozytenanzahl sank innerhalb von 48 Stunden von 4,09 ± 0,62 /pL auf 3,59 ± 0,54 /pL (p<0,001). Ferner zeigten die Analysen, dass der Hämoglobingehalt signifikant sank (NFHG: von 12,14 ± 1,88 auf 10,44 ± 1,53 g/dL; p<0,001, P-LFLG: von 12,07 ± 1,57 auf 10,52 ± 1,48 g/dL; p<0,001, LFLG: von 11,90 ± 2,65 auf 11,08 ± 1,20 g/dL; p=0,038) und sank weiterhin bis 10 Tage nach TAVI (NFHG: 10,23 ± 1,28 g/dL; p<0,001; P-LFLG: 10,48 ± 1,50 g/dL; p<0,001, LFLG: 10,31 ± 1,29 g/dL; p=0,001). Dabei normalisierte sich der Hämoglobingehalt nach 30 Tagen (NFHG: 11,99 ± 1,56 g/dL; p=0,037, P-LFLG: 12,66 ± 1,60 g/dL; p=n.s., LFLG: 11,67 ± 1,56 g/dL; p=n.s.) und blieb bis nach 6 Monaten (NFHG: 12,37 ± 1,55 g/dL; p=n.s., P-LFLG: 12,50 ± 1,08

g/dL; p=n.s., LFLG: 12,00 ± 0,89 g/dL; p=n.s.) und einem Jahr (NFHG: 12,57 ± 1,44 g/dL; p=n.s., P-LFLG: 12,76 ± 1,28 g/dL; p=0,038, LFLG: 11,86 ± 0,90 g/dL; p=n.s.) erhalten (Tab. 8; Abb. 10).

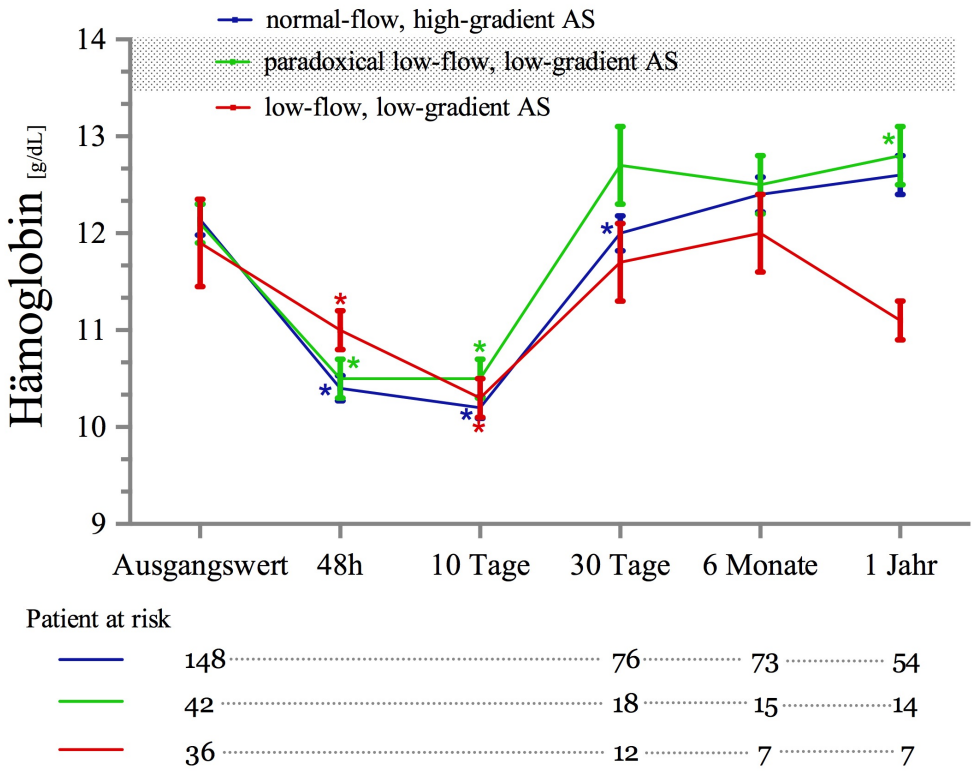

Abb. 10: Verlauf des Hämoglobingehalts im Blut in [g/dL] in den Subgruppen; Referenzbereich: 13,5 – 17,5 g/dL (grauer Bereich).

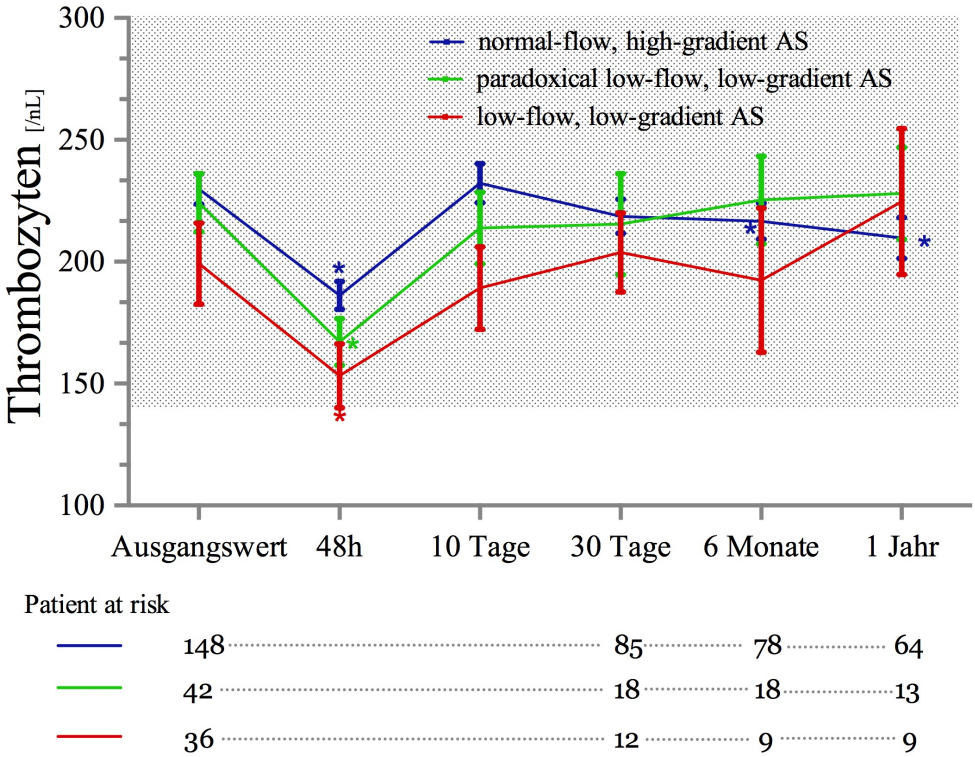

Abb. 11: Verlauf der Thrombozytenanzahl im Blut in [/nL] in den Subgruppen; Referenzbereich: 140 – 360/nL (grauer Bereich).

Auffällig war auch eine signifikante Erniedrigung der Thrombozytenanzahl innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Prozedur (NFHG: von 229,82 ± 74,78 auf 185,49 ± 69,04 /nL; p<0,001, P-LFLG: von 224,23 ± 75,15 auf 166,37 ± 60,05 /nL; p<0,001, LFLG: von 199,20 ± 98,18 auf 154,08 ± 76,77 /nL; p<0,001), die sich aber nach 10 Tagen wieder normalisierte (NFHG: 232,24 ± 96,65 /nL; p=n.s., P-LFLG: 213,78 ± 93,04 /nL; p=n.s., LFLG: 189,17 ± 100,15 /nL; p=n.s.). In der NFHG Gruppe sank die Thrombozytenanzahl gering, jedoch signifikant über 30 Tage (NFHG: 218,55 ± 64,37 /nL; p=0,087), 6 Monate (NFHG: 216,63 ± 65,47 /nL; p=0,015) und einem Jahr (NFHG: 209,73 ± 67,01 /nL; p=0,030) ab. In der LFLG und P-LFLG Gruppe dagegen blieb die Thrombozytenanzahl auf einem relativ konstantem Level (30 Tage: P-LFLG: 215,44 ± 87,87 /nL; p=n.s., LFLG: 203,75 ± 56,07 /nL; p=n.s., 6 Monaten: P-LFLG: 225,33 ± 76,27 /nL; p=n.s., LFLG: 192,43 ± 78,42 /nL; p=n.s., 1 Jahr: P-LFLG: 228,00 ± 68,20 /nL; p=n.s., LFLG: 224,67 ± 89,55 /nL; p=n.s.), (Tab. 8; Abb. 11).

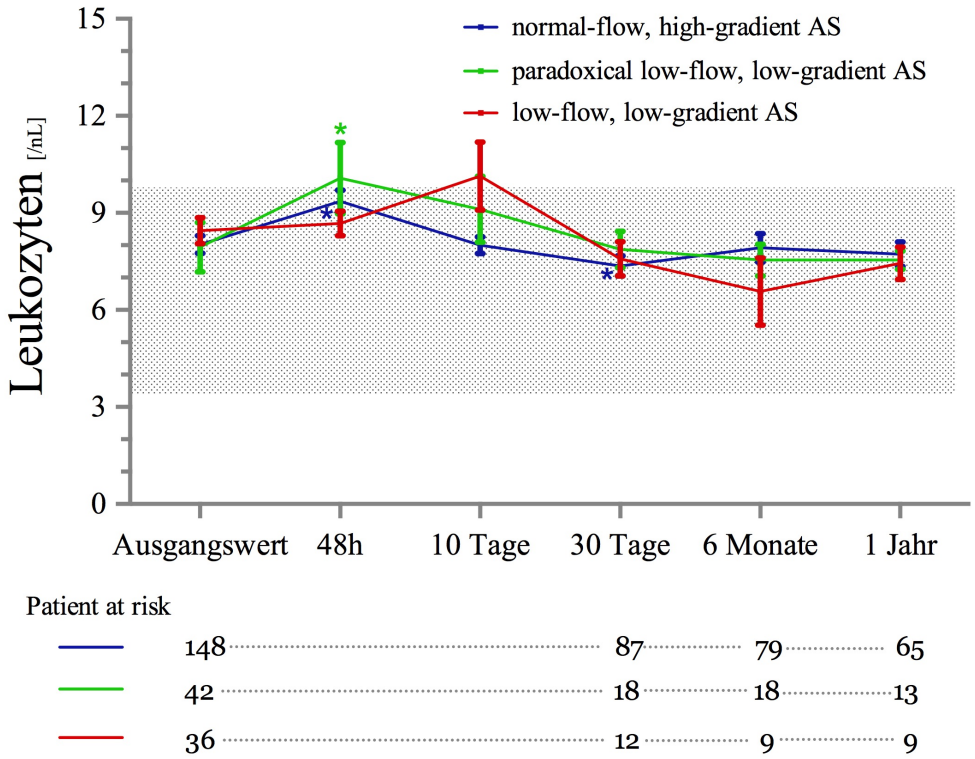

Abb. 12: Verlauf der Leukozytenanzahl im Blut in [/nL] in den Subgruppen; Referenzbereich: 3,5 – 9,8/nL (grauer Bereich).

Die NFHG und P-LFLG Gruppe zeigten bei einigen Parametern einen ähnlichen Verlauf. Die Leukozytenanzahl stieg in beiden Gruppen innerhalb von 48 Stunden an. Bei der NFHG Gruppe von 8.02 ± 3,36 auf 9,34 ± 4,07 /nL (p<0,001) und bei der P-LFLG Gruppe von 7,94 ± 4,80 auf 9,95 ± 6,88 /nL (p<0,001) und zeigte im Verlauf

nach 10 Tagen (NFHG: 8,00 ± 3,16 /nL; p=n.s., P-LFLG: 9,11 ± 6,43; p=n.s.), 30 Tagen (NFHG: 7,36 ± 2,87 /nL; p=0,005, P-LFLG: 7,87 ± 2,39; p=n.s.), 6 Monaten (NFHG: 7,92 ± 3,95 /nL; p=n.s. , P-LFLG: 7,54 ± 2,08; p=n.s.) und einem Jahr (NFHG: 7,72 ± 3,07 /nL; p=n.s. , P-LFLG: 7,54 ± 1,01; p=n.s.) eine Normalisierung des Leukozyten-Levels auf das Ausgangsniveau. Die Leukozytenanzahl bei der LFLG Gruppe veränderte sich dagegen während des gesamten Zeitraums nicht signifikant (Ausgangswert: 8,45 ± 2,39 auf 48 Stunden: 8,54 ± 2,34; p=n.s., 10 Tage: 10,14 ± 6,19; p=n.s., 30 Tage: 7,58 ± 1,83; p=n.s., 6 Monate: 6,57 ± 2,76; p=n.s., 1 Jahr: 7,44 ± 1,51; p=n.s.; Tab. 8; Abb. 12).

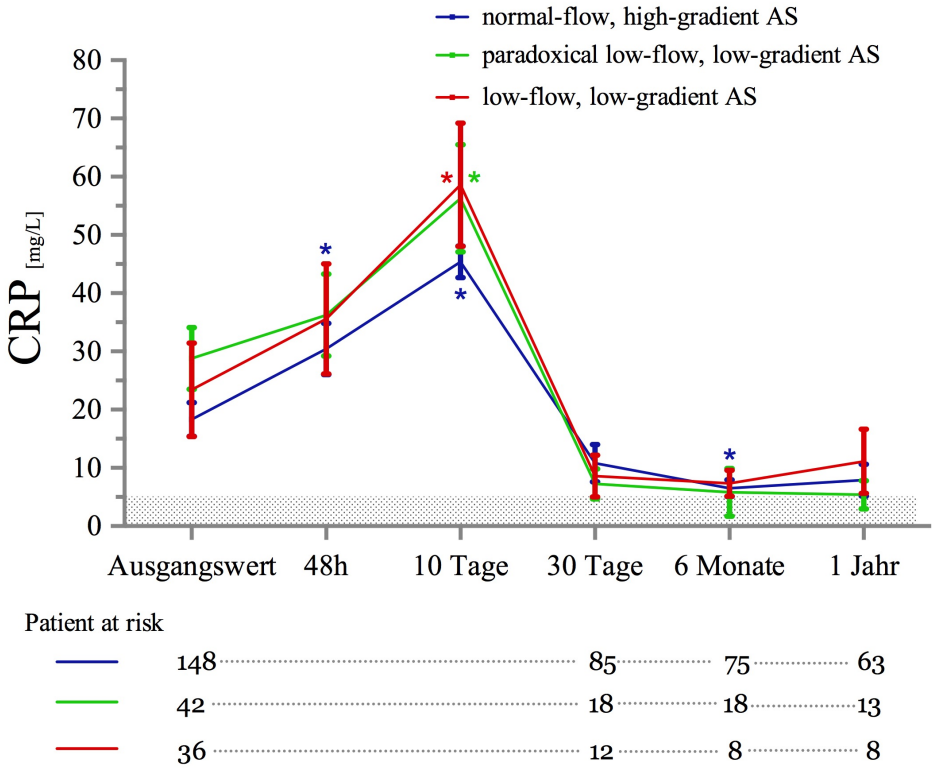

Abb. 13: Verlauf der C-reaktiven Proteins im Blut in [mg/L] in den Subgruppen; Referenzbereich: < 5,0 mg/L (grauer Bereich).

In allen drei Gruppen stieg das C-reaktive Protein innerhalb der ersten 10 Tage nach TAVI (NFHG: von 18,34 ± 35,42 mg/L auf 48h: 30,42 ± 53,58 mg/L; p=0,002, 10 Tage: 45,37 ± 32,89 mg/L; p<0,001, P-LFLG: von 24,14 ± 50,77 mg/L auf 48h: 34,85 ± 59,23 mg/L; p=0,083, 10 Tage: 58,61 ± 66,83 mg/L; p=0,002, LFLG: von 28,80 ± 31,36 mg/L auf 48h: 35,43 ± 41,20; p=0,097, 10 Tage: 56,29 ± 54,50 mg/L; p<0,001). Der CRP-Level sank jedoch nach 30 Tagen und blieb bis zu einem Jahr auf einem niedrigen Level im Vergleich zum Ausgangs-CRP-Wert, sowohl in der NFHG (30 Tage: 10,81 ± 29,57 mg/L; p=n.s., 6 Monate: 6,51 ± 12,44 mg/L; p=0,026, 1 Jahr: 7,90

± 21,61 mg/L; p=n.s.), als auch in der P-LFLG (30 Tage: 8,60 ± 15,61 mg/L; p=n.s., 6 Monate: 7,35 ± 9,47 mg/L; p=n.s., 1 Jahr: 11,12 ± 19,77 mg/L, p=n.s.) und LFLG-Gruppe (30 Tage: 8,60 ± 15,61 mg/L; p=n.s., 6 Monate: 5,80 ± 9,15 mg/L; p=n.s., 1 Jahr: 5,38 ± 6,84 mg/L, p=n.s.; Tab. 8; Abb. 13).

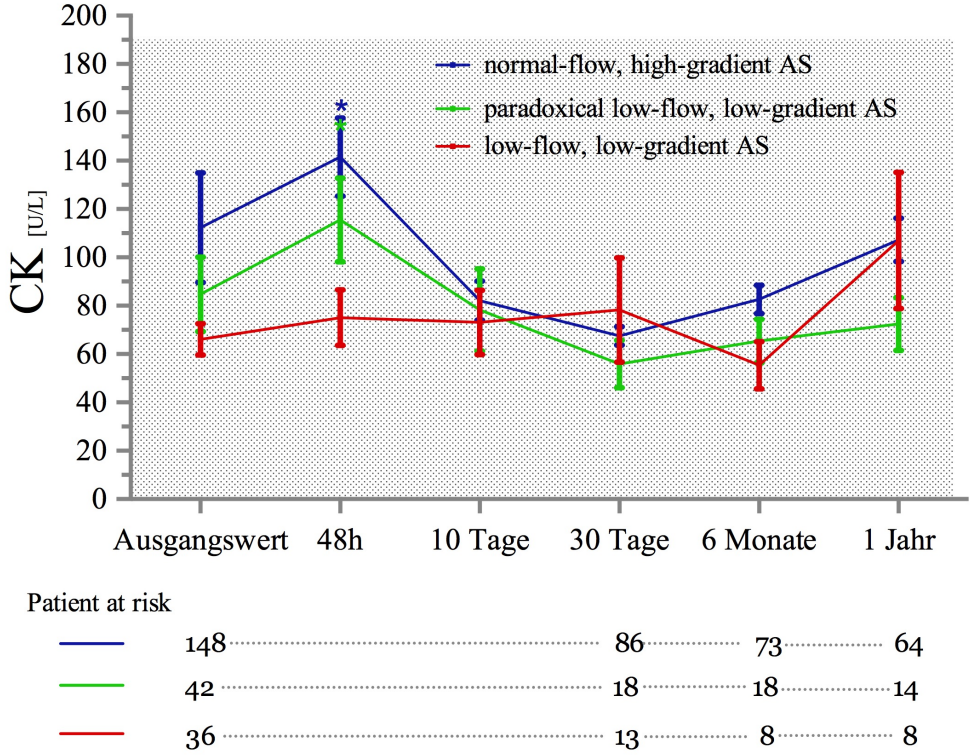

Abb. 14: Verlauf der CK im Blut in [U/L] in den Subgruppen; Referenzbereich: <190 U/L (grauer Bereich).

Die CK verhielt sich nach Implantation der Bioprothese ähnlich dem Leukozyten-Verlauf und zeigte in der NFHG (von 111,84 ± 271,14 U/L auf 48h: 140,97 ± 191,95 U/L; p=0,005) und P-LFLG Gruppe (von 83,05 ± 95,66 auf 115,20 ± 106,66 U/L; p=0,056) einen signifikanten Anstieg im Vergleich zur LFLG Gruppe (von 66,11 ± 38,84 U/L auf 75,08 ± 68,78 U/L; p=n.s.). Der CK-Level normalisierte sich jedoch innerhalb von 10 Tagen (NFHG: 82,10 ± 96,83 U/L; p=n.s., P-LFLG: 78,26 ± 106,26 mg/L; p=n.s., LFLG: 73,11 ± 78,75 mg/L; p=n.s.) in allen drei Gruppen und hielt bis zu einem Jahr an (NFHG: 30 Tage: 67,48 ± 35,38 mg/L; p=n.s., 6 Monate: 82,64 ± 50,14 mg/L; p=n.s., 1 Jahr: 107,22 ± 71,85 mg/L; p=n.s., P-LFLG: 30 Tage: 55,89 ± 41,58 mg/L; p=n.s., 6 Monate: 65,39 ± 38,18 mg/L; p=n.s., 1 Jahr: 72,43 ± 40,69 mg/L; p=n.s., LFLG: 30 Tage: 78,24 ± 77,93 mg/L; p=n.s., 6 Monate: 55,38 ± 27,67 mg/L; p=n.s., 1 Jahr: 107,00 ± 79,68 mg/L, p=n.s.; Tab. 8; Abb. 14).

Der Verlauf des NT-pro-BNP gestaltete sich sehr interessant. Während sich innerhalb von 48 Stunden keine signifikante Veränderung des Biomarkers zeigte (NFHG: von 2427,72 ± 5102,92 auf 2206,80 ng/L; p=n.s., P-LFLG: von 2916,70 ± 2647,15 auf 3139,86 ± 4678,91 ng/L; p=n.s., LFLG: von 11910,08 ± 12000,00 auf 9599,81 ± 13822,39 ng/L; p=n.s.), kam es innerhalb des stationären Aufenthalts zu einem Anstieg (NFHG: 3320,27 ± 4152,11 ng/L; p=0,088, P-LFLG: 7157,89 ± 8790,17 ng/L; p=0,043, LFLG: 16533,52 ± 20553,71 ng/L; p=n.s.), der zum Ende des stationären Aufenthalts nach 10 Tagen wieder sank (NFHG: 2489,25 ± 2722,86 ng/L; p=n.s., P-LFLG: 4502,32 ± 5787,06 ng/L; p=n.s., LFLG: 11175,09 ± 17171,59 ng/L; p=n.s.). Nach 30 Tagen zeigte sich in den NFHG (1292,13 ± 1482,22 ng/L; p=0,030), der P-LFLG (5094,27 ± 8103,25 ng/L; p=n.s.) und LFLG Gruppe (5734,70 ± 5056,05 ng/L; p=n.s.) eine Rückkehr zum Ausgangsniveau des NT-pro-BNP und sank nach 6 Monaten (NFHG: 877,02 ± 925,33 ng/L; p=0,003, P-LFLG: 1636,36 ± 1387,86 ng/L; p=n.s., LFLG: 3770,25 ± 5417,23 ng/L; p=n.s.) und einem Jahr (NFHG: 720,27 ± 707,56 ng/L; p=0,003, P-LFLG: 1924,56 ± 1828,41 ng/L; p=n.s., LFLG: 2145,43 ± 2577,51 ng/L; p=0,015) noch weiter ab, wobei die LFLG das Level der anderen beiden Gruppen erreichte (Tab. 8; Abb. 15).

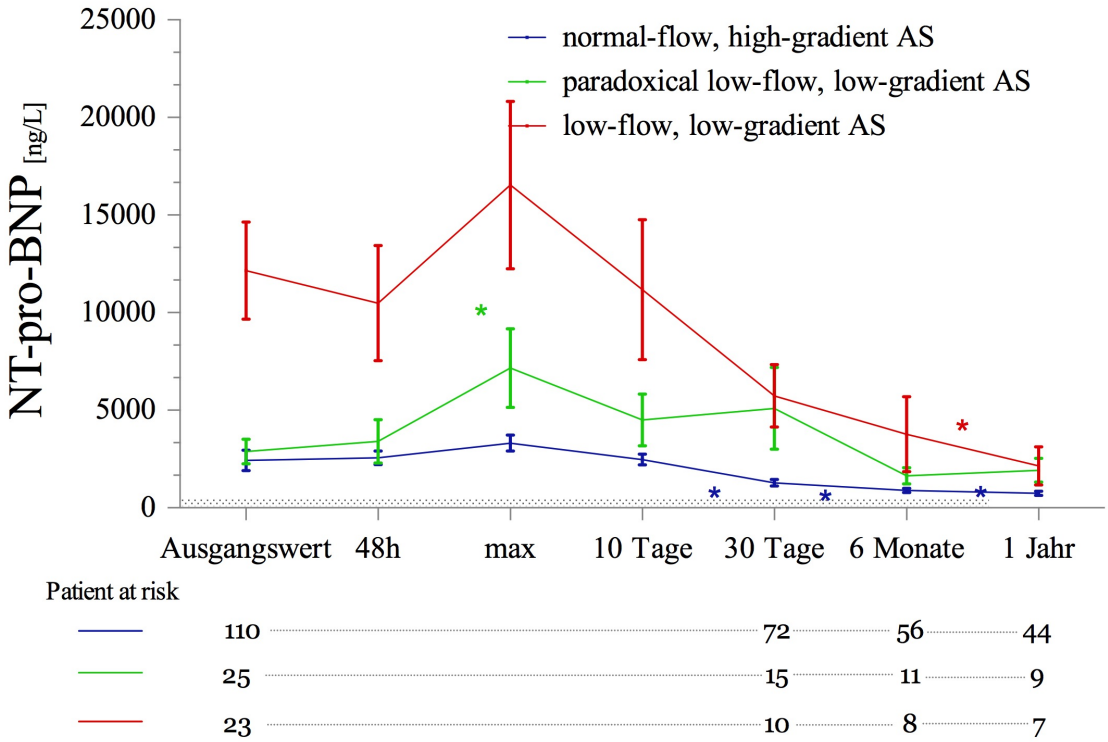

Abb. 15: Verlauf des NT-pro-BNP im Blut in [ng/L] in den Subgruppen; Referenzbereich: < 125 ng/L (grauer Bereich).

3.7 Invasive hämodynamische Ausgangs-Daten

Die hämodynamischen Daten zeigten deutliche Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die KÖF war rechnerisch nach Gorlin bei der NFHG Gruppe kleiner als in der LFLG und P-LFLG Gruppe (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 0,69 ± 0,19 vs. 0,75 ± 0,17 vs. 0,77 ± 0,19 cm^2; p_1=n.s., p_2=0,049). Entsprechend der Einteilung war der mittlere Gradient (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 52,94 ± 12,04 vs. 26,19 ± 7,74 vs. 26,26 ± 8,52 mmHg; p_1<0,001, p_2<0,001) und der LV-ESP (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 177,66 ± 24,88 vs. 138,26 ± 30,70 vs. 123,33 ± 18,58 mmHg; p_1<0,001, p_2<0,001; Abb. 16) signifikant höher.

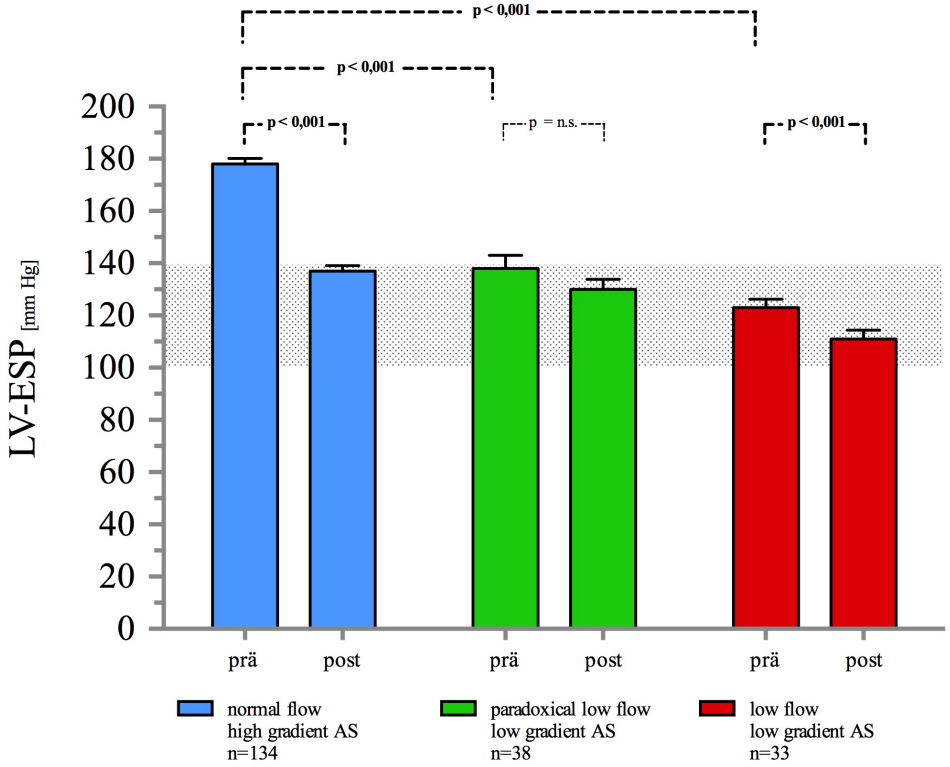

Abb. 16: Invasiv gemessener durchschnittlicher linksventrikulärer Druck in [mmHg] in den Subgruppen vor und nach TAVI; Referenzbereich: 100 – 140 mmHg (grauer Bereich).

Der AO-sys zeigte sich am niedrigsten in der LFLG Gruppe (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 118,28 ± 23,01 vs. 111,62 ± 25,85 vs. 98,42 ± 20,87 mmHg; p_1=n.s., p_2<0,001; Tab. 9). Der PAP-sys zeigte sowohl bei der P-LFLG Gruppe, aber insbesondere bei den LFLG Patienten stark erhöhte Werte im Vergleich zu Patienten der NFHG Gruppe (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 40,81 ± 15,08 vs. 42,73 ± 18,00 vs. 51,03 ± 13,08 mmHg; p_1=n.s., p_2=0,003). Das Gleiche gilt für den PCWP (NFHG vs. P-LFLG vs.

LFLG: 16,92 ± 6,60 vs. 18,62 ± 8,31 vs. 23,74 ± 11,82 mmHg; p_1=n.s., p_2<0,001) und den Druck im RA (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 9,11 ± 4,91 vs. 10,65 ± 5,86 vs. 15,33 ± 7,96 mmHg; p_1=n.s., p_2=0,002; Tab. 8).

Der SVI und CI war bei Patienten der LFLG und P-LFLG Gruppe entsprechend signifikant niedriger als in der NFHG Gruppe (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG; SVI: 42,92 ± 11,62 vs. 27,28 ± 4,78 vs. 30,29 ± 9,94 ml/m^2; p_1<0,001, p_2<0,001; CI: 2,51 ± 0,64 vs. 1,87 ± 0,37 vs. 1,91 ± 0,48 L/min/m^2; p_1<0,001, p_2<0,001; Tab. 9).

Bei den berechneten Parametern war insbesondere auffällig, dass sowohl P-LFLG als auch LFLG Patienten einen signifikant niedrigeren und somit reduzierteren linksventrikulären Arbeitsindex (LCWI: NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 2,59 ± 0,88 vs. 1,89 ± 0,65 vs. 1,80 ± 0,69 kg*m/m^2; p_1<0,001, p_2<0,001), als auch linksventrikulären Schlagarbeitsindex (LVSWI: NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 34,08 ± 12,80 vs. 20,36 ± 6,93 vs. 19,37 ± 10,86 g*m/m^2; p_1<0,001, p_2<0,001) im Vergleich zu Patienten der NFHG Gruppe aufwiesen (Tab. 9; Abb. 17).

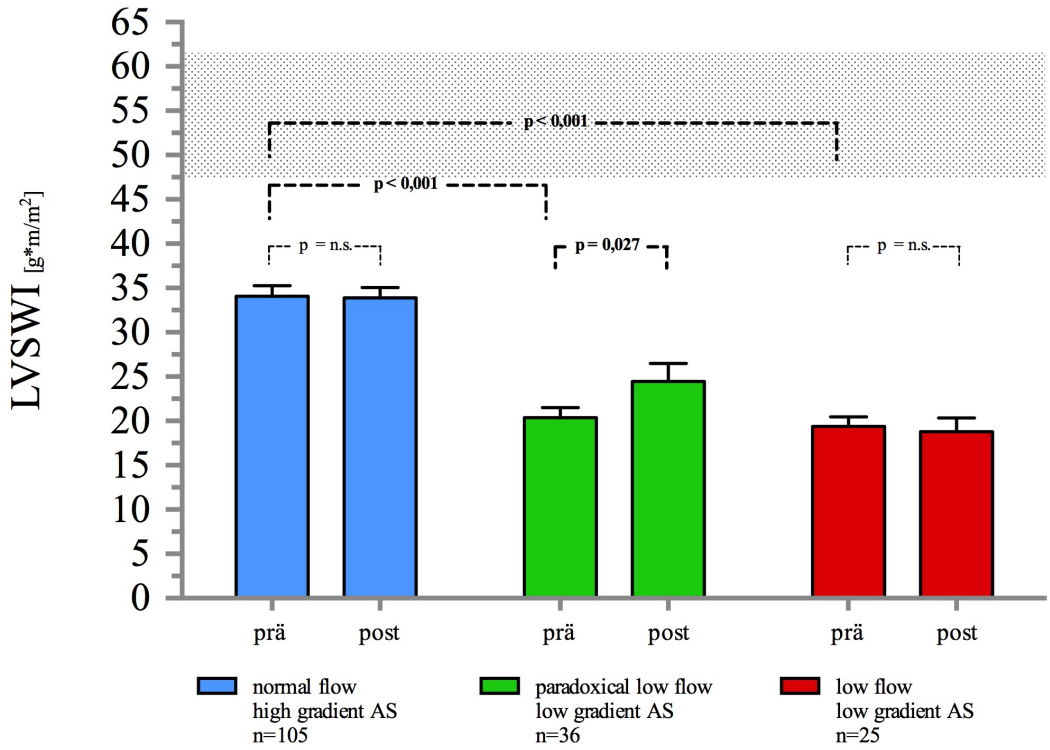

Abb. 17: Durchschnittlicher linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (LVSWI) in [g*m/m^2] in den Subgruppen vor und nach TAVI; Referenzbereich 50 – 62 g*m/m^2 (grauer Bereich).

Des Weiteren zeigte die P-LFLG Gruppe eine geringere systemische arterielle Compliance (d.h. höhere Gefäßsteifigkeit) (SAC: NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 0,73 ±

0,27 vs. 0,51 ± 0,15 vs. 0,70 ± 0,34 ml/m^2/mmHg; p_1<0,001, p_2=n.s.; Abb. 18), einen signifikant erhöhten system-vaskulären Gefäßwiderstands Index (SVRI: NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 2134,33 ± 550,42 vs. 2698,02 ± 671,79 vs. 2323,24 ± 769,14 dynes-sec/cm^{-5}/m^2; p_1=0,004, p_2=n.s.; Abb. 19) einhergehend mit einer signifikant erhöhten valvulo-arteriellen Impedanz und somit höheren Nachlast (Zva: NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 4,19 ± 1,21 vs. 5,18 ± 1,20 vs. 4,52 ± 1,53 g*m/m^2; p_1<0,001, p_2=n.s.; Abb. 20) und einem geringeren rechtsventrikulären Schlagarbeitsindex (RVSWI: NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 8,90 ± 5,09 vs. 5,66 ± 2,05 vs. 7,40 ± 2,68 g*m/m^2; p_1=0,019, p_2=n.s.) im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (Tab. 9).

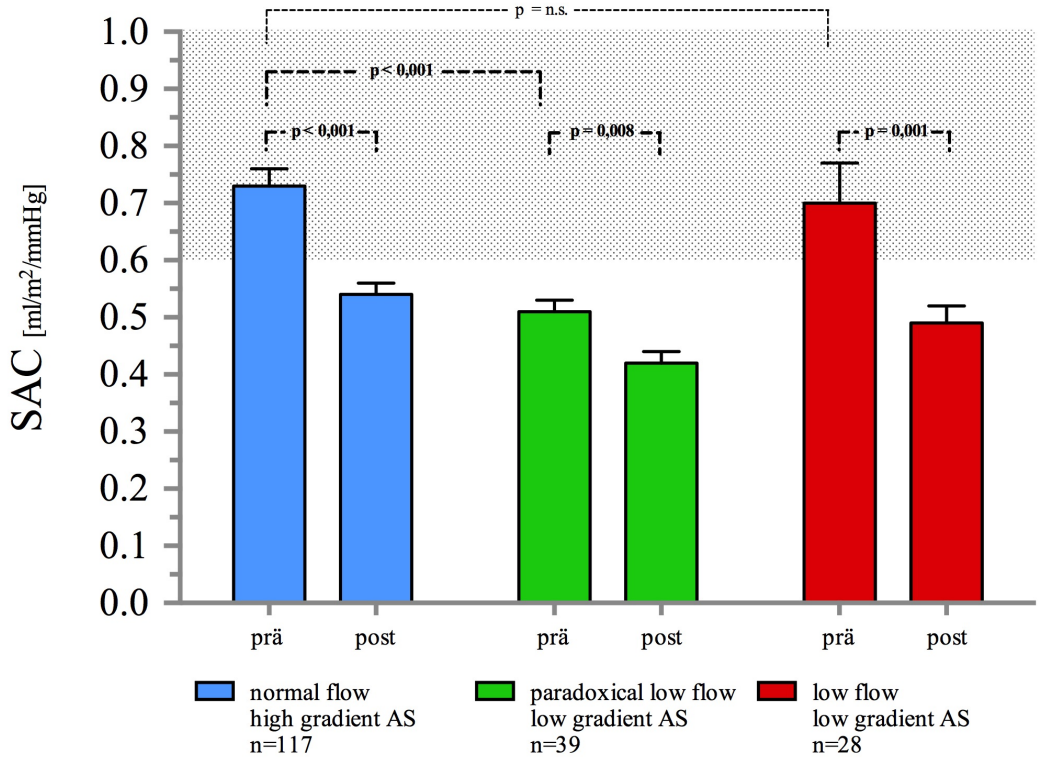

Abb. 18: Durchschnittliche systemische arterielle Compliance (SAC) in [ml/m^2/mmHg] in den Subgruppen vor und nach TAVI; Referenzbereich: ≥ 0,6 ml/m^2/mmHg (grauer Bereich).

Die LFLG Gruppe zeigte dagegen einen stark erhöhten pulmonal-vaskulären Gefäßwiderstands Index (PVRI) im Vergleich zur NFHG Gruppe (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 274,00 ± 238,94 vs. 368,49 ± 362,49 vs. 430,97 ± 536,80 dynes-sec/cm^{-5}/m^2; p_1=n.s., p_2=0,048; Tab. 9).

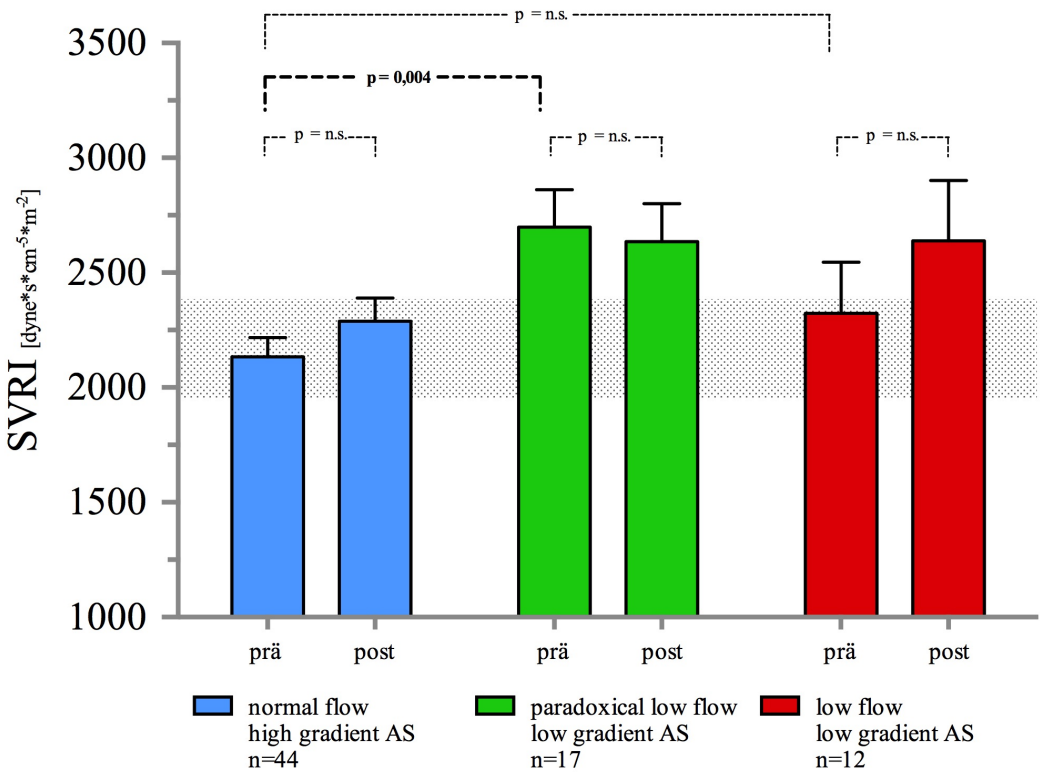

Abb. 19: Durchschnittlicher system-vaskulärer Gefäßwiderstand (SVRI) in [dyne*s*cm^{-5}*m^{-2}] in den Subgruppen vor und nach TAVI; Referenzbereich: 1970 – 2390 dynes-sec/cm^{-5}/m^{2} (grauer Bereich).

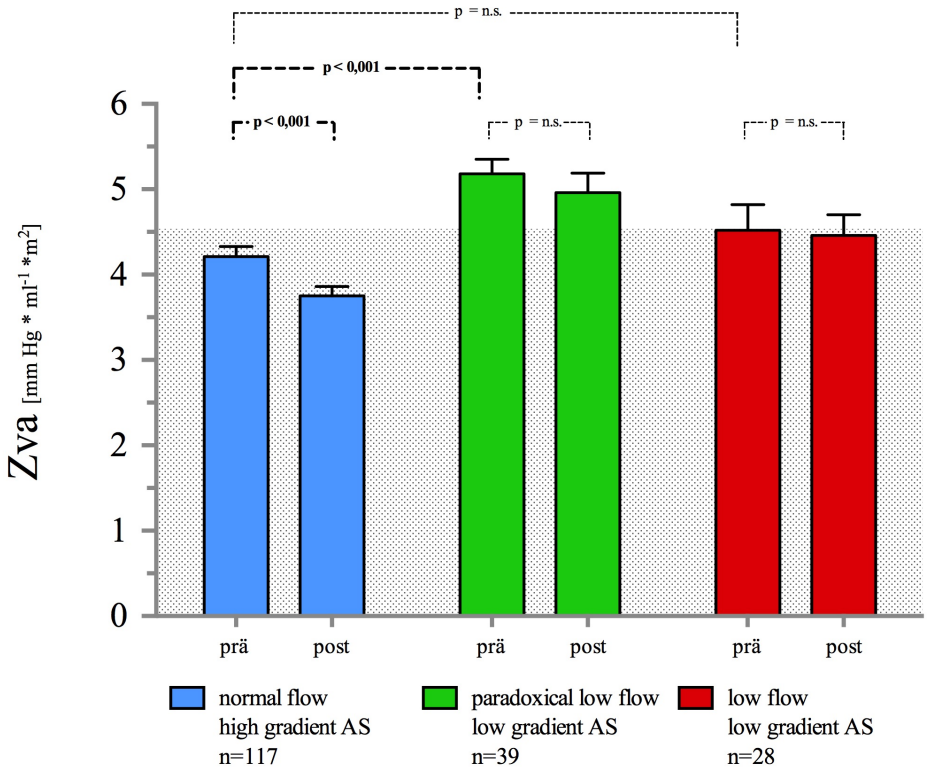

Abb. 20: Durchschnittliche valvulo-arterielle Impedanz, Nachlast (Zva) in [mmHg * ml^{-1} *m^{2}] in den Subgruppen vor und nach TAVI; Referenzbereich: ≤ 4,5 mmHg * ml^{-1} * m^{2} (grauer Bereich).

3.8 Invasive hämodynamische Akut-Daten

Bei alle Patienten stieg die KÖF nach TAVI durchschnittlich von 0,72 ± 0,19 cm^2 auf 1,87 ± 0,33 cm^2 (p<0,001) an und der mittlere Druckgradient sank signifikant (NFHG: von 52,94 ± 12,04 mmHg auf 11,05 ± 8,14 mmHg; p<0,001, P-LFLG: von 26,19 ± 7,74 mmHg auf 8,87 ± 4,90 mmHg; p<0,001, LFLG: von 26,26 ± 8,52 auf 7,48 ± 4,45 mmHg; p<0,001; Tab. 9; Abb. 21, 22, 23). Des Weiteren stieg der AO-sys von durchschnittlich 113,86 ± 24,23 mmHg auf 127,44 ± 25,13 mmHg (p<0,001) an und die errechnete systemische arterielle Compliance (SAC; Referenzbereich ≥ 0,60 $ml/m^2/mmHg$) verringerte sich signifikant von 0,68 ± 0,29 auf 0,51 ± 0,19 $ml/m^2/mmHg$ (p<0,001; Tab. 9). Dieser Effekt ist im wesentlichen durch eine Zunahme des pulse pressure (PP: von 60,34 ± 11,81 mmHg auf 74,91 ± 14,45 mmHg) zu erklären, bei nur geringer Veränderung des SVI (von 37,63 ± 12,40 auf 36,52 ± 11,82).

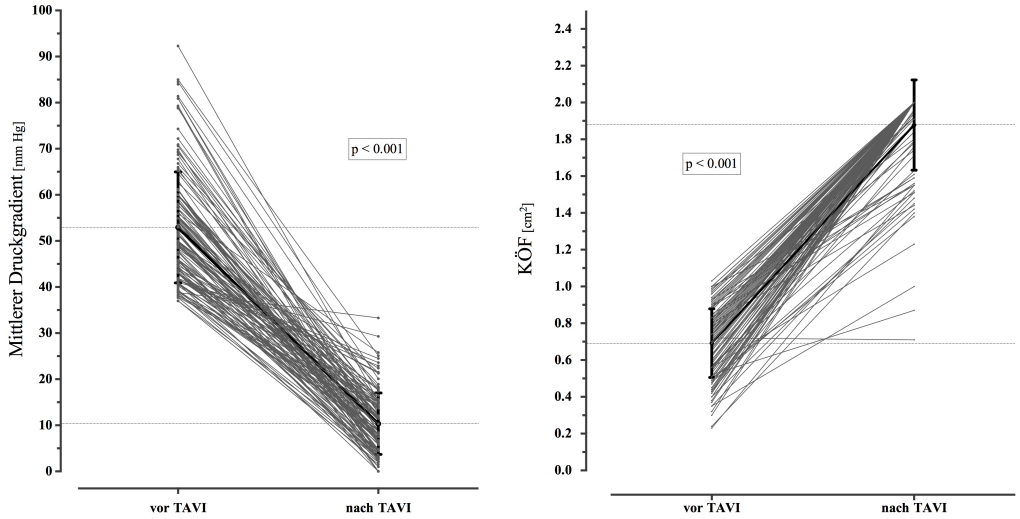

Abb. 21: Änderung des invasiven mittleren transvalvulären Druckgradienten in [mmHg] und der Klappenöffnungsfläche in [cm^2] vor und nach TAVI in der NFHG Gruppe.

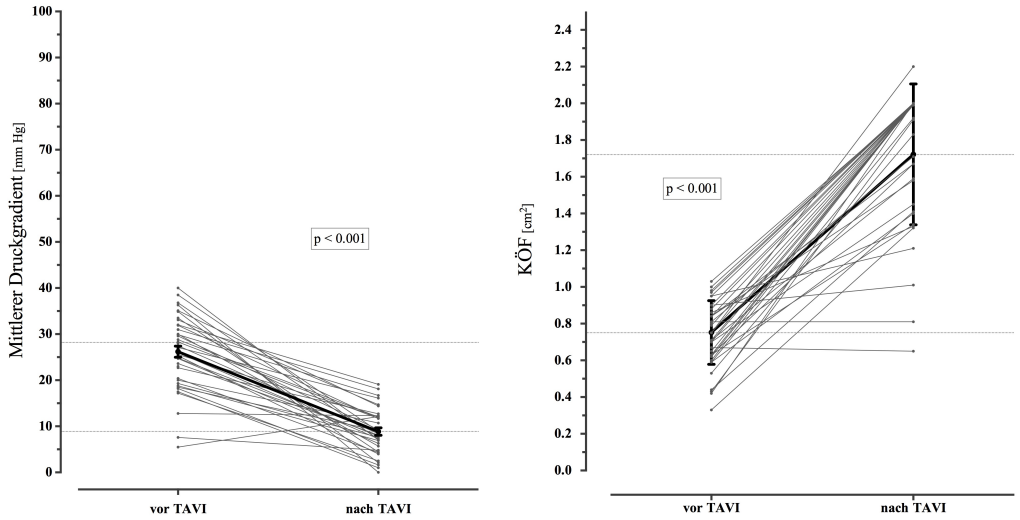

Abb. 22: Änderung des invasiven mittleren transvalvulären Druckgradienten in [mmHg] und der Klappenöffnungsfläche in [cm^2] vor und nach TAVI in der P-LFLG Gruppe.

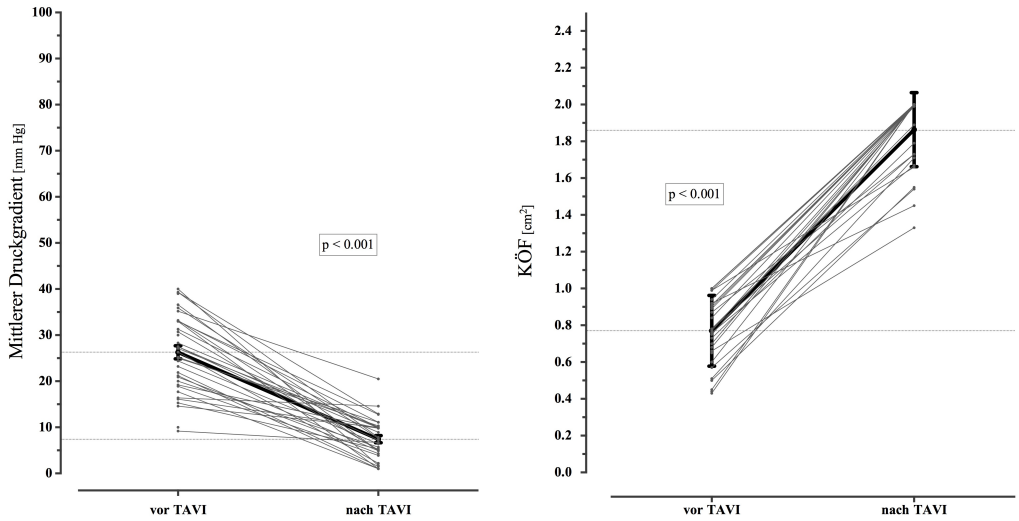

Abb. 23: Änderung des invasiven mittleren transvalvulären Druckgradienten in [mmHg] und der Klappenöffnungsfläche in [cm^2] vor und nach TAVI in der LFLG Gruppe.

Auffällig im Vergleich zur P-LFLG Gruppe war eine signifikante Senkung des LV-ESP in der NFHG (von 177,66 ± 24,88 auf 136,73 ± 25,04 mmHg; p<0,001) und LFLG Gruppe (von 123,33 ± 18,58 auf 110,67 ± 19,71 mmHg; p<0,001) und eine signifikante Abnahme des SVI (NFHG: von 42,92 ± 11,62 auf 40,83 ± 11,03 ml/m^2; p=0,037, LFLG: von 30,28 ± 9,94 auf 28,14 ± 6,93 ml/m^2; p=0,060) einhergehend mit einem Anstieg der HF (NFHG: von 60,73 ± 13,71 auf 65,49 ± 11,80 /min; p<0,001, LFLG: von 67,71 ± 18,81 auf 74,12 ± 20,74 /min; p=0,044). Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Anstieg des LV-EDP in der NFHG (von 16,12 ± 6,20 auf 18,65 ± 7,82 mmHg; p<0,001) als auch der P-LFLG (von 14,21 ± 6,37 auf 17,35 ± 6,75 mmHg; p=0,005) und eine Verbesserung des linksventrikulären Arbeitsindex (LCWI) bei jedoch weiterhin pathologischen Werten (NFHG: von 2,59 ± 0,88 auf 2,78 ± 0,89 kg*m/m^2; p=0,037, P-LFLG: von 1,89 ± 0,65 auf 2,15 ± 0,78 kg*m/m^2; p=0,004).

Bei den berechneten Parametern ist ein besonderes Augenmerk auf die valvulo-arterielle Impedanz bzw. Nachlast zu legen (Zva: Referenzbereich ≤ 4,5 mmHg/ml/m^2), die sich nur bei der NFHG Gruppe signifikant verringerte, d.h. verbesserte (von 4,19 ± 1,21 auf 3,76 ± 1,11 ; p<0,001; Tab. 9). Im Vergleich dazu zeigten sich bei der P-LFLG weiterhin pathologische Werte (von 5,18 ± 1,20 auf 4,96 ± 1,37 ; p=n.s.) und bei den LFLG-Patienten Werte im oberen Referenzbereich (von 4,52 ± 1,53 auf 4,46 ± 1,24 ; p=n.s.).

In der P-LFLG Gruppe verbesserte sich des Weiteren sowohl der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex (LVSWI: Referenzbereich 50 – 62 g*m/m^2) signifikant von 20,36 ± 6,93 auf 24,46 ± 12,29 g*m/m^2 (p=0,022; Tab. 9; Abb. 17) im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (NFHG: von 34,08 ± 12,80 auf 33,90 ± 11,90 g*m/m^2; p=n.s., LFLG:

von 19,37 ± 10,86 auf 18,80 ± 7,77 g*m/m^2; p=n.s.) als auch der rechtsventrikuläre Arbeitsindex (RCWI: Referenzbereich 0,5 – 0,7 kg*m/m^2) (NFHG: von 0,82 ± 0,33 auf 0,89 ± 0,40 kg*m/m^2; p=n.s., P-LFLG: von 0,68 ± 0,30 auf 0,74 ± 0,31 kg*m/m^2; p=0,022, LFLG: von 0,87 ± 0,30 auf 0,90 ± 0,31 kg*m/m^2; p=n.s.; Tab. 9). Jedoch lagen diese Werte bei allen drei Gruppen weiterhin im pathologischen Bereich.

3.9 Korrelationen zwischen den gesammelten Daten

In den Analysen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der KÖF und dem mittleren Druckgradienten (r=-0,42; p<0,0001; Abb. 24). Dabei hatten ca. 47% eine hochgradige „high-gradient“ AS, 43% eine hochgradige „low-gradient“ AS und ca. 10% würden gemäß den Leitlinien als mittelgradige AS eingestuft werden, obgleich planimetrische Messungen im TEE eine KÖF ≤ 1,0 cm^2 nahelegten.

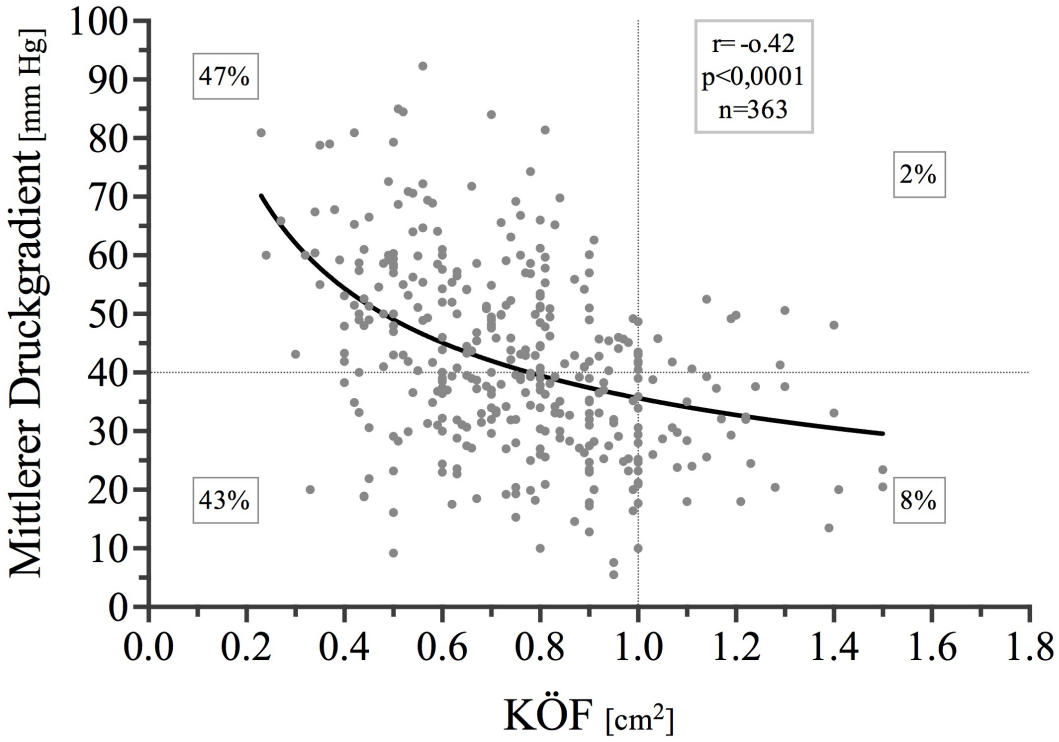

Abb. 24: Korrelation zwischen dem invasiven mittleren transvalvulären Gradienten in [mmHg] und der Klappenöffnungsfläche in [cm^2] nach Gorlin vor TAVI.

Des Weiteren zeigte der SVI eine positive Korrelation mit der KÖF (r=0,30; p<0,0001; Abb. 25), d.h. je größer die KÖF war, desto mehr Schlagvolumen konnte aus dem Ventrikel ausgeworfen werden. Legt man lediglich den SVI zugrunde, so hatten 50% der Patienten eine hochgradige „normal-flow“ AS, 40% eine hochgradige „low-flow“

und die restlichen 9% eine mittelgradige „normal-flow“ und 1% eine mittelgradige „low-flow“ AS.

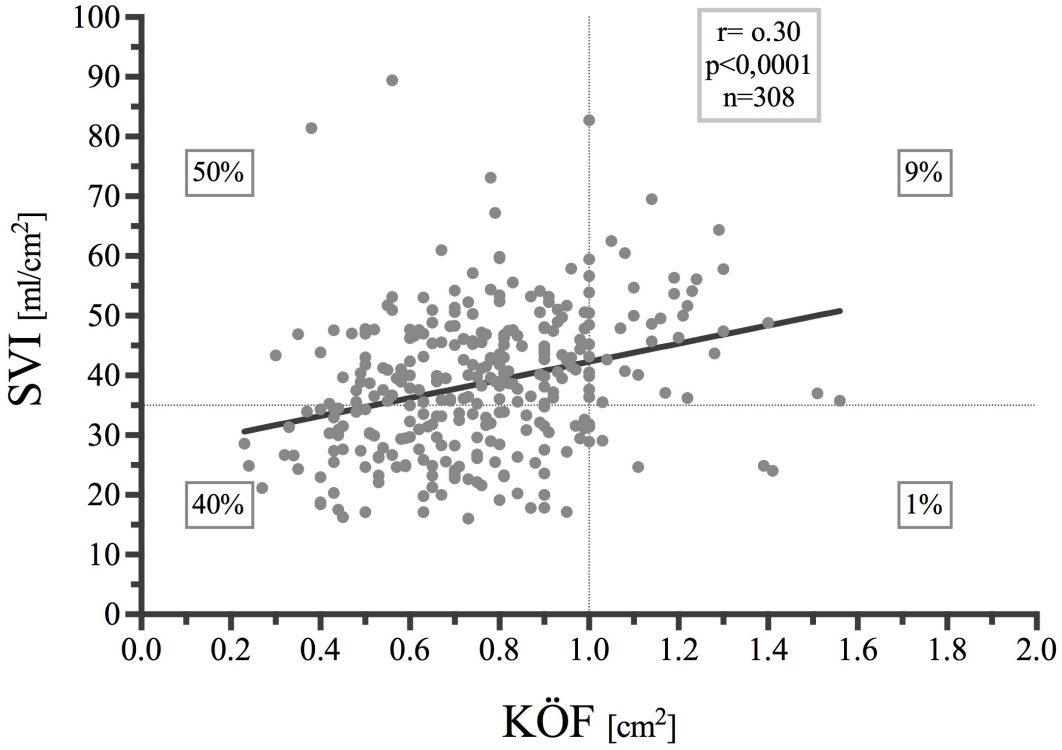

Abb. 25: Korrelation zwischen dem Schlagvolumen-Index in [ml/m^2] und der Klappenöffnungsfläche in [cm^2] nach Gorlin vor TAVI.

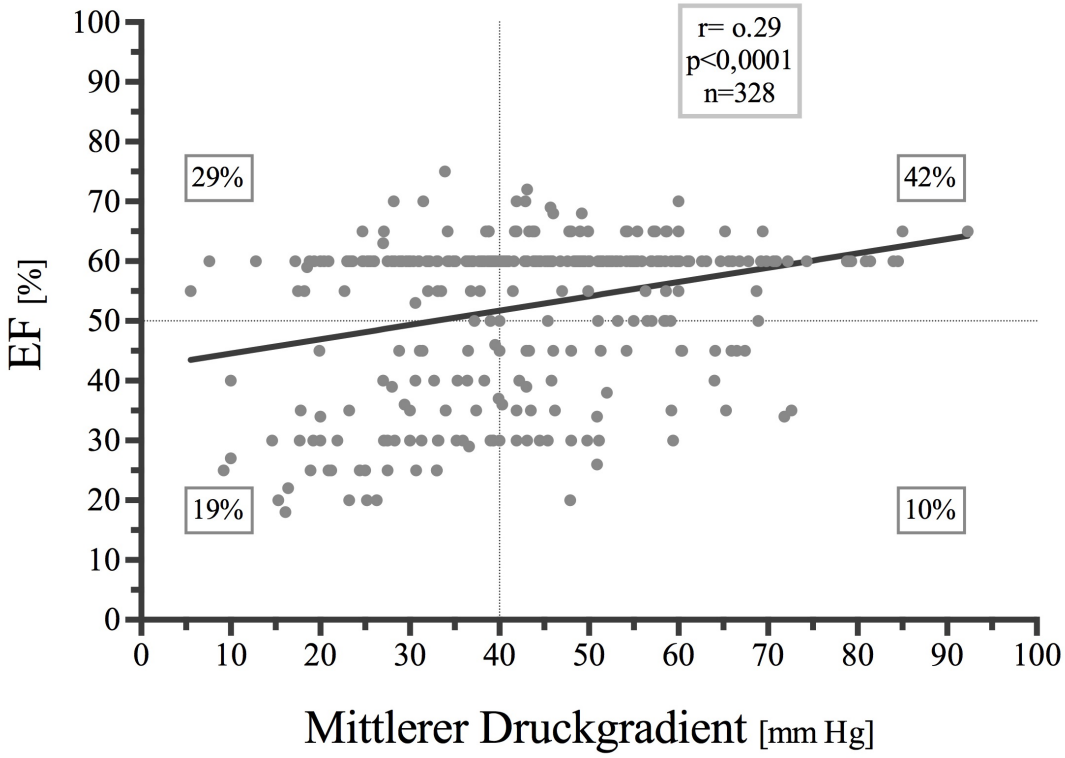

Abb. 26: Korrelation zwischen der Ejektionsfraktion in [%] und dem invasiven mittleren transvalvulären Druckgradienten in [mmHg] vor TAVI.

Betrachtete man nur die Patienten mit einer hochgradigen AS (KÖF ≤ 1,0 cm^2, unabhängig von dem ΔPmean), findet sich eine positive Korrelation zwischen LV-EF und mittlerem Druckgradienten (Je höher die LV-EF, desto größer der mittlere Druckgradient) (r=0,29; p<0,0001; Abb. 26).

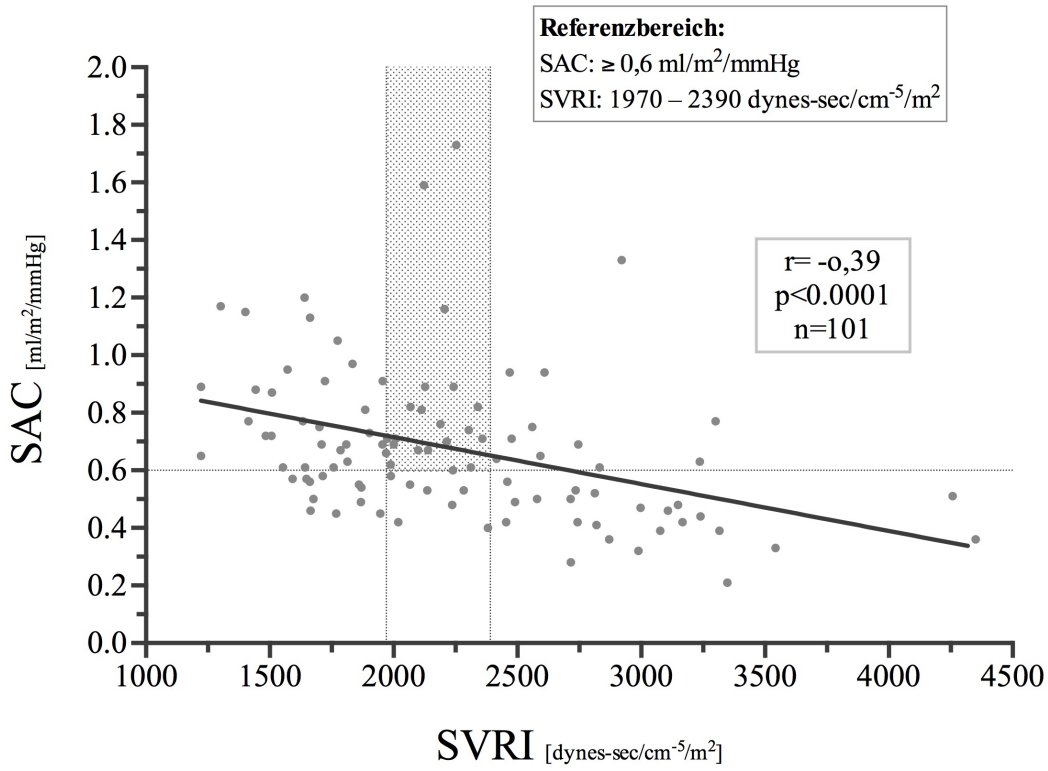

Abb. 27: Korrelation zwischen der systemischen arteriellen Compliance (SAC) in [ml/m^2/mmHg] und dem system-vaskulären Gefäßwiderstands-Index (SVRI) in [dynes-sec/cm^{-5}/m^2] vor TAVI; Referenzbereich: grau.

Diese Patienten mit einer KÖF ≤ 1,0 cm^2 zeigten auch einen negativen Korrelationszusammenhang zwischen dem system-vaskulären Gefäßwiderstands-Index (SVRI) und der systemisch arteriellen Compliance (SAC) (r=-0,39; p<0,0001; Abb. 27), d.h. je höher der Gefäßwiderstand (SVRI), desto geringer die Compliance (SAC) und je eingeschränkter die Compliance (SAC), desto größer die Nachlast (valvulo-arterielle Impedanz Zva), (r=-0,69; p<0,0001; Abb. 28). Weitere Analysen zeigten, dass eine höhere Nachlast (Zva) den linksventrikulären Schlagarbeitsindex (LVSWI) unmittelbar verringerte (r=-0,38; p<0,0001; Abb. 29), was für eine eingeschränkte Kontraktilität spricht. Diese eingeschränkte Kontraktilität bzw. hohe Belastung für den linken Ventrikel machte sich in erhöhten NT-pro-BNP-Spiegeln bemerkbar. Dies ist aus der Abb. 30 zu entnehmen (r=-0,30; p=0,0001; Abb. 30).

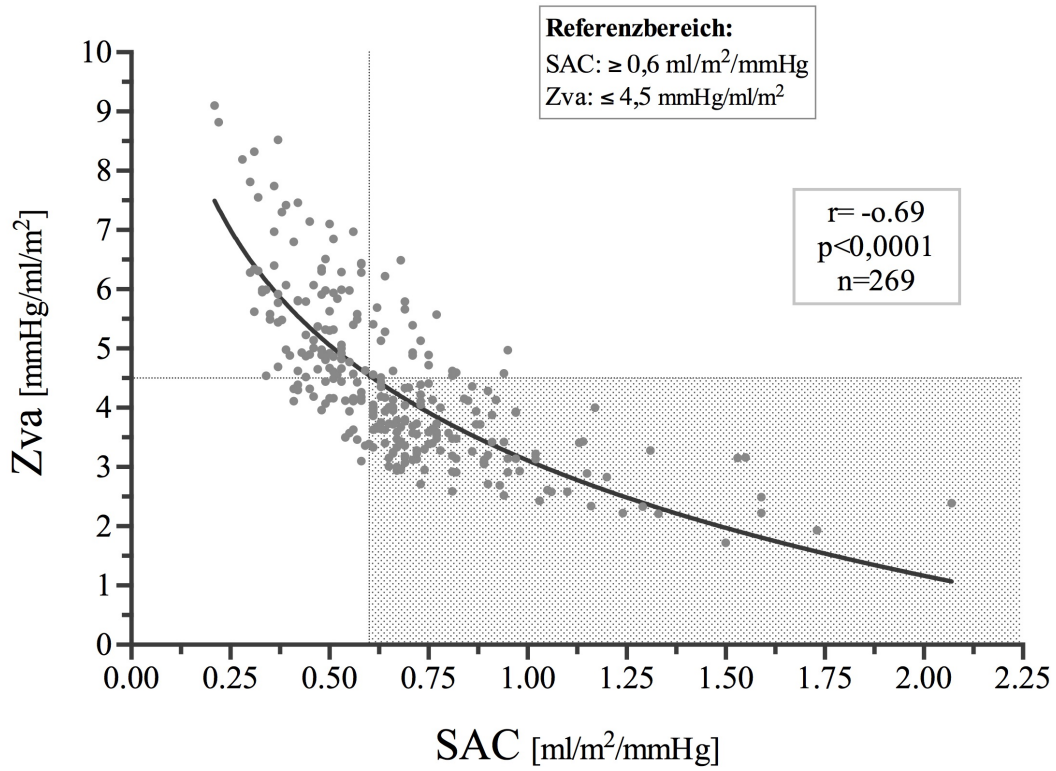

Abb. 28: Korrelation zwischen der valvulo-arteriellen Impedanz, Nachlast (Zva) in [mmHg/ml*m^2] und der systemischen arteriellen Compliance (SAC) in [ml/m^2/mmHg] vor TAVI; Referenzbereich: grau.

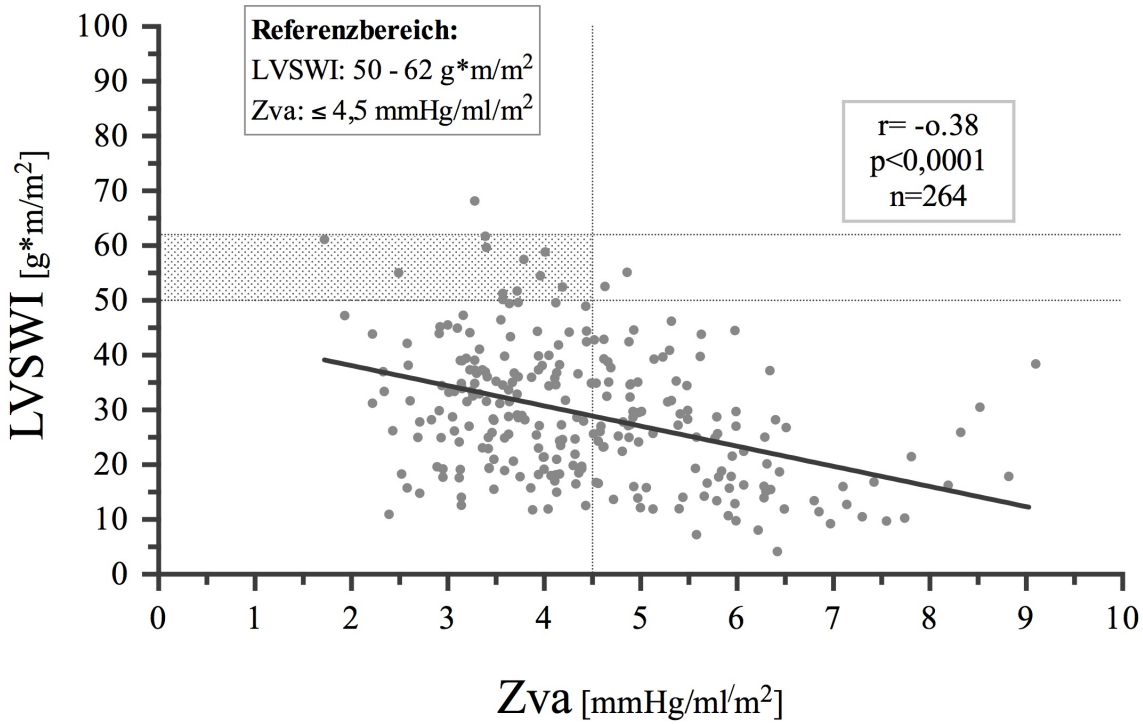

Abb. 29: Korrelation zwischen dem linksventrikulärem Schlagarbeitsindex (LVSWI) in [g*m/m^2] und der valvulo-arteriellen Impedanz, Nachlast (Zva) in [mmHg/ml/m^2] vor TAVI; Referenzbereich: grau.

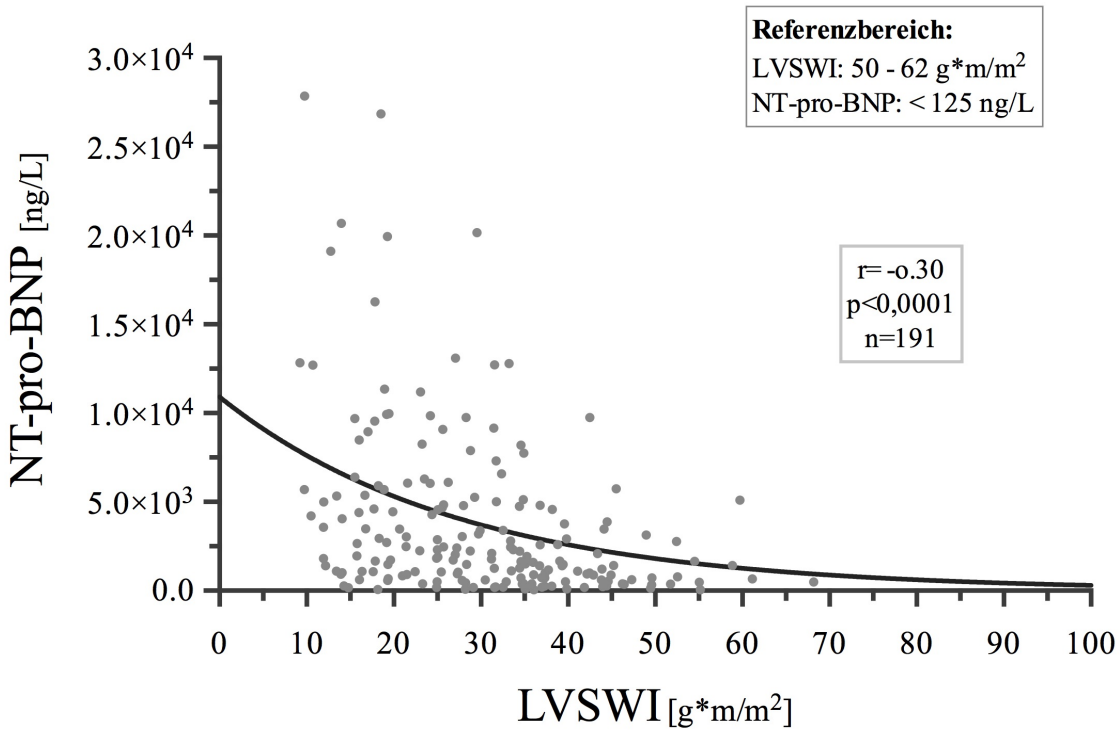

Abb. 30: Korrelation zwischen dem NT-pro-BNP in [ng/L] (Einschluss nur von Patienten mit einer GFR > 40 mL/min) und dem linksventrikulären Schlagarbeitsindex (LVSWI) in [g*m/m^2] vor TAVI.

3.10 Prozedurale Daten

Der prozedurale Erfolg, definiert nach den VARC-Kriterien (AI < II, keine majoren Gefäßkomplikationen, keine Konversion, keine Klappenembolisation), lag im Gesamtkollektiv bei 88.1% und unterschied sich zwischen den Subgruppen nicht signifikant (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 87,8% vs. 83,3% vs. 94,4%; p_1= n.s., p_2= n.s.; Tab.10).

Die Patientengruppen zeigten ähnliche nicht-signifikante Verteilungen von Gefäßkomplikationen während der Prozedur (keine: 73,5%; minor: 20,3%; major: 6,2%; Abb. 31).

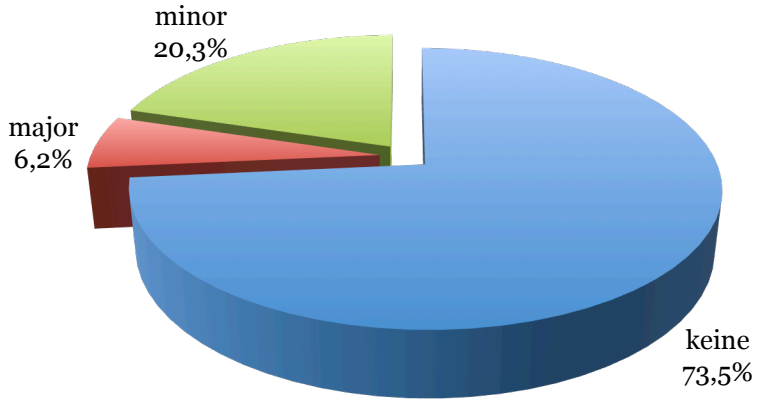

Abb. 31: Prozentuale Aufteilung der Gefäßkomplikationen im gesamten Patientenkollektiv.

Des Weiteren hatten ca. 4,1% eine valve-in-valve TAVI bei degenerierter Aortenklappen-Bioprothese erhalten und bei ca. 6,6% ist die TAVI während der Implantation luxiert, am Katheter-hängend extrahiert und im 2. Anlauf implantiert worden. Ca. 3,7% der Patienten erlitten innerhalb von 24 Stunden nach der Prozedur ein zerebro-vaskuläres Ereignis (TIA/Insult) und 16,2% benötigten aufgrund von neu auftretenden Reizleitungsstörungen eine Schrittmacherimplantation (Tab. 10). Patienten der P-LFLG Patienten wurden weniger häufig Ballon-vordilatiert (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 94,6% vs. 71,4% vs. 86,1%; p_1<0,001, p_2=n.s.) und auch entsprechend weniger häufig nachdilatiert (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 28,4% vs. 11,9% vs. 36,1%; p_1=0,013, p_2=n.s.). Diese Patienten zeigten auch eine geringere paravalvuläre Leckage direkt nach der Implantation im Vergleich zu Patienten der LFLG und NFHG Gruppe (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 1,16 ± 1,13 vs. 0,62 ± 0,91 vs. 1,29 ± 1,18; p_1=0,010, p_2=n.s.; Tab. 10). In der LFLG Gruppe wurde häufiger der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine vor oder während der Prozedur (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 0,7% vs. 2,4% vs. 22,2%; p_1=n.s., p_2<0,001) erwogen. Auch fand sich eine höhere Anzahl an durchgeführten Snare Manövern nach der Implantation (NFHG vs. P-LFLG vs. LFLG: 6,8% vs. 4,8% vs. 19,4%; p_1=n.s., p_2=0,004; Tab. 10).

3.11 Veränderung der klinischen Belastbarkeit (NYHA)

Wie man aus der Graphik in Abbildung 32 erkennen kann, zeigte sich bereits vor TAVI ein signifikanter Unterschied bezüglich der NYHA-Stadien-Verteilung in den drei Subgruppen. Dabei ist zu beobachten, dass im Vergleich zur NFHG (NYHA IV: 15%, III: 71%, II: 14%) bei der LFLG Gruppe (IV: 39%, III: 58%, II: 3%; p_2=0,002) klinisch gesehen die Funktionseinschränkung am stärksten ausgeprägt war, wobei die P-LFLG Gruppe (IV: 29%, III: 69%, II: 2%; p_1=0,025) zwischen diesen beiden Gruppen liegt. Dieses Verhältnis der Gruppen zueinander änderte sich während des Follow-Ups auch nicht. Alle Gruppe zeigten sowohl nach 30 Tagen, als auch nach 6 Monaten und einem Jahr, eine signifikante Verbesserung der NYHA Stadien. Dabei zeigten insbesondere Patienten mit einer LFLG AS eine deutlichere Verbesserung der Belastbarkeit bei den überlebenden Patienten (ΔNYHA-30-Tage: 1,07 ± 0,12; p<0,001; ΔNYHA-6-Monate: 1,22 ± 0,21; p<0,001; ΔNYHA-1-Jahr: 1,53 ± 0,19; p<0,001) trotz höherer Mortalitätsrate (Kapitel 3.12.) im Vergleich zur NFHG-Gruppe (ΔNYHA-30-Tage: 1,10 ± 0,06; p<0,001; ΔNYHA-6-Monate: 1,25 ± 0,07; p<0,001; ΔNYHA-1-Jahr: 1,20 ± 0,08; p<0,001) und P-LFLG-Gruppe (ΔNYHA-30-Tage: 1,03 ± 0,11; p<0,001; ΔNYHA-6-Monate: 1,09 ± 0,13; p<0,001; ΔNYHA-1-Jahr: 1,28 ± 0,16; p<0,001).

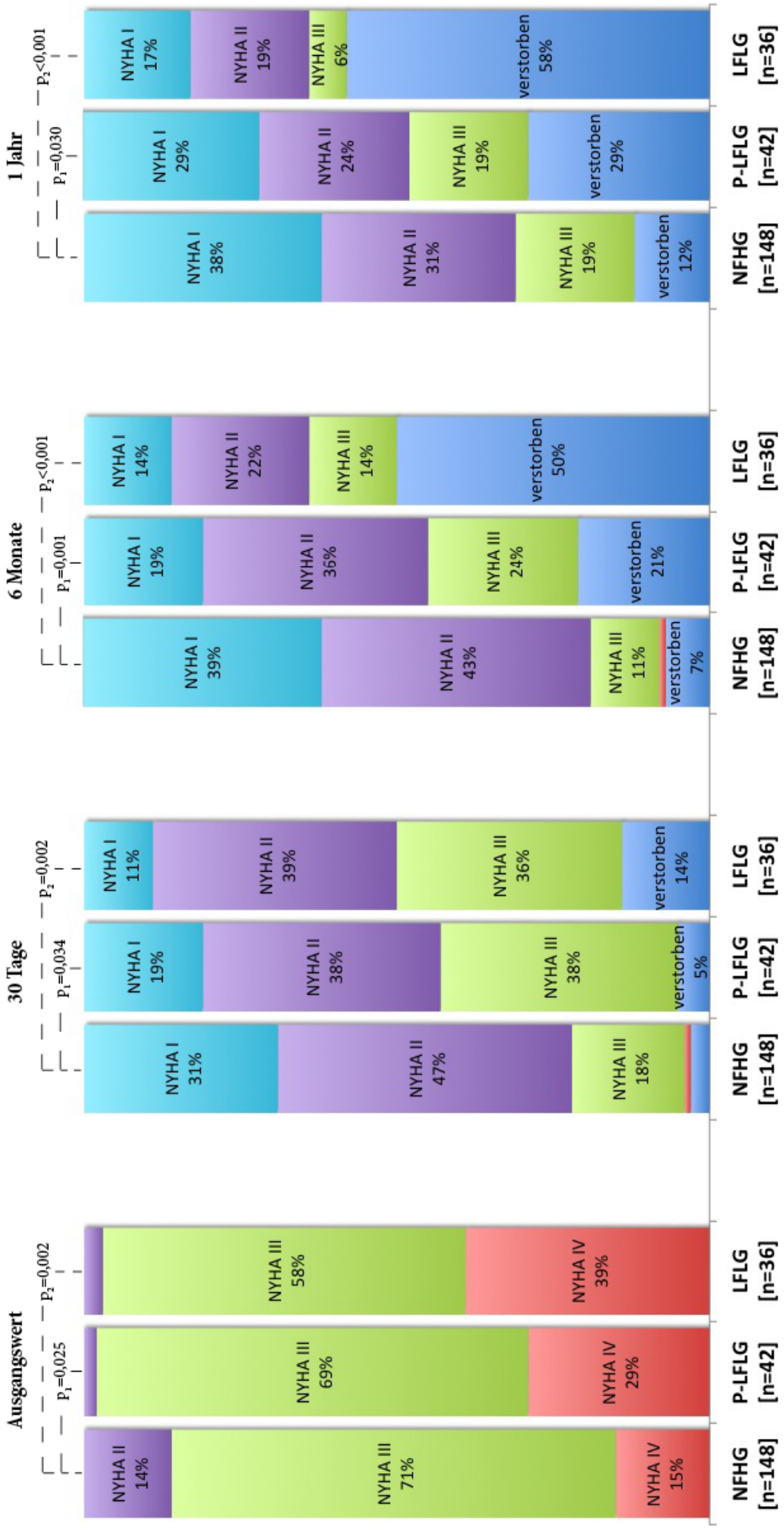

Abb. 32: NYHA-Stadien bei NFHG, P-LFLG und LFLG Patient vor TAVI und während der Follow-Ups, 30 Tage, 6 Monate und 1 Jahr.

3.12 Mortalität

Das gesamte Patientenkollektiv zeigte eine 30-Tages-Sterblichkeit von 6,1%, 6-Monats-Sterblichkeit von 15,7% und eine 1-Jahres-Mortalität von 20,4% (Abb. 33).

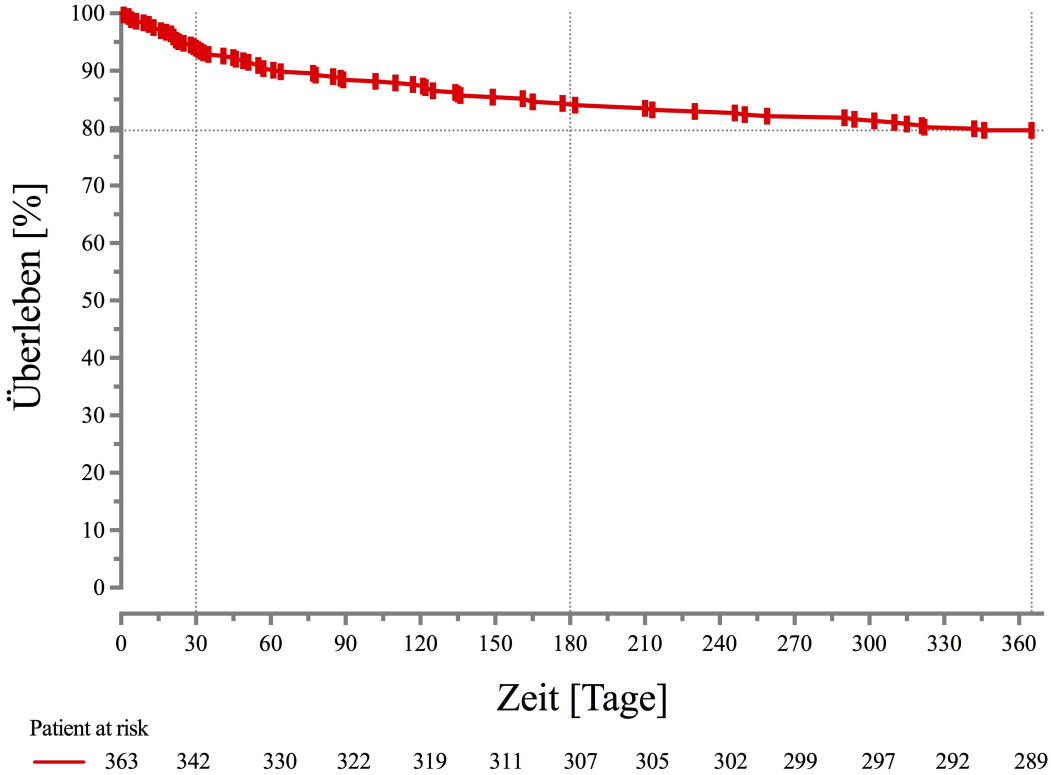

Abb. 33: Kaplan-Meier-Plot für das 1-Jahres-Überleben des gesamten Patientenkollektivs.

Teilt man das Patientenkollektiv nach der KÖF in zwei Gruppen auf, so zeigen Patienten mit einer KÖF ≤ 1,0 cm^2 eine vergleichbare Sterblichkeit nach 30 Tagen im Vergleich zu Patienten mit einer KÖF 1,0 – 1,5 cm^2 (≤ 1,0 cm^2 vs. 1,0 – 1,5 cm^2: 6,4% vs. 2,9%; p=n.s.). Nach 6 Monaten (≤ 1,0 cm^2 vs. 1,0 – 1,5 cm^2: 16,8% vs. 6%; p=n.s.) macht sich jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Mortalität bemerkbar, der nach einem Jahr Signifikanzniveau erreicht (≤ 1,0 cm^2 vs. 1,0 – 1,5 cm^2: 22% vs. 6%; p=0,032; Abb. 34).

Betrachtet man die Mortalitätskurven der Patientenkollektive entsprechend aufgeteilt in die beschriebenen Subgruppen, so fällt ein deutlich unterschiedlicher Verlauf auf: die NFHG und P-LFLG Gruppen haben bis zu 30 Tagen (NFHG vs. P-LFLG: 2,8% vs. 7%; p=n.s.) einen ähnlichen Verlauf, der sich erst nach 6 Monaten (NFHG vs. P-LFLG: 7% vs. 22%; p=0,003) und einem Jahr (NFHG vs. P-LFLG: 12,2% vs. 28,5%; p=0,006) signifikant unterscheidet.

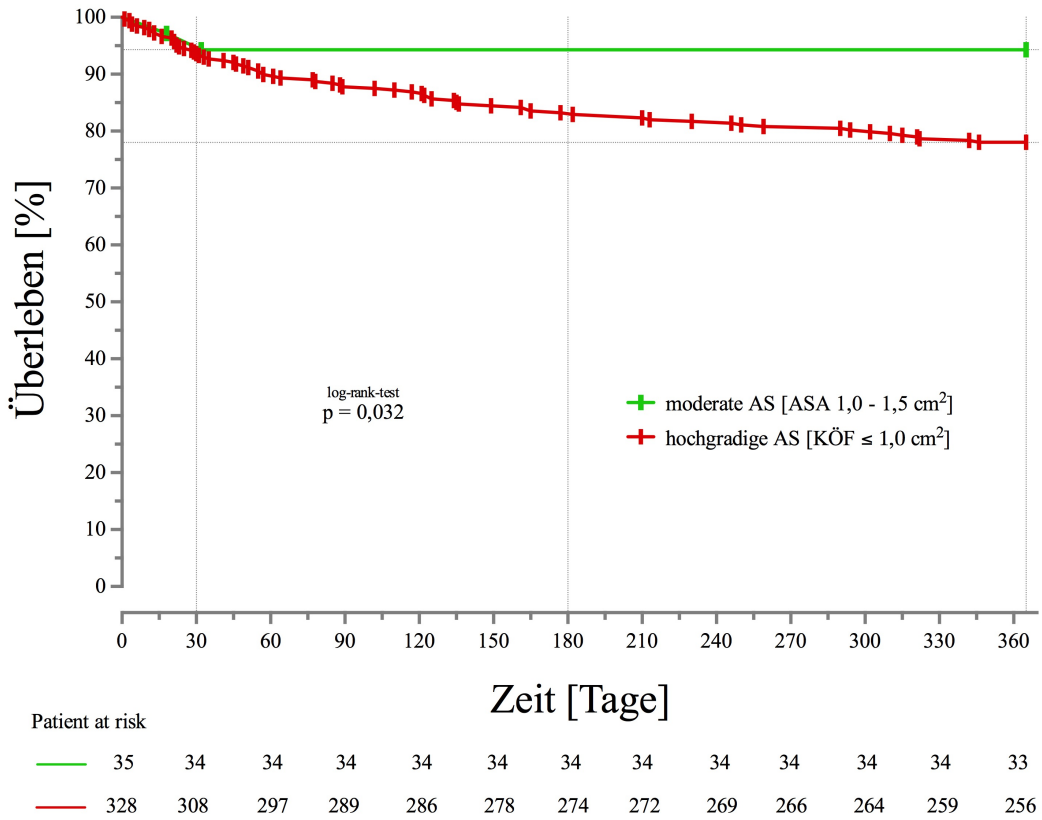

Abb. 34: Kaplan-Meier-Plot für das 1-Jahres-Überleben aufgeteilt nach der Klappenöffnungsfläche 1,0 – 1,5 cm^2 vs. ≤ 1,0 cm^2.

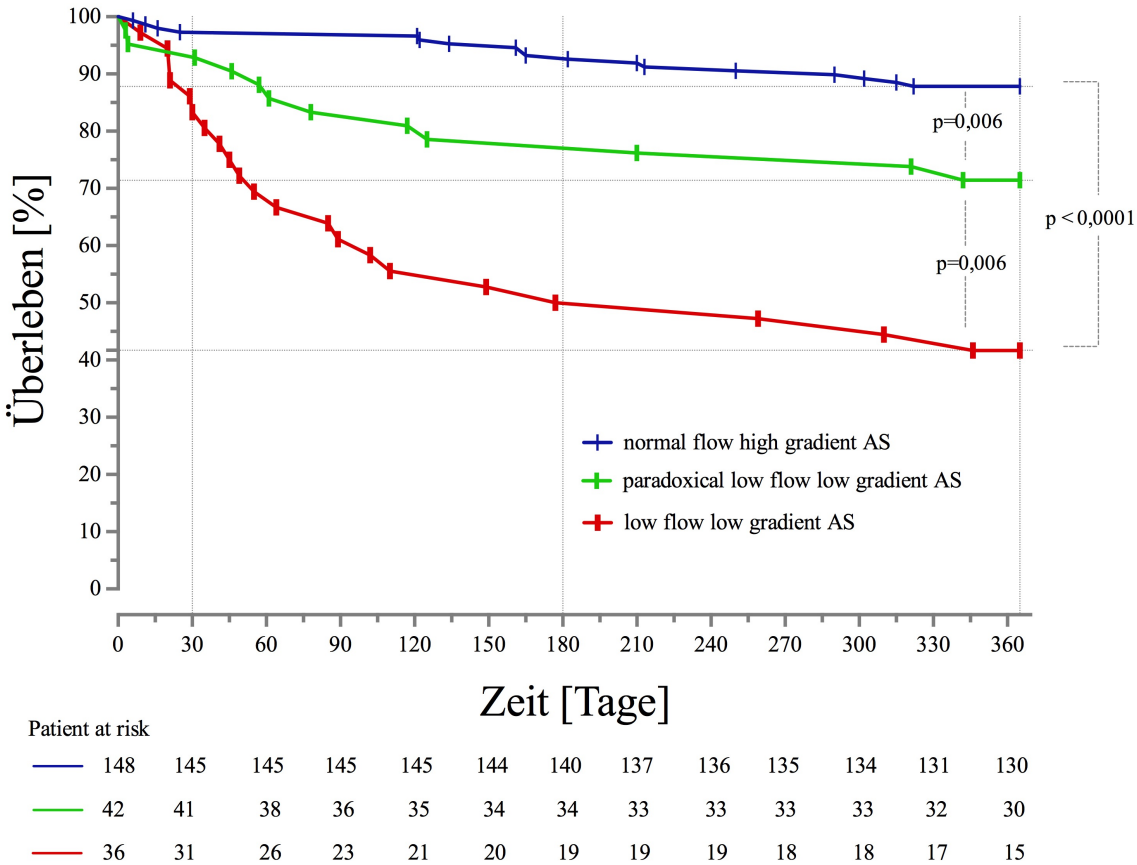

Abb. 35: Kaplan-Meier-Plot für das 1-Jahres-Überleben der Subgruppen NFHG, P-LFLG und LFLG.

Betrachtet man dagegen den Verlauf der LFLG Gruppe im Vergleich zur NFHG Gruppe, so stellt sich bereits nach 30 Tagen eine Übersterblichkeit von 16,7% (n=5) dar (NFHG vs. LFLG: 2,8% vs. 16,7%; p=0,005), die sich nach 6 Monaten (NFHG vs. LFLG: 7% vs. 50%; p<0,001) und 1 Jahr (NFHG vs. LFLG: 12,2% vs. 58,3%; p<0,001) noch weiter verdeutlicht (Abb. 35).

Teilt man das Patientenkollektiv nach dem mittlerem Druckgradienten in zwei Gruppen auf, ≤ 40 mmHg vs. > 40 mmHg, so zeigen Patienten mit einem kleinen Druckgradienten bereits in der 30 Tages-Sterblichkeit einen deutlichen Unterschied im Vergleich zur zweiten Patientengruppe (≤ 40 vs. > 40 mmHg: 10,4% vs. 4%; p=0,026), der sich signifikant nach 6 Monaten (≤ 40 vs. > 40 mmHg: 28,9% vs. 8,5%; p<0,001) und 1 Jahr (≤ 40 vs. > 40 mmHg: 34,1% vs. 13,5%; p<0,001) verdeutlicht (Abb. 36).

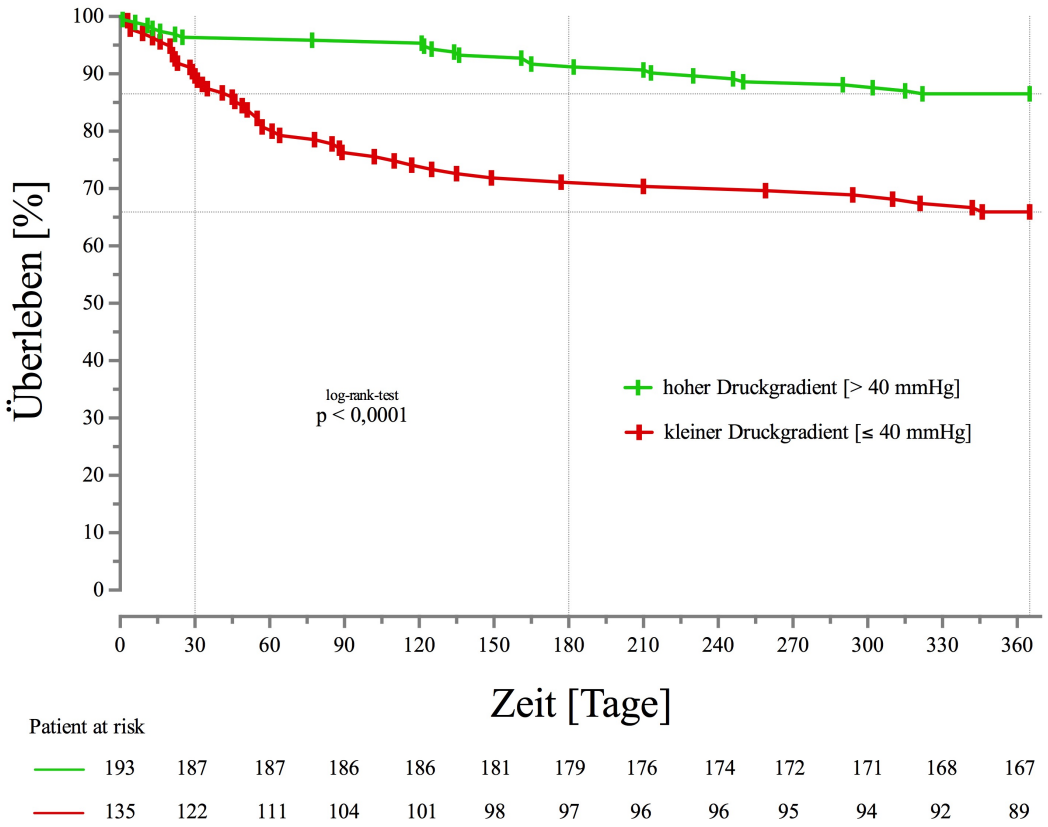

Abb. 36: Kaplan-Meier-Plot für das 1-Jahres-Überleben aufgeteilt nach dem mittlerem transvalvulären Gradienten in zwei Gruppen: ≤ 40 mmHg vs. > 40 mmHg bei Patienten mit einer Klappenöffnungsfläche ≤ 1,0 cm^2.

Teilt man das Gesamt-Patientenkollektiv nach der LV-EF in drei Gruppen auf, LV-EF ≤ 30% (Gruppe A) vs. 30 – 50% (Gruppe B) vs. > 50% (Gruppe C), so zeigt sich in Bezug auf die Mortalität folgendes: Je kleiner die LV-EF, desto höher die Sterblichkeit. Dies ist bereits nach 30 Tagen (A vs. B vs. C: 13% vs. 10% vs. 4,5%; $p_{(A\ vs.\ B)}$=n.s; $p_{(B\ vs.\ C)}$=n.s. ; $p_{(A\ vs.\ C)}$=n.s.) sichtbar und verdeutlicht sich nach 6 Monaten (A vs. B vs. C: 40% vs. 23% vs. 10,5%; $p_{(A\ vs.\ B)}$=n.s.; $p_{(B\ vs.\ C)}$=0,006; $p_{(A\ vs.\ C)}$<0,001) und einem Jahr (A vs. B vs. C: 47,8% vs. 23,8% vs. 16%; $p_{(A\ vs.\ B)}$=n.s.; $p_{(B\ vs.\ C)}$=0,001; $p_{(A\ vs.\ C)}$<0,001; Abb. 37).

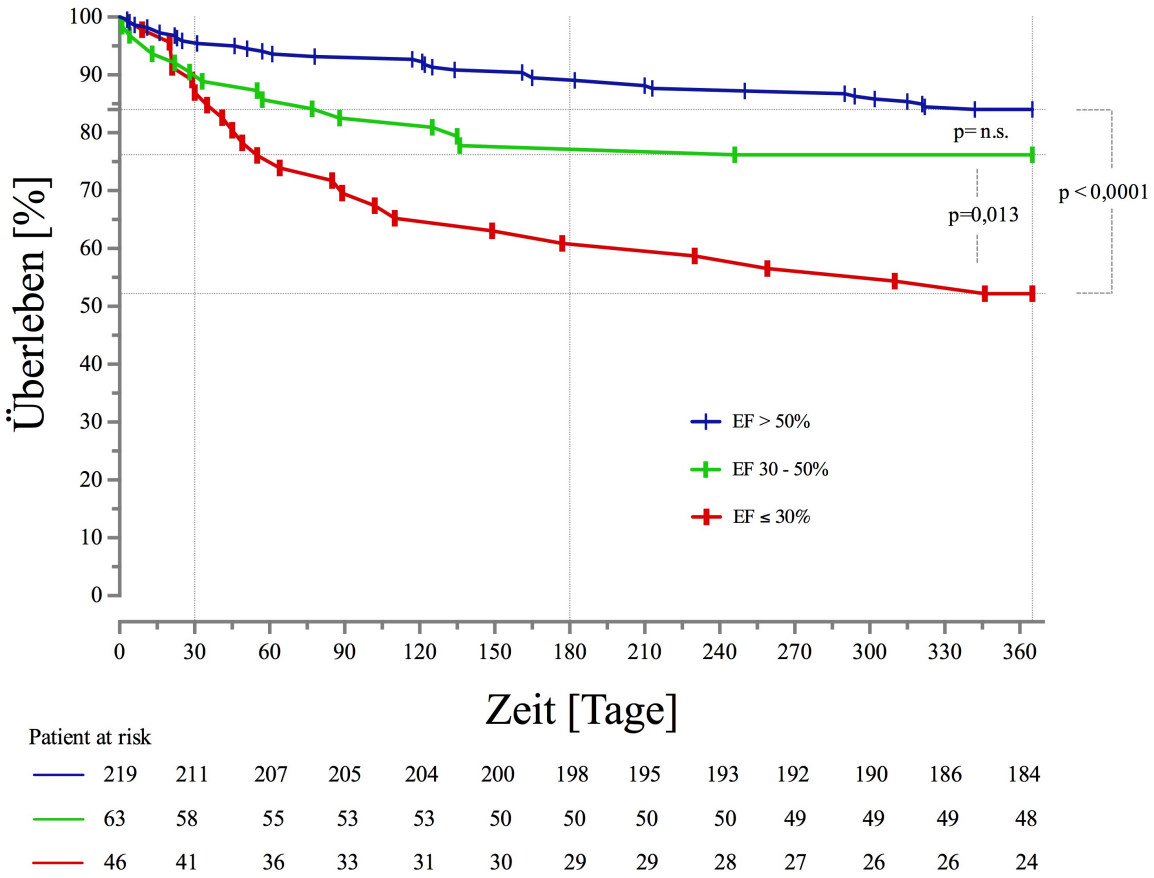

Abb. 37: Kaplan-Meier-Plot für das 1-Jahres-Überleben aufgeteilt nach der Ejektions-Fraktion in drei Gruppen: ≤ 30% vs. 30 – 50% vs. > 50% bei Patienten mit einer Klappenöffnungsfläche ≤ 1,0 cm^2.

Teilt man das Patientenkollektiv nach dem SVI in zwei Gruppen auf, ≤ 35 ml/m^2 vs. > 35 ml/m^2, so zeigen Patienten mit einem kleineren SVI bereits in der 30 Tages-Sterblichkeit einen deutlichen Unterschied im Vergleich zu Patienten mit einem höheren SVI (≤ 35 vs. > 35 ml/m^2: 7,9% vs. 4,5%; p=n.s.), der sich signifikant nach 6 Monaten (≤ 35 vs. > 35 ml/m^2: 20,5% vs. 11,5%; p=0,012) und 1 Jahr (≤ 35 vs. > 35 ml/m^2: 25,6% vs. 113,9%; p=0,001) verschlechtert (Abb. 38).

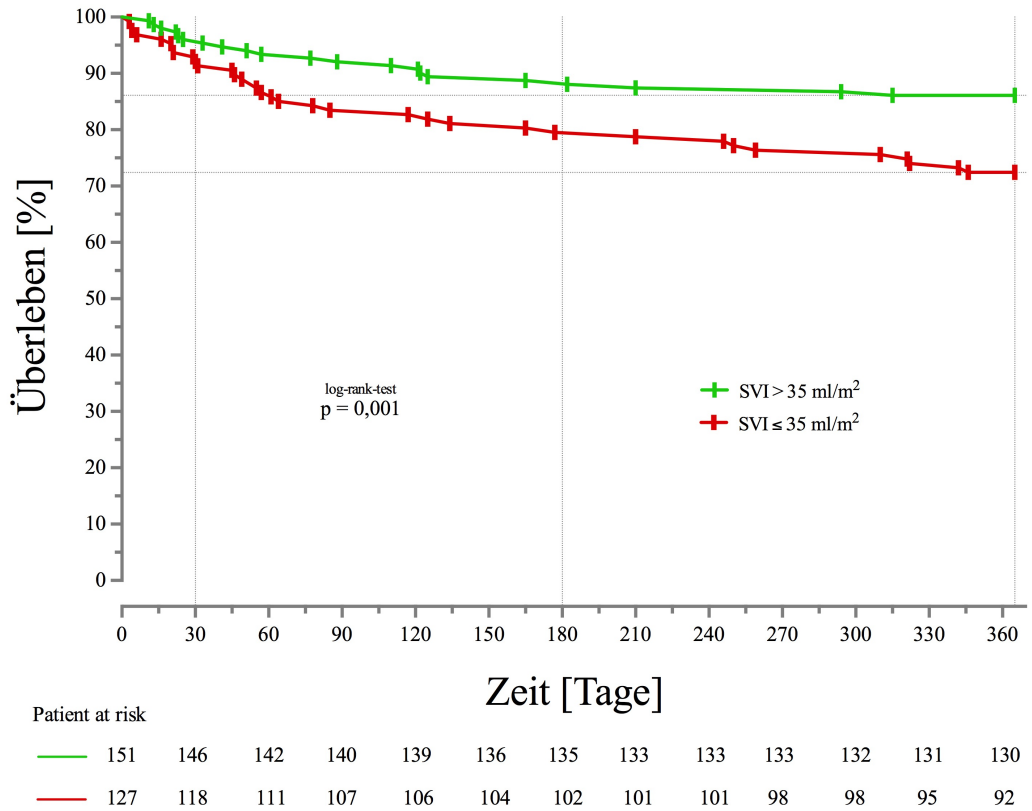

Abb. 38: Kaplan-Meier-Plot für das 1-Jahres-Überleben aufgeteilt nach dem Schlagvolumen-Index in zwei Gruppen: ≤ 35 ml/m^2 vs. > 35 ml/m^2 bei Patienten mit einer Klappenöffnungsfläche ≤ 1,0 cm^2.

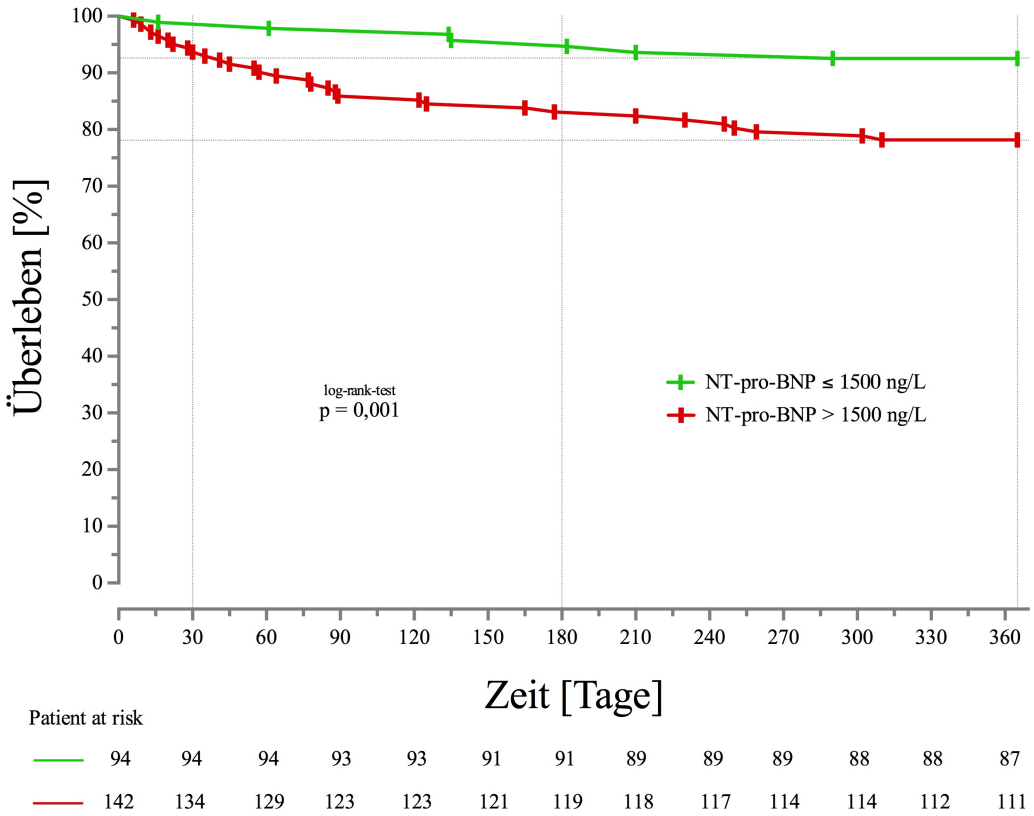

Abb. 39: Kaplan-Meier-Plot für das 1-Jahres-Überleben aufgeteilt nach dem Biomarker NT-pro-BNP in zwei Gruppen: ≤ 1500 ng/L vs. > 1500 ng/L bei Patienten mit einer Klappenöffnungsfläche ≤ 1,0 cm^2.

Teilt man das Patientenkollektiv nach dem Biomarker NT-pro-BNP in zwei Gruppen auf, ≤ 1500 ng/L vs. > 1500 ng/L, so zeigen Patienten mit einem erhöhtem NT-pro-BNP-Spiegel vor TAVI bereits in der 30-Tages-Sterblichkeit einen deutlichen Unterschied im Vergleich zu Patienten mit initialen Werten unter 1500 ng/L (≤ 1500 vs. > 1500 ng/L: 2% vs. 6,3%; p=0,041), der sich signifikant nach 6 Monaten (≤ 1500 vs. > 1500 ng/L: 4,3% vs. 17%; p=0,003) und 1 Jahr (≤ 1500 vs. > 1500 ng/L: 7,4% vs. 21,8%; p=0,001) verschlechtert (Abb. 39).

Teilt man das Patientenkollektiv nach der valvuo-arteriellen Impedance (Zva) in zwei Gruppen auf, < 4,5 mmHg/ml*m^2 vs. ≥ 4,5 mmHg/ml*m^2, so zeigt sich weder in der 30-Tages-Sterblichkeit (< 4,5 vs. ≥ 4,5 mmHg/ml*m^2: 5,7% vs. 7%; p=n.s.), noch in der 6-Monats- (< 4,5 vs. ≥ 4,5 mmHg/ml*m^2: 15,5% vs. 17%; p=n.s.) oder 1-Jahres-Mortalität (< 4,5 vs. ≥ 4,5 mmHg/ml*m^2: 17,7% vs. 24,3%; p=n.s.) ein signifikanter Unterschied (Abb. 40).

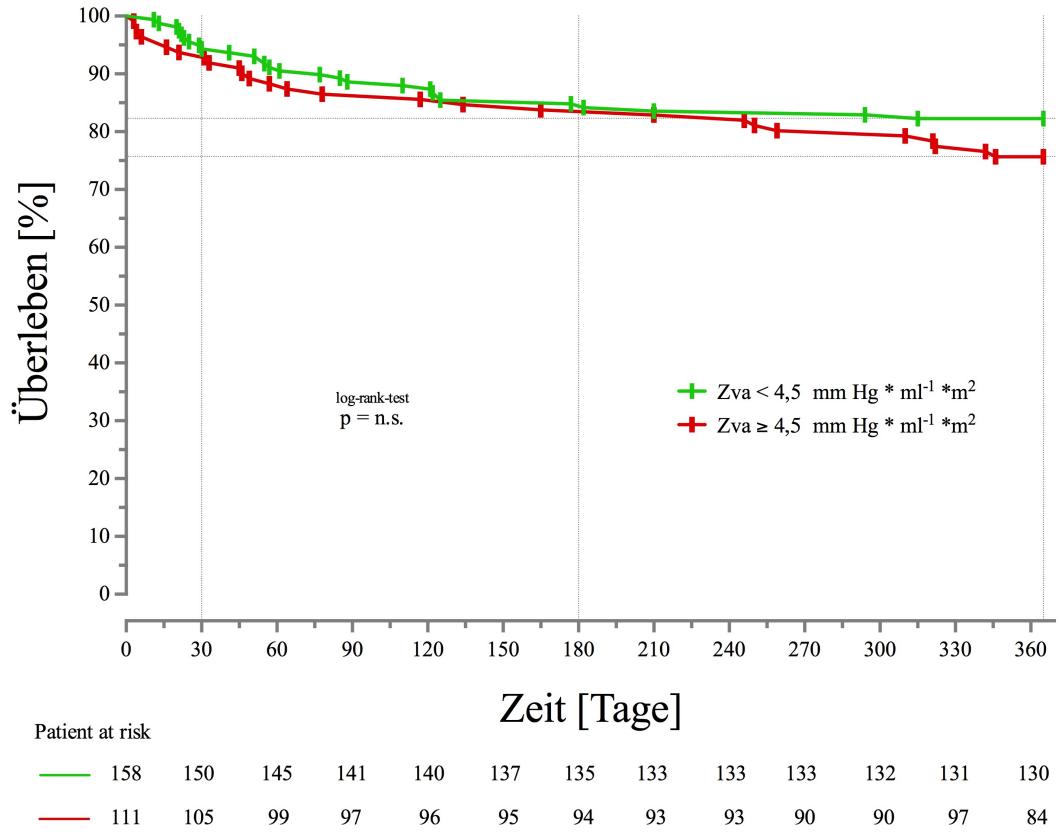

Abb. 40: Kaplan-Meier-Plot für das 1-Jahres-Überleben aufgeteilt nach der valvulo-arteriellen Impendanz Zva in zwei Gruppen: < 4,5 mmHg*ml^{-1}*m^2 vs. ≥ 4,5 mmHg*ml^{-1}*m^2 bei Patienten mit einer Klappenöffnungsfläche ≤ 1,0 cm^2.

3.13 Uni- und multivariate Cox-Regression

Zur Identifikation unabhängiger Parameter die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind, führten wir zunächst eine univariate Analyse durch. Es ergaben sich viele Parameter, die eine Signifikanz zeigten, wie sie in der Tabelle 11 dargestellt sind. Alle signifikanten Parameter mit $p < 0{,}10$ – insgesamt 19 Parameter – wurden in einem multivariatem Cox-Regressionsmodel analysiert. Die Abbildung 41 und Tabelle 12 zeigen die Ergebnisse der Analyse. Folgende Parameter erreichten Signifikanzniveau: majore Gefäßkomplikationen mit einer hazard ratio (HR) von 4.705 und einem 95%-CI von 2.177 – 10.165 ($p<0{,}0001$), CRP (pro mg/L) mit einem HR von 4.250 (CI 95%: 3.430 – 5.450; $p<0{,}0001$), PVL ≥ II+ mit einer HR von 2.437 (CI 95%: 1.610 – 7.339; $p=0{,}0014$), mittlerer Druckgradient ≤ 40 mmHg mit einem HR von 2.820 (CI 95%: 1.680 – 4.760; $p<0{,}0001$) und eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion (EF ≤ 30%) mit einem HR 2.320 (CI 95%: 1.340 – 4.018; $p=0{,}0027$). Diese Parameter stellen unabhängig Einflussgröße auf die Sterblichkeit der Patienten nach TAVI dar.

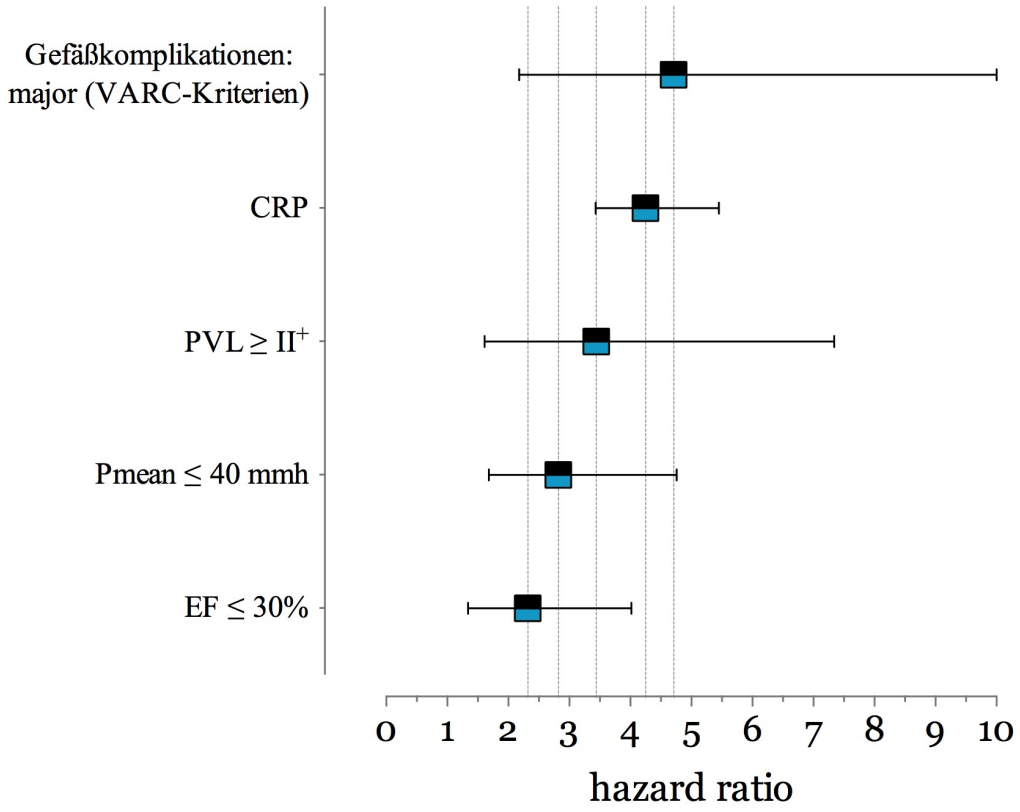

Abb. 41: Multivarites Cox-Regressionsmodel.

4 Diskussion

4.1 Aortenklappenstenose - Eine diagnostische Herausforderung

Das klinische Spektrum der AS ist weitaus komplexer als noch vor kurzem angenommen. In den aktuellen europäischen und amerikanischen Leitlinien wird weiterhin als cut-off-Wert für die KÖF zur Definition einer hochgradigen AS < 1 cm^2 bzw. < 0,6 cm^2/m^2 verwendet [*4*, *14*, *63*, *103*]. Dabei erklären beide kardiologischen Gesellschaften, dass eine hochgradige AS unwahrscheinlich ist, wenn das HZV normal und der mittlere transvalvuläre Gradient < 40 mmHg (ESC) bzw. < 40 mmHg oder der Vmax < 4 m/s (ACC/AHA) beträgt [*4*, *14*]. Dennoch zeigen mehrere Studien, dass das Patientenkollektiv mit einer hochgradigen AS in drei wesentliche Kategorien eingeteilt werden kann [*5*, *24*, *29*, *39*, *44*, *53*, *65*, *79*]. Eine KÖF ≤ 1,0 cm^2 bzw. einen KÖFi ≤ 0,6 cm^2/m^2 haben alle drei Gruppen gemeinsam, während sie sich in ihrer LV-EF, dem transvalvulären Flussprofil und dem Gradienten unterscheiden. Dadurch wird die AS zu einer diagnostischen und therapeutischen Herausforderung, der man im Alltag begegnet.

4.1.1 „Normal-Flow, High-Gradient“ Aortenklappenstenose

Der prozentual größte Anteil (ca. 45,1%) unserer Patienten hat eine NFHG AS mit einer KÖF ≤ 1,0 cm^2, einem ΔPmean > 40 mmHg und einer LV-EF > 50%, was der normalen Ausgangssituation einer noch kompensierten AS entspricht. Diese Patienten präsentieren sich mit einer leichten konzentrischen LV Hypertrophie (IVS: 13,90 ± 1,92 mm; HW: 13,27 ± 1,59) mit einem noch normalem LV-EDD (LV-EDD = 47,55 ± 5,41 mm). Daraus resultiert eine gute bis sehr gute LV-EF (> 50%), was einer guten LV Pumpfunktion und einem normalem Flussprofil (SVI > 35 ml/m^2) entspricht. Diese Patienten mit einer hochgradigen AS und normalem Flussprofil weisen einen hohen mittleren Druckgradienten ΔPmean auf. Dieses Patientenkollektiv stellt keine spezielle Herausforderung in Bezug auf Diagnostik und Einteilung des Schweregrades der AS dar, da diese der Definition der Leitlinien einer hochgradigen AS entsprechen [*4*, *14*, *63*, *79*, *103*].

4.1.2 „Low-Flow, Low-Gradient“ Aortenklappenstenose

Die LFLG AS, mit einer KÖF ≤ 1,0 cm^2, einem ΔPmean ≤ 40 mmHg und einer LV-EF ≤ 30%, wird mit einer Prävalenz von ca. 5 – 10 % in der Literatur beschrieben [*4*, *23*]. Eine etwas höhere Häufigkeit zeigt sich in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv (11,1%). Pibarot et al. beschreiben bei diesen Patienten einen häufig stark dilatierten Ventrikel mit einem LV-EDD > 50 mm [*79*]. Dies bestätigt sich auch bei unseren

Patienten (LV-EDD: 55,93 ± 5,84 mm). Des Weiteren haben diese Patienten eine stark eingeschränkte myokardiale systolische Funktion. Diese kann durch zweierlei Ursachen erklärt werden. Einerseits aufgrund einer begleitenden Kardiomyopathie oder andererseits durch eine erhöhte Nachlast, die durch die hochgradige AS entstanden ist. Differenzialdiagnostisch kann eine „Low-dose dobutamine“ Stress-Echokardiographie oder -Angiographie durchgeführt werden, die einerseits Aufschluss über das Vorhandensein einer myokardialen Reserve gibt und andererseits zwischen einer Pseudo-hochgradigen und einer wahren-hochgradigen AS differenzieren kann [*18*, *27*, *68*, *73*].

4.1.3 „Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient“ Aortenklappenstenose

In einigen bereits durchgeführten Studien wird berichtet, dass die PLFLG AS als relativ häufige Konstellation der AS mit einer KÖF ≤ 1,0 cm^2, einem ΔPmean ≤ 40 mmHg und einem reduziertem Flußprofil (SVI ≤ 35 ml/m^2), trotz erhaltener LV-EF ≥ 50% in ca. 14 – 35% der Fälle auftritt [*5*, *24*, *29*, *39*, *44*, *45*, *65*]. In unserem Patientenkollektiv zeigt sich diese Konstellation in 12,2% der Fälle.

Frühere Analysen zeigen, dass das Patientenkollektiv überwiegend weiblich ist (Hachicha et al. 51% [*39*]; Jander et al. 55,2% [*45*]; Hermann et al. 73% [*44*]). Dies bestätigt sich auch in unserem Patientenkollektiv mit 73,8%igem Anteil weiblicher Patienten. Ebenfalls werden stärkere LV konzentrische Hypertrophien und kleinere LV enddiastolische Volumina beobachtet, was jedoch bei unserem Patientenkollektiv nicht nachzuweisen ist [*5*, *24*, *29*, *39*, *53*].

Des Weiteren wird in der Literatur eine konzentrische Hypertrophie mit einer longitudinalen Verkürzung beschrieben [*30*, *80*]. Hermann et al. zeigen in einer prospektiven Studie, dass Patienten mit einer PLFLG AS eine subendokardiale myokardiale Fibrose aufweisen, die mit einem erhöhtem NT-pro-BNP-Level und Prokollagen-Typ-III N-terminalem Peptid einhergeht und mit einer Reduktion der myokardialen longitudinalen Verkürzung negativ korreliert [*44*]. Diese Patienten zeigen außerdem eine erhöhte valvuloarterielle Impedanz, welche als Maß für die erhöhte Nachlast verstanden wird [*44*, *112*]. Durch die chronisch erhöhte Nachlast, kommt es zu einer LV konzentrischen Hypertrophie, wodurch das LV Volumen abnimmt und das Myokard fibrosiert. Besonders die longitudinal ausgerichteten Myokardfasern sind bei diesem Prozess betroffen [*30*]. Durch die eingeschränkte longitudinale Funktion kommt es zur Reduktion des linksventrikulären Schlagvolumens. Durch die funktionelle Integrität der radial angeordneten Myokardfasern soll die systolische Funktion erhalten

bleiben, was sich in der erhaltenen LV-EF wiederspiegelt. Gleichzeitig weisen diese Patienten jedoch eine diastolische Dysfunktion auf [*44*]. Diese degenerativen Prozesse scheinen trotz AKE irreversibel zu sein. Dies weist darauf hin, dass sich Patienten mit PLFLG AS in einem, sowohl strukturellem als auch funktionell fortgeschritteneren Krankheitsstadium im Vergleich zu Patienten mit NFHG AS befinden. Daher sollten diese Patienten diagnostisch früh erkannt und therapeutisch behandelt werden.

Die PLFLG AS erscheint aus klinischer Sicht die schwierigste Subgruppe der drei Untergruppen in Bezug auf die Diagnostik zu sein. Die Unterschätzung des Schweregrades der AS beruht auf einem niedrigen, mittleren Gradienten und der erhaltenen LV-EF, bei gleichzeitig hochgradiger struktureller und funktioneller Beeinträchtigung der myokardialen Funktion. Durch diese Fehlinterpretation des Schweregrades der AS wird nur knapp der Hälfte der Patienten zum Klappenersatz geraten (ca. 40 – 50%) [*5*, *29*, *39*].
Somit sollte ein besonderes Augenmerk auf Patienten gelegt werden, die trotz kleinem Gradienten und erhaltener LV-EF, eine AS aufweisen und klinische Beschwerden haben. Bereits Aurigemma et al. und Takeda et al. zeigen, dass Patienten mit AS eine erhaltenen LV-EF haben, obwohl die longitudinale Funktion eingeschränkt ist [*2*, *97*].

4.2 Primärer Endpunkt: Mortalität

4.2.1 Mortalität bei Patienten mit LFLG AS

Die Therapie von Patienten mit einer LFLG AS stellt wegen der schlechten Prognose eine große Herausforderung dar. Bereits in den 1970ern wurde der Erfolg des chirurgischen AKE bei Patienten mit hochgradiger AS und LV Dysfunktion beschrieben. Die Arbeitsgruppe von Smith et al., die 19 Patienten mit einer KÖFi ≤ 0.75 cm^2/m^2 und einer LV-EF ≤ 47% analysierte, beschreibt ein 3-Jahres-Überleben von 74 ± 10% [*93*]. Carabello et al. untersuchten 14 Patienten mit einer KÖFi ≤ 0,4 cm^2/m^2 und einer LV-EF ≤ 45% und stellen fest, dass Patienten, die einen ΔPmean ≤ 30 mmHg eine deutlich höhere Sterblichkeit haben [*17*]. Connolly et al. zeigen zunächst an 154 Patienten mit einer KÖFi ≤ 0,8 cm^2/m^2 und einer LV-EF ≤ 35%, nach einem durchschnittlichen Follow-up von 1,2 Jahren eine Mortalität von ca. 32% [*22*]. In ihrer nächsten Arbeit mit 52 Patienten, erweiterten sie die Analyse durch das Einschlusskriterium ΔPmean ≤ 30 mmHg und stellen fest, dass nach einem durchschnittlichem Follow-up von 1,5 Jahren 19% der Patienten versterben und beobachten ein 3-Jahres-Überleben von ca. 62% [*23*]. Levy et al. beschreiben für ihr

Patientenkollektiv (KÖF < 1,0 cm^2, ΔPmean ≤ 30 mmHg, LV-EF ≤ 35%) ein 1-Jahres-Überleben von ca. 78% und ein 5-Jahres-Überleben von 49 ± 4%. Dabei zeigen sich in einer Subanalyse eine inverse Beziehung zwischen mittlerem Druckgradienten und Überleben (je kleiner der mittlere Druckgradient, desto höher wird die Sterblichkeit) [*56*]. Ähnliche Erkenntnisse erlangt die Gruppe von Triboully et al., die 81 Patienten (KÖF < 1,0 cm^2, LV-EF ≤ 40%, ΔPmean ≤ 40 mmHg) ohne kontraktiler Reserve analysierten. Das 1-Jahres-Überleben liegt in diesem Patientenkollektiv bei ca. 60% und das 5-Jahres-Überleben 41 ± 6% [*100*]. Obwohl die Mortalitätsraten nach chirurgischem AKE bei LFLG AS sehr hoch sind, zeigen Studien einen deutlichen Vorteil gegenüber Patienten, die konservativ behandelt wurden. Monin et al. untersuchten, mit den gleichen Einschlusskriterien, zunächst 45 und später 136 Patienten mit LFLG AS (an denen eine DSE durchgeführt wurde) und fanden heraus, dass unabhängig von einer kontraktile Reserve, der chirurgische AKE einen deutlich signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der konservativen medikamentösen Therapie bietet [*68*, *69*]. Die Gruppe von Triboully et al. kommt zu ähnlichen Ergebnissen mit einem 1-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben für Patienten mit chirurgischem AKE vs. konservativer Therapie 70 vs. 40% bzw. 54 ± 7% vs. 13 ± 7% [*100*]. Pereira et al. analysierten insgesamt 157 Patienten (KÖF ≤ 0,75 cm^2, LV-EF ≤ 35%, ΔPmean ≤ 30 mmHg). Das 1- bzw. 4-Jahres-Überleben zeigt ähnliche Ergebnisse: chirurgisch vs. konservativ 82 ± 6% vs. 41 ± 7% bzw. 78 ± 7% vs. 15 ± 5% [*78*]. Auch Pai et al. beobachten in ihren Analysen an 52 Patienten mit hochgradiger AS, einem ΔPmean ≤ 30 mmHg und einer LV-EF ≤ 55% einen deutlichen Vorteil nach chirurgischem AKE, der sich in einem 5-Jahres-Überleben von 90% im Vergleich zu konservativ behandelten Patienten mit einer Überlebensrate von 20% deutlich unterscheidet (p<0,0001) [*76*].

Zurzeit existieren noch sehr wenige Studien zu TAVI-Prozeduren bei Patienten mit LFLG AS. Gotzmann et al. zeigen bereits in einer retrospektiven Studie mit 167 Patienten von denen 15 Patienten einen LFLG AS haben, eine 6-Monats-Sterblichkeit von 33%, die vergleichbar mit den chirurgischen Studien ist [*38*]. Lauten et al. untersuchten die Registerdaten des deutschen TAVI-Register an 1.302 Patienten, von denen 149 Patienten ein LG AS (KÖF < 1,0 cm^2, LV EF < 40%, ΔPmean < 40 mmHg) hatten. Die 1-Jahres-Mortalität liegt bei Patienten mit einer LG AS bei 36,9%, wobei Patienten mit einer HG AS eine Sterblichkeit von 16,1% aufweisen [*54*]. Die Arbeitsgruppe von Ben-Dor et al., die 270 Patienten (KÖF < 1,0 cm^2, LV EF < 40%) aus der PARTNER Studie untersuchten, zeigen, dass Patienten mit einem niedrigerem

ΔPmean ≤ 40 mmHg (ca. 55%) eine höhere 1-Jahres-Mortalität aufweisen als Patienten mit einem hohen ΔPmean > 40 mmHg (ca. 35%) [*8*]. Ben-Dor et al. verglichen auch die 1-Jahres-Mortalitäten in Abhängigkeit zur Therapie und stellen fest, dass Patienten, die mit einer TAVI behandelt wurden, einen deutlichen Vorteil gegenüber Patienten aufwiesen, die chirurgisch oder konservativ behandelt wurden (TAVI vs. chirurgisch vs. konservativ: 15% vs. 30% vs. 55%) [*8*].
In unserer Analyse zeigt sich eine 12-Monats-Mortalität von 58,3% (Abb.35).

Aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive ist es schwierig die verschiedenen Studien zu vergleichen. Patienten, die sich einer TAVI-Prozedur unterziehen, waren durchschnittlich um 10 Jahre älter, hatten häufiger Komorbiditäten und einen höheren log. Euroscore, während in chirurgischen Studien der log. Euroscore durchschnittlich < 10% betrug, ist der errechnete log. Euroscore bei Lauten et al. 26,8% [*54*] und bei Gotzmann et al. 38% [*38*]. In unserem Patientenkollektiv ist er um 10% (49,5%) höher, was die höhere Sterblichkeit erklären könnte.

Die Arbeitsgruppe von van der Boon et al. hat in ihrem Patientenkollektiv an 230 Patienten, die sich einer TAVI-Prozedur unterzogen, keinen signifikanten Unterschied in der 1-Jahres-Mortalität aufzeigen können, wenn man das Patientenkollektiv nach der LV-EF bei einem cut-off-Wert von 35% in zwei Gruppen aufteilte: LV-EF ≤ 35% vs. > 35%: 77,8% vs. 81,5% [*104*]. Auch Ewe et al. haben ähnliche Ergebnisse in seiner Arbeit an 147 Patienten erzielt. Dabei zeigen Patienten mit einer LV-EF ≥ 50% vs. < 50% eine ähnliche Mortalitätsrate nach einem Jahr (86% vs. 82%) [*31*].
Unsere Analysen zeigen dagegen signifikante Sterblichkeitsunterschiede in Bezug auf die LV-EF, wobei eine stufenweise Verschlechterung der LV-EF mit einer stufenweisen Erhöhung der Mortalität einhergeht (EF ≤ 30% [A] vs. 30 – 50% [B] vs. > 50% [C]: 47,8% vs. 23,8% vs. 16%; $p_{(A\ vs.\ B)}$=n.s.; $p_{(B\ vs.\ C)}$=0,001; $p_{(A\ vs.\ C)}$<0,001; Abb. 37). Ähnliche Ergebnisse werden von der Arbeitsgruppe Fraccaro et al. beschrieben, die ihr Patientenkollektiv mit 384 Patienten nach dem cut-off-Wert 35% aufteilten und einen signifikanten Unterschied in der 1-Jahres-Mortalität zeigen können (> 35% vs. ≤ 35%: 13% vs. 31%; p<0,0001) [*34*]. Auch chirurgische Arbeitsgruppen beschreiben einen ähnlichen Zusammenhang zwischen LV-EF und der 1-Jahres-Mortalität [*17*, *22*, *73*, *82*, *93*, *105*].

Der Einfluss des transvalvulären Gradienten auf die Mortalität, der sich auch in unserer Untersuchung widerspiegelt, wird auch in anderen Arbeiten gezeigt [*8*, *17*]. Levy et al. zeigen auch in ihrem Patientenkollektiv mit 217 Patienten (KÖF < 1,0 cm^2, LV EF ≤ 35%, ΔPmean ≤ 30 mmHg), die sich einem chirurgischem AKE unterzogen, dass Patienten mit einem kleineren ΔPmean ≤ 20 mmHg (29 ± 9%) ein schlechteres 5-Jahres-Überleben aufweisen, als Patienten mit einem ΔPmean > 20 mmHg (53 ± 5%) [*56*]. Auch die Arbeitsgruppe von Amabile et al. analysierte 126 Patienten nach TAVI und stellen fest, dass Patienten mit einem höheren mittlerem Druckgradienten ein höheres 1-Jahres-Überleben aufzeigen (ΔPmean ≤ 40 mmHg vs. > 40 mmHg: 50% vs. 75%) [*1*]. In unserer Analyse zeigt sich, dass der alleinige mittlere Druckgradient eine wichtige prognostische Bedeutung für die postprozedurale Mortalität hat (Abb. 36).

4.2.2 Mortalität bei Patienten mit PLFLG AS

Wie bereits in Abschnitt 4.1.3. beschrieben, erfordern Diagnostik und Therapie bei Patienten mit PLFLG AS besondere Kenntnisse. Hachicha et al. haben in ihrer Analyse an 512 Patienten (KÖFi ≤ 0,6 cm^2/m^2, LV EF ≥ 50%) das Kollektiv in zwei Gruppen nach dem SVI bei dem cut-off-Wert 35 ml/m^2 aufgeteilt und zeigen, dass Patienten mit einem paradoxen niedrigen Flussprofil (PLF) eine geringere 3-Jahres-Überlebensrate besitzen, als Patienten mit normalem Flussprofil (NF) (≤ 35 ml/m^2 vs. > 35 ml/m^2: 76% vs. 86%; p=0,006) [*39*]. Des Weitern beschreiben Hachicha et al., dass ein chirurgischer Klappenersatz die Prognose verbessert. Nach durchschnittlich 25 ± 19 Monaten sind 29% der konservativ behandelten Patienten verstorben, während es in der Patientengruppe, die sich einem chirurgischen Klappenersatz unterzogen, nur 7,5% sind [*39*]. Weiterhin zeigt die Studie, dass konservativ behandelte Patienten mit einer PLF AS ein durchschnittlich höheres Sterblichkeitsrisiko aufweisen, als konservativ behandelte Patienten mit einer NF AS (Mortalität: PLF vs. NF: 29% vs. 18%) und dass Patienten mit der PLF ähnlich stark wie Patienten mit NF AS von dem Klappenersatz profitieren (PLF vs. NF: 7,5% vs. 8%) [*39*]. Auch Dumesnil et al. zeigen in ihrer Analyse an 123 konsekutive Patienten (KÖFi ≤ 0,6 cm^2/m^2, LV EF ≥ 50%, ΔPmean ≤ 40 mmHg, SVI ≤ 35 ml/m^2), dass Patienten mit PLFLG AS von einem chirurgischen AKE mehr profitieren als von der konservativen Therapie (3-Jahres-Überleben chirurgisch vs. konservativ: 90% vs. 69%; p=0,05) [*29*]. Auch Tarantini et al. berichten ebenfalls in ihren Analysen an 102 Patienten (KÖF < 1,0 cm^2, LV EF ≥ 50%, ΔPmean ≤ 30 mmHg), einen signifikanten Sterblichkeitsunterschied nach durchschnittlich 42

Monaten beobachtet zu haben (chirurgisch vs. konservativ: 26% vs. 62%) [*98*]. Ähnliche Ergebnisse erzielen Christensen et al. [*59*] und Barasch et al. [*5*].

Jander et al. vergleichen dagegen in einer prospektiven Studie, Patienten mit einer PLG AS (KÖF < 1,0 cm^2, LV EF ≥ 55%; ΔPmean ≤ 40 mmHg) und Patienten mit einer moderaten AS (MAS, KÖF 1,0 – 1,5 cm^2, LV EF ≥ 55%, ΔPmean 25 – 40 mmHg) bei insgesamt 619 asymptomatischen Patienten aus dem SAES-Register und zeigen, dass sich beide Gruppen hinsichtlich klinischer Ereignisse in Relation zur Aortenklappenerkrankung nach einem Jahr nicht signifikant voneinander unterscheiden (PLG vs. MAS: 3,8% vs. 3,2%) [*45*]. Somit stellen Jander et al. fest, dass diese Patienten sich nicht in einem fortgeschritteneren Stadium befinden und somit auch nicht der Indikation zum AKE unterliegen würden.

Erneut zeigt sich, dass es schwer ist die Ergebnisse in den hier beschriebenen Studien mit heterogenen Patientenkollektiven zu vergleichen. Beispielsweise hatte das Patientenkollektiv in der Studie von Hachicha et al. eine durchschnittliche KÖF von 0,76 cm^2, 74% hatten eine arterielle Hypertonie, 54% eine LV Hypertrophie und 26% einen Myokardinfarkt in der Vergangenheit. Da dies eine retrospektive Studie ist, bleiben die Gründe für die konservative Therapie unbekannt, die möglicherweise in Verbindung mit anderen Komorbiditäten stehen könnten [*39*]. In der Studie von Barasch et al. hatte das Patientenkollektiv dagegen eine durchschnittliche KÖF von 0,85 cm^2 und ca. 91% der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie und LV Hypertrophie [*5*]. In beiden retrospektiven Studien wurden symptomatische Patienten selektiert, die mit einer bereits schlechteren Prognose einhergingen. Im Gegensatz dazu, nahmen an der prospektiven Jander Studie asymptomatischen Patienten teil, die keine LV Hypertrophie aufwiesen und sich somit in einem weniger fortgeschritteneren Krankheitsstadium befanden [*45*]. Auffällig ist auch, dass sowohl in der Hachicha als auch in der Barasch Studie die Patienten signifikante Komorbiditäten aufwiesen, im Vergleich zu den Patienten in der Jander Studie, was möglicherweise einen erheblichen Einfluss auf die Prognose hatte.

In unserer Studie haben wir erstmals den Erfolg der TAVI-Prozedur bei Patienten mit PLFLG AS analysiert. Die Patienten zeigen zwar ein signifikant niedrigeres Überleben im Vergleich zu NFHG Patienten nach einem Jahr (NFHG vs. P-LFLG: 87,8% vs. 71,5%; p=0,006, Abb. 35), jedoch profitieren die Patienten vom perkutanem Klappenersatz ähnlich wie von einem chirurgischem Klappenersatz, wie in den vergangenen Studien gezeigt wurde. So stellt die TAVI eine gute Alternative für Hochrisikopatienten mit PLFLG AS dar.

4.3 Sekundäre Endpunkte

4.3.1 Ejektions-Fraktion

Der AKE führt zu einer Reduktion der LV Nachlast [*42*] und einer Verbesserung der myokardialen Funktion. Frühere Studien und Analysen haben bereits den beachtlichen Effekt des chirurgischen AKE bei Patienten mit einer LFLG AS nachgewiesen, besonders die Auswirkung auf die systolische Funktion [*23*, *42*, *48*, *56*, *77*, *78*, *84*, *93*]. Connolly et al. beschreiben eine durchschnittliche Verbesserung der LV-EF um 10 ± 14 % nach 30 Tagen [*23*]. Dieser Effekt wurde auch bei Patienten mit LFLG AS und nicht-vorhandener kontraktiler Reserve nachgewiesen [*100*]. Auch Quere et al. zeigen in ihrem Patientenkollektiv (KÖF < 1,0 cm^2, ΔPmean ≤ 40 mmHg, LV-EF ≤ 40%) eine Verbesserung der LV-EF um 19 ± 10% bei Patienten mit kontraktiler Reserve und um 17 ± 11% bei Patienten ohne kontraktiler Reserve innerhalb von 30 Tagen [*84*].

Neuere Studien haben diesen Effekt auch bei Patienten mit LV Dysfunktion, die sich einer TAVI-Prozedur unterzogen hatten, nachweisen können [*6*, *8*, *20*, *21*, *31*, *34*, *38*, *109*]. Fraccaro et al. beschreiben dabei eine Verbesserung der LV-EF von 27,7 ± 6% auf 35,2 ± 11,1% [*34*]. Ewe et al. beschreiben eine Verbesserung von 37 ± 8% auf 51 ± 11% nach einem durchschnittlichem Follow-Up von 9,1 ± 5,1 Monaten [*31*]. Auch die Arbeitsgruppe von Gotzmann et al. beschreibt eine Verbesserung der LV-EF nach 6 Monaten von 34 ± 6% auf 46 ± 11% [*38*]. Ben-Dor et al. unterscheiden die Verbesserung der LV-EF nach dem Interventionstyp. Hierbei zeigen Patienten nach TAVI den größten Zugewinn an LV-EF (Ausgangswert: 29,1%, nach 1 Woche: 43,5%, 3-12 Monaten: 49,1%). Im Vergleich zeigen Patienten, die einen chirurgischen Klappenersatz erhalten haben eine geringere Verbesserung (28,1%, 37,3%, 40%), wohingegen Patienten die eine BAV erhalten haben den geringsten Anstieg der LV-EF aufwiesen (27,6%, 31,6%, 35,6%) [*8*]. Diese Beobachtung ist am ehesten durch die günstigeren Effekte auf die Hämodynamik (KÖF und ΔPmean) nach TAVI im Vergleich zum chirurgischen Klappenersatz bzw. BAV zu erklären. Hier scheint das geringe Profil der transkatheter Klappen die größte Abnahme des transvalvulären Gradienten (TAVI > chirurgischer AKE/BAV) zu bewirken, woraus die stärkste Nachlastsenkung und Entlastung für den LV resultiert [*20*, *21*, *46*, *102*].

Auch ist hervorzuheben, dass sich die LV Funktion nach einem chirurgischem AKE nicht verbessert, wenn als Ursache der LV Dysfunktion eine KHK oder Kardiomyopathie besteht [*17*]. Unsere Analysen ergeben eine signifikante Verbesserung

der LV-EF bei LFLG AS Patienten nach der TAVI-Prozedur, unabhängig vom Revaskularisationsstatus und der Genese der Kardiomyopathie, (Abb. 7).

Bei Patienten mit einer PLFLG AS findet sich trotz eines kleinen mittleren Druckgradienten und eines niedrigen Schlagvolumens eine erhaltene LV-EF. Ursächlich scheint eine subendokardiale Fibrose mit einer reduzierten longitudinalen Verkürzung assoziiert zu sein, was Hermann et al. bei 71 Patienten mittels myokardialer Biopsie nach chirurgischem AKE und Gewebedopplerstudien oder mittels MAPSE-Bestimmung aufzeigen konnten [*5*, *24*, *29*, *39*, *44*, *53*, *65*, *79*]. Somit ist die LV-EF ein unzureichender Parameter zur Evaluierung der LV Funktion und sollte in der Routine durch die MAPSE oder den Gewebedoppler erweitert werden. In unserer Studie werden diese Parameter nicht erhoben und können somit nicht ausgewertet werden.
Der Verlauf der LV-EF wird erstmals in unserer Studie beschrieben und zeigt keine signifikante Verschlechterung bei den überlebenden Patienten nach einem 1-Jahres-Follow-Up.

4.3.2 Laborparameter: NT-pro-BNP

Natriuretische Peptide sind unabhängige Prädiktoren für das Überleben und die klinischen Resultate bei einer Bandbreite von kardiologischen Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz, akutem Myokardinfarkt, KHK, sowie Lungenembolie oder pulmonaler Hypertonie [*51*, *60*, *61*, *72*, *85*, *94*, *101*].
Es wurde nachgewiesen, dass bei der AS, das natriuretische Peptid sowohl mit dem Schweregrad der Stenose, als auch dem Schweregrad der Symptome und der LV Dysfunktion korreliert [*9*, *10*, *37*, *58*, *110*, *111*]. Bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS, kann das BNP und/oder das NT-pro-BNP einerseits zur frühzeitigen Selektion und Evaluierung zum chirurgischen AKE herangezogen werden und andererseits als Prädiktor für den postoperativen Verlauf in Bezug auf die Symptomatik und LV Funktion dienen [*9*, *10*, *44*].

Somit stellt sich die Frage ob das BNP bzw. NT-pro-BNP zur Risikostratifizierung bei LFLG und PLFLG AS herangezogen werden kann und inwiefern sich das natriuretische Peptid postoperativ verhält.

Bei Volumenbelastung des linken Ventrikels bzw. der Myokardzellen wird pro-BNP aufgrund des Dehnungsreizes in die Blutbahn ausgeschüttet. Dieses wird anschließend in aktives BNP und in sein N-terminales Fragment (NT-pro-BNP) gespalten. Somit ist

das BNP ein Marker für den Zustand der myokardialen Zellen. Das NT-pro-BNP hat keine Wirkung am BNP-Rezeptor und eine deutlich längere Halbwertszeit. Wegen der längeren Halbwertszeit und renaler Exkretion finden sich im Blutplasma wesentlich höhere Konzentrationen im Vergleich zum aktiven BNP. Wegen der renalen Ausscheidung dieses Fragments, finden sich jedoch Akkumulationen bei einer GFR ≤ 40 ml/min, weshalb in unsere Analyse nur Patienten mit einer GFR > 40 ml/min eingeschlossen wurden.

Ähnlich wie in den anderen Patientenpopulationen korreliert auch bei uns das NT-pro-BNP mit der LV Funktion (LV-EF oder SV [*10*, *60*, *85*]) und steigt proportional zum Schweregrad der Stenose bzw. umgekehrt proportional zur KÖF [*10*, *37*, *83*, *111*]. Einige Studien zeigen, dass ein tendenzieller Unterschied der BNP- bzw. NT-pro-BNP-Level zwischen Patienten mit und ohne LFLG AS besteht [*8*, *10*, *38*].
Hermann et al. zeigen in ihrer Studie an 73 Patienten, dass der NT-pro-BNP Spiegel vor dem AKE, bei Patienten mit PLG AS und bei LG AS signifikant höher ist, als bei Patienten mit einer HG AS (HG AS vs. PLG AS vs. LG AS: 1,418 vs. 3,730 vs. 5,016 pg/ml; $p<0,05$) [*44*]. Auch Pibarot et al. beschreiben in ihren Kommentierungen, dass Patienten mit einer NFHG AS üblicherweise einen NT-pro-BNP Spiegel < 1,500 pg/ml haben und dass Patienten mit PLFLG und LFLG AS, Spiegel > 1,500 pg/ml haben [*79*].

In unseren Beobachtungen zeigt sich insbesondere ein hochsignifikanter Unterschied zwischen der LFLG- und der NFHG-Patientengruppe, was die myokardiale Belastung dieser Patienten wiederspiegelt. Die Level entsprechen nicht denen, die von Pibarot et al. [*79*] beschrieben werden, sondern liegen deutlich höher (Tab. 7; Abb. 8), was damit zusammenhängt, dass sich unsere Patienten in einem wesentlich fortgeschritteneren Stadium befinden und Hochrisikopatienten sind.

4.3.3 Klinik

In einigen Studien wurde bereits der klinische Erfolg und die symptomatische Verbesserung bei Patienten mit LFLG AS nach chirurgischem AKE nachgewiesen [*16*, *23*, *52*, *56*, *68*, *78*, *84*]. Connolly et al. beschreiben eine deutliche klinische Verbesserung der Patienten gemessen an den NYHA-Stadien nach dem AKE. Dabei befinden sich ca. 85% der Patienten vor der Operation im NYHA-Stadium III/IV und danach sind es nur noch 23% [*23*]. Parreira et al. beschreiben in einer Analyse an 68 Patienten eine Reduktion von 68% auf 18% der Patienten mit NYHA-Stadium III/IV

[*78*]. Levy et al. beobachten ähnliches in ihrer Studie an 217 Patienten mit einer Reduktion von 79% auf 16% [*56*] nach der Operation. Auch die Arbeitsgruppe von Monin et al. findet eine Verbesserung von ca. 81% auf 5% in den NYHA-Stadien III/IV [*68*]. Kulik et al. beschreiben eine durchschnittliche Verbesserung der NYHA-Stadien um 1,2 Stadien bei Patienten mit LFLG AS [*52*]. Vergleicht man die Zahlen mit Patienten die eine TAVI erhalten haben so finden Gotzmann et al. in ihrer Analyse an 15 TAVI-Patienten eine Verbesserung der NYHA-Stadien bei ca. 80% der Patienten [*38*]. Im bisher größten Kollektiv (n=1.302) beschreiben Lauten et al., dass sich ca. 95% der Patienten in der LG AS Gruppe in der NYHA Klasse III/IV befinden und 69,4% der Patienten nach 30 Tagen in NYHA-Stadium I/II. Dennoch ist festzuhalten, dass der Anteil an NYHA IV Patienten nach 30 Tagen in der LG AS Gruppe signifikant höher ist (NYHA IV: LG AS vs. HG AS: 12% vs. 4,5%; $p<0,01$) [*54*].
Auch unsere Analysen unterstützen diese Ergebnisse (Abb. 32) und zeigen einen ähnlichen klinischen Erfolg in den unterschiedlichen Subgruppen.

Der klinische Erfolg des AKE bei Patienten mit PLFLG AS wurde bis zum jetzigem Zeitpunkt unzureichend untersucht. Hermann et al. [*44*] beschreiben, dass sich von 11 Patienten vor dem chirurgischen Klappenersatz 8 (73%) im NYHA-Stadium III und 3 in Stadium IV (27%) befinden. Innerhalb von 9 Monaten nach AKE sind 2 Patienten (18%) verstorben und 9 (82%) befinden sich in Stadium NYHA III. Somit zeigt sich in dieser Arbeit keine klinische Verbesserung der Patienten.
In unserer Studie dagegen ist eine deutliche Verbesserung der NYHA-Stadien zu sehen. In allen drei Gruppen verbessern sich bei den Überlebenden die NYHA-Stadien deutlich (Kapitel 3.11., Abb. 32).

4.3.4 Nachlast, valvulo-arterielle Impedanz, Zva

Die senile AS ist pathomorphologisch degenerativer und kalzifizierender Natur und wird häufig begleitet von Atherosklerose [*36*, *74*]. Im Rahmen der Atherosklerose versteift sich der arterielle Gefäßraum und es resultiert eine erniedrigte arterielle Compliance (SAC) [*15*]. Somit sind viele Patienten einer doppelten Last ausgesetzt. Einerseits der valvulären Last durch die reduzierten KÖF und andererseits der vaskulären Last durch den erhöhten vaskulären Wiederstand SVR bzw. die erniedrigte SAC [*29*, *47*]. Diese doppelte Last wird durch die valvulo-arterielle Impedanz (Zva) berechnet, die sowohl die valvuläre als auch vaskuläre Komponente beinhaltet. Dieser Index repräsentiert jeden Millimeter des Blutes, der aus dem LV gepumpt wird und

wurde in einigen Studien als Risikofaktor für die Mortalität bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten nachgewiesen [*15*, *39*]. Marechaux et al. zeigen, dass bei Patienten mit AS und einer normalen LV-EF, ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten Zva und einem reduzierten Deformations-Index besteht [*62*].
Hachicha et al. demonstrieren in ihrer Analyse, dass Patienten mit einem Zva > 5,5 mmHg/mL/m^2 eine erhöhte Mortalität aufweisen [*39*]. Cramariuc et al. zeigen, dass Patienten mit einer PLF AS (SVI < 22 mL/m^2) einen signifikant höhere Zva im Vergleich zu Patienten mit NF AS haben [*24*].
Auch in unserer Analyse bestätigt sich, dass bei höherem vaskulären Wiederstand (SVRI) bzw. niedrigerer vaskulärer Compliance (SAC) eine höhere Nachlast (Zva) besteht (Abb. 16). Auch scheint die erhöhte Nachlast (Zva) eine stärkere Belastung des LV zu bedingen, was sich in einem reduziertem LVSWI (Abb. 17) und in erhöhten NT-pro-BNP-Werten wiederspiegelt (Abb. 30). Interessant ist, dass insbesondere Patienten mit einer PLFLG AS eine höhere Zva im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen aufweisen, was für ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium spricht. Beobachtet man inwiefern sich das Zva nach der TAVI-Prozedur veränderte, so stellte man fest, dass bei Patienten mit einer NFHG AS die Zva signifikant gesunken ist im Vergleich zu Patienten mit einer PLFLG oder LFLG AS. Aus dieser Beobachtung könnte resultieren, dass Patienten mit einer PLFLG und LFLG AS eine starke Atherosklerose aufweisen, die durch den AKE unbeeinflusst bleibt. Tatsächlich wird diese Theorie bei deutlich höherer Prävalenz von Atherosklerose im Sinne einer pAVK bei Patienten mit P-LFLG (31,0%; p_1=0,019) und LFLG (36,1%; p_2=0,003) im Vergleich zu NFHG (13,5%) bestätigt. Konsistent zu dieser Theorie ist auch die Beobachtung, dass nach TAVI bei Patienten mit NFHG AS die valvuläre Last (valvuloarterielle Impedanz, Zva) kleiner ist und damit effektiver und günstiger durch die Katheterklappe verändert wird. Im Gegensatz dazu wird bei Patienten mit einer LFLG AS die valvuläre Last aufgehoben, was jedoch bei geringer systemischen arteriellen Compliance (SAC) nur zu einer mäßigen Reduktion der valvulo-arteriellen Impedanz (Zva) führt. Hieraus resultiert die besondere Bedeutung einer intensivierten Nachlast-senkenden Medikation (Calciumkanalblocker, etc.), die vor TAVI eventuell kontraindiziert gewesen wäre.

4.4 Prognostische Risikofaktoren für die Mortalität nach TAVI

In vielen AKE-Studien, sowohl bei chirurgischem Klappenersatz als auch nach TAVI, werden uni- und multivariate Analysen zur Bestimmung von prognostischen Risikofaktoren als unabhängige Einflussgrößen auf die Mortalität untersucht. Dabei

spielt besonders das Alter [*19*, *39*, *40*, *45*, *91*, *98*], das männliche Geschlecht [*43*, *45*], der BMI [*49*, *98*], die moderate bis hochgradige Mitralinsuffizienz [*49*, *55*, *56*], pulmonale Hypertonie [*28*], der EuroScore [*1*, *56*, *67*], die kontraktile Reserve [*69*] und viele weitere Faktoren eine wesentliche Rolle. In unserer Studie erzielen diese Parameter kein Signifikanzniveau, jedoch andere Parameter, die bereits in früheren Studien beschrieben wurden. Die LV-EF wird bereits von Shibayama et al. [*91*] als Risikofaktor für die Mortalität mit einem HR von 3.38 und einem 95% CI von 1.34 – 8.52 (p<0,01) bei LV-EF < 50% beschrieben. Clavel et al.[*19*] und Vasa-Nicotera et al. [*106*] beschreiben bei Patienten mit LV-EF ≤ 35% ein HR von 1.37 (CI 95%: 0.98 – 1.92; p=0,06) bzw. 2.5 (CI 95%:1.1 – 5.7; p=0,036). Auch Ding et al. [*28*] analysieren für Patienten mit LV-EF ≤ 40% ein HR von 0.74 (CI 95%: 0.63 – 0.89; p=0,030). In unserer Studie ergibt sich für Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten Pumpfunktion ein HR von 2.320 mit einem 95%-CI 1.340 – 4.018 (p=0,0027).

Des Weiteren wird in vielen Studien gezeigt, dass der mittlere Druckgradient eine essentielle Rolle im Bezug auf die Mortalität spielt. Dabei liegen die HR-Werte zwischen 0.89 und 2.58 [*1*, *8*, *49*, *56*, *67*, *69*]. Auch in unserer multivariaten Analyse ergibt sich eine HR von 2.820 (CI 95%: 1.680 – 4.760; p<0,0001). Dieser Befund ist kongruent mit der Beobachtung, dass primär der Schlagvolumen-Index (in Abhängigkeit von der LV-Funktion ± Fibrose) besser zwischen weiter fortgeschrittenem Erkrankungsstadium einer AS und früherem Krankheitsstadium diskriminieren kann. So finden sich praktisch deckungsgleiche Mortalitätskurven bei Patienten mit einem SVI ≤ 35 mL/m^2 und einem NT-pro-BNP > 1500 ng/L bzw. bei SVI > 35 mL/m^2 und einem NT-pro-BNP ≤ 1500 mg/L.

Das Paravalvuläre Leck stellt eine Komplikation nach TAVI dar und wurde bereits in vielen Studien als Risikofaktor beschrieben, wie beispielsweise von Vasa-Nicotera et al. [*106*] und Toggweiler et al. [*99*], die eine HR von 4.2 (CI 95%: 2.1 – 8.6; p<0,001) bzw. 2.98 (CI 95%: 1.44 – 6.17; p<0,01) ermitteln. Unsere Analysen ergeben eine HR von 2.437 (CI 95%: 1.610 – 7.339; p=0,0014).

Der Biomarker CRP stellt laut unseren Analysen einen unabhängigen Risikofaktor dar (HR 4.250, CI 95%: 3.430 – 5.450; p<0,0001). Es wurde bereits von Sinnig et al. [*92*] beschrieben, dass eine SIRS bzw. ein CRP-Anstieg Risikofaktoren für Mortalität darstellen.

Ein weiteres Ergebnis unserer Analyse, ist die periprozedural erworbene majore Gefäßkomplikation als Risikofaktor für die Mortalität mit einer HR von 4.705 (CI 95: 2.177 – 10.165; p<0,0001).

5 Zusammenfassung

Die transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) gilt zur Therapie der Aortenklappenstenose bei Hochrisikopatienten als etabliert. Unklarheit besteht bislang, ob die TAVI auch bei Patienten im „low-flow und low-gradient“ Status mit hochgradiger Aortenstenose mit einer ähnlichen Erfolgsrate angewendet werden kann. Grundsätzlich wird zwischen der low-flow, low-gradient Aortenstenose mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (LFLG) und jener mit paradox erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion unterschieden (P-LFLG).

Anhand des hier untersuchten sehr umfangreichen Datensatzes, der erstmals invasive Rechtsherz- und Linksherzkatheterdaten umfasst, zeigt sich, dass die TAVI auch bei speziellen Subgruppen wie die der LFLG und P-LFLG mit Erfolg angewendet werden kann. Im Vergleich zur klassischen Aortenstenose mit hohem Gradienten (NFHG) zeigen sich eine vergleichbare prozedurale Sicherheit, günstige Auswirkungen auf die Mortalität und funktionelle Kapazität, sowie günstige laborchemische und hämodynamische Veränderungen in den untersuchten Subgruppen. So lässt sich bereits akut nach TAVI eine Abnahme des mittleren Druckgradienten, Zunahme des Herzzeitminutenvolumens, eine Abnahme der valvuloarteriellen Impedanz/Nachlast, sowie eine Verbesserung des links- und rechtsventrikulären Arbeitsindex feststellen.

Ein weiteres Ziel war es unabhängige Risikofaktoren für Mortalität in unserem Patientenkollektiv zu analysieren. So zeigt sich, dass Patienten mit periprozedural majoren Gefäßkomplikationen (VARC) ein 4-fach erhöhtes Risiko haben zu versterben. Auch eine postprozedurale paravalvuläre Leckage ($\geq II^{+}$) bedingt eine 2,5-fach erhöhte Mortalität, die glücklicherweise in unserer Untersuchung nur in 5% beobachtet wurde. Bei Patienten mit einem kleinen mittleren Druckgradienten (ΔPmean $\leq$ 40 mmHg) und/oder einer hochgradig eingeschränkten Pumpfunktion (LV-EF $\leq$ 30%) zeigt sich ein fast 3-fach bzw. 2-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko. Finden sich erhöhte Spiegel von CRP vor Implantation, so zeigt sich auch hier, wie bei anderen kardiovaskulären Interventionen beschrieben, eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit im Rahmen der TAVI.

Generell zeigen die Analysen sowohl für die LFLG als auch für die P-LFLG Gruppe, vergleichbare Daten mit den in der Literatur beschriebenen Effekten nach chirurgischem Klappenersatz. Die überlebenden Patienten profitierten bezüglich der Klinik (NYHA) enorm von der TAVI. So erfahren die Patienten in nur kürzester Zeit eine Verbesserung der LV-EF und eine wesentliche Entlastung für den linken Ventrikel,

was sich an der Reduktion des Biomarkers NT-pro-BNP erkennen lässt. Diese Veränderungen gelten insbesondere für Patienten mit LFLG AS. Bei Patienten mit einer P-LFLG AS wird wegen kleiner transvalvulärer Gradienten augenscheinlich die systolische LV Funktion regelhaft überschätzt. Mittels Swan-Ganz-Katheter zeigt sich insbesondere hier eine hohe valvuloarterielle Impedanz (Zva, als Maß der globalen Nachlast) vor und nach TAVI, was eine besondere Implikation hinsichtlich der pharmakologischen Nachbetreuung (Nachlastsenkung) nahelegt. Auch zeigt sich anhand der Mortalität und der Verteilung der NYHA-Stadien, dass sich Patienten mit P-LFLG im Vergleich zu Patienten mit NFHG in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium befinden und somit einer besonderen Aufmerksamkeit bedürfen. Interessant ist in diesem Zusammenhang ein gewisses diagnostisches Dilemma, da 35 Patienten von der Analyse per Definition (Klappenöffnungsfläche < 1 cm^2) ausgeschlossen wurden, obwohl sie sich eindeutig aufgrund von morphologischen Kriterien (Verkalkung der Aortenklappe mit eingeschränkter Separation) und typischen klinischen Beschwerden für eine TAVI qualifizierten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die TAVI für alle Patienten mit erhöhtem Risiko für einen konventionellen Klappenersatz empfohlen werden kann, obgleich bei Patienten mit hochgradig reduzierter LV-Funktion eine deutlich erhöhte Sterblichkeit im Verlauf registriert wird.

6 Einwilligungserklärung

Hamburger Datensammlung im Rahmen von perkutanen Klappenimplantationen

Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Klinik für Kardiologie (Direktor: Prof. Dr. K. H. Kuck); Lohmühlenweg 5; 20099 Hamburg

Identifikationsnummer:						

Sehr geehrte Frau/sehr geehrter Herr.....,

hiermit bitten wir Sie um ihr Einverständnis zur wissenschaftlichen Verwendung Ihrer personenbezogenen Daten sowie Ihrer medizinischen Daten im Rahmen der bei uns erfolgten bzw. noch zu erfolgenden perkutanen Klappenimplantation.

Einwilligungserklärung

zur Teilnahme an einer medizinischen Datenbank für die wissenschaftliche Erforschung des Einflusses einer perkutanen Klappenimplantation auf das kardiovaskuläre System und die entsprechenden Veränderungen von neurohumoralen Systemen AK St. Georg
(Direktor: Prof. Dr. K.H. Kuck)

Hiermit erkläre ich, dass ich schriftlich über Zweck, Ablauf und Bedeutung dieser Datenerhebung sowie über die mit der Datensammlung verbundenen Vorteile und Risiken aufgeklärt wurde. Über meine Rechte bin ich informiert worden. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme dieser Erhebung zu überdenken und frei zu treffen. Ich habe die mir vorgelegte Patienteninformation verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich bin bereit, an dem o.g. Vorhaben teilzunehmen und bin insbesondere auch damit einverstanden, dass meine Daten im Rahmen meiner Herzerkrankungen untersucht werden und dass meine medizinischen und persönlichen Daten (Stammdaten) in einer Studien-Datenbank gemäß vorliegender Patienteninformation gespeichert werden.

Ich bin damit einverstanden, dass die bei mir im Rahmen einer Herz-Ultraschalluntersuchung (Echokardiographie) , LZ-EKG-Aufzeichnung und Kontroll-Blutentnahmen gewonnenen Daten im AK St. Georg in pseudonymisierter Form verarbeitet, gelagert und für wissenschaftliche Zwecke analysiert werden dürfen.

Ich stimme zu, dass meine Adresse – getrennt von den Gesundheitsdaten – gespeichert wird, und dass ich zu einem späteren Zeitpunkt erneut zur Erfassung des Gesundheitszustandes kontaktiert werde, zum Beispiel im Rahmen eines Telefon-Interviews.

Ich bin mir bewusst, dass ich für die Teilnahme an der Datenerhebung kein Entgelt erhalte.
Ich bin mit der Nutzung der Forschungsergebnisse dieser Studie sowie meiner medizinischen Daten einverstanden. Meine Persönlichkeitsrechte (insbesondere mein Recht auf Auskunft, Berichtigung, Widerspruch gegen die Weiterverarbeitung, Sperrung und Löschung meiner Daten) bleiben hiervon unberührt.

Mir ist bekannt, dass ich auf Anfrage Auskunft über alle über mich gespeicherten Daten erhalte, wenn ich das wünsche.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit widersprechen kann.
Im Falle eines Widerrufs werden alle meine Daten vernichtet, sofern gesetzliche Bestimmungen der Vernichtung nicht entgegen stehen.

☐ **JA** ☐ **NEIN**

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz Bei der oben genannten Datensammlung werden persönliche Stammdaten und medizinische Daten (z.B. Ergebnisse der Echountersuchung) erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen in pseudonymisierter Form und setzt vor Teilnahme an der Datenerhebung folgende freiwillige Einwilligung voraus: Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung Echodaten von mir gelagert und analysiert werden und die daraus gewonnenen Daten gespeichert und wissenschaftlich ausgewertet werden. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Datensammlung erhobene medizinische Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern ohne Namensnennung aufgezeichnet, gespeichert, verarbeitet und weitergegeben werden und dass diese medizinischen Daten *ohne Namensnennung* über eine Pseudonym **korreliert** und für wissenschaftliche Zwecke analysiert werden.	☐ **JA** ☐ **NEIN**

Nachname: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Geburtsort: _____

_____ / _____

Ort, Datum (vom Patienten auszufüllen) Unterschrift der Patientin / des Patienten

7 Tabellen

	ALLE n=226	NFHG n= 148	P-LFLG n=42	LFLG n=36	p_1	p_2
Geschlecht: männlich	42,9% [97]	41,9% [62]	26,2% [11]	66,7% [24]	0,074	**0,009**
Alter [Jahre]	79,90 ± 7,08	80,13 ± 7,15	80,62 ± 6,31	78,11 ± 7,52	0,903	0,232
log. Euro-Score [%]	23,94 ± 17,65	19,35 ± 13,86	23,76 ± 14,77	42,99 ± 21,77	0,203	**<0,001**
Body mass index [kg/m^2]	26,33 ± 4,95	26,71 ± 5,09	25,85 ± 5,28	25,37 ± 3,65	0,552	0,325
Körpergröße [cm]	167,47 ± 9,07	167,27 ± 8,86	165,51 ± 9,64	170,97 ± 8,43	0,468	0,084
Körpergewicht [kg]	74,14 ± 16,08	74,98 ± 16,39	71,44 ± 17,93	74,23 ± 11,45	0,388	0,966
Körperoberfläche [m^2]	1,95 ± 0,22	1,96 ± 0,19	1,88 ± 0,33	1,99 ± 0,04	0,068	0,714
Komorbiditäten						
Arterielle Hypertonie	87,6% [198]	87,8% [130]	90,5% [38]	83,3% [30]	0,788	0,580
Koronare Herzkrankheit	58% [131]	54,1% [80]	57,1% [24]	75,0% [27]	0,861	**0,024**
PTCA in letzten 8 Wochen	20,4% [46]	19,6% [29]	19,0% [8]	25,0% [9]	1,000	0,494
Porzellan-Aorta	18,6% [42]	15,5% [23]	27,4% [9]	27,8% [10]	0,248	0,389
Bereits Herz-OPs	17,7% [40]	10,8% [16]	26,2% [11]	36,1% [13]	**0,022**	**0,001**
Niereninsuffizienz	37,6% [85]	31,1% [46]	47,6% [20]	52,8% [19]	0,065	**0,019**
Dialyse-Patienten	3,5% [8]	2,0% [3]	4,8% [2]	8,3% [3]	0,306	0,090
Diabetes mellitus	26,5% [60]	27,0% [40]	23,8% [10]	27,8% [10]	0,843	1,000
Hyperlipoproteinämie	30,1% [68]	27,0% [40]	33,3% [14]	38,9% [14]	0,442	0,220
Vorhofflimmern	41,2% [93]	33,8% [50]	66,7% [28]	41,7% [15]	**<0,001**	0,438
pAVK	20,4% [46]	13,5% [20]	31,0% [13]	36,1% [13]	**0,019**	**0,003**
COPD	12,8% [29]	12,2% [18]	11,9% [5]	16,7% [6]	1,000	0,580
Karzinom	12,8% [29]	12,2% [18]	9,5% [4]	19,4% [7]	0,788	0,279
Hirninsult in Vergangenheit	14,2% [32]	13,5% [20]	14,3% [6]	16,7% [6]	1,000	0,601
NYHA Klasse						
II$^+$	10,2% [23]	14,2% [21]	2,4% [1]	2,8% [1]	0,025	0,002
III$^+$	68,6% [155]	70,9% [105]	69,0% [29]	58,3% [21]		
IV$^+$	21,2% [48]	14,9% [22]	28,6% [12]	38,9% [14]		
Herzschrittmacher	13,7% [31]	10,8% [16]	11,9% [5]	27,8% [10]	0,786	0,015

Tab. 6: Demographische Daten.

	ALLE n=226	NFHG n= 148	P-LFLG n=42	LFLG n=36	p_1	p_2
Aortenklappeninsuffizienz					**0,034**	0,051
$< I^+$	70,8% [160]	71,6% [106]	54,8% [23]	86,1% [31]		
$\geq II^+$	29,2% [66]	28,4% [42]	45,2% [19]	13,9% [5]		
Mitralklappeninsuffizienz					**0,029**	**0,006**
$< I^+$	51,3% [116]	58,8% [87]	40,5% [17]	33,3% [12]		
$\geq II^+$	48,7% [110]	41,2% [61]	59,5% [25]	66,7% [24]		
Trikuspidalklappeninsuffizienz					0,063	**0,003**
$< I^+$	69,0% [156]	75,7% [112]	61,9% [26]	50,0% [18]		
$\geq II^+$	31,0% [70]	24,3% [36]	38,1% [16]	50,0% [18]		
LA [mm]	46,86 ± 6,38	45,20 ± 5,89	49,06 ± 6,10	50,84 ± 6,25	**0,003**	**<0,001**
Aortenklappe						
Vmax [m * sec^{-1}]	3,94 ± 0,82	4,33 ± 0,64	3,61 ± 0,65	2,91 ± 0,43	**<0,001**	**<0,001**
Pmax [mm Hg]	63,73 ± 21,98	74,22 ± 17,65	52,13 ± 15,54	37,25 ± 11,81	**<0,001**	**<0,001**
Pmean [mm Hg]	39,39 ± 14,93	46,36 ± 12,39	30,56 ± 10,16	22,07 ± 7,41	**<0,001**	**<0,001**
Aorta ascendens [mm]	30,82 ± 6,27	30,87 ± 5,03	31.02 ± 10,39	30,33 ± 4,27	0,993	0,934
Bulbus [mm]	32,14 ± 3,69	32,09 ± 3,81	32,54 ± 3,35	31,89 ± 3,69	0,834	0,972
LVOT [mm]	20,30 ± 1,69	20,23 ± 1,64	20,04 ± 1,50	20,91 ± 2,02	0,826	0,156
LV EDD [mm]	49,37 ± 6,61	46,86 ± 5,68	50,21 ± 4,82	56,95 ± 5,64	**0,012**	**<0,001**
Dicke des IVS [mm]	13,47 ± 2,10	14,01 ± 1,88	12,85 ± 1,88	11,86 ± 2,51	**0,019**	**0,001**
Dicke der HW [mm]	13,01 ± 1,80	13,29 ± 1,57	12,76 ± 1,62	12,21 ± 2,72	0,371	0,084
E/E’	15,43 ± 7,31	14,78 ± 5,90	15,46 ± 7,35	18,16 ± 11,46	0,887	0,135

Tab. 7: Echokardiographische Daten.

	ALLE N=226	NFHG N=148	P-LFLG N=42	LFLG N=36	p_1	p_2
CRP [mg/L]						
prä TAVI	20,85 ± 38,07	18,34 ± 35,42	23,14 ± 50,77	28,80 ± 31,36	0,725	0,265
post TAVI	32,03 ± 52,73	30,42 ± 53,58	34,85 ± 59,23	35,43 ± 41,20	0,865	0,846
p	**<0,001**	**0,002**	**0,083**	0,097		
Kreatinin [mg/dL]						
prä TAVI	1,32 ± 1,03	1,21 ± 0,91	1,52 ± 1,42	1,54 ± 0,95	0,162	0,157
post TAVI	1,17 ± 1,09	1,10 ± 1,06	1,29 ± 1,29	1,34 ± 0,95	0,544	0,415
p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**0,019**		
GFR [ml/min]						
prä TAVI	59,87 ± 22,20	62,91 ± 21,41	54,03 ± 23,86	53,94 ± 21,55	**0,047**	0,056
post TAVI	68,20 ± 22,74	71,41 ± 21,51	63,34 ± 24,32	60,53 ± 23,66	0,082	**0,019**
p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**0,007**		
Natrium [mmol/L]						
prä TAVI	**137,94 ± 3,84**	137,88 ± 3,86	138,40 ± 3,26	137,69 ± 4,36	0,689	0,956
post TAVI	**136,62 ± 4,16**	136,49 ± 4,14	136,53 ± 3,12	137,25 ± 5,21	0,998	0,541
p	**<0,001**	**<0,001**	**0,001**	0,400		
Kalium [mmol/L]						
prä TAVI	4,05 ± 0,60	4,03 ± 0,60	4,08 ± 0,55	4,11 ± 0,68	0,889	0,747
post TAVI	4,04 ± 0,58	4,01 ± 0,55	4,11 ± 0,58	4,04 ± 0,67	0,557	0,972
p	0,715	0,751	0,683	0,276		
LDH [U/L]						
prä TAVI	272,48 ± 590,37	285,13 ± 724,85	249,85 ± 83,17	245,50 ± 69,72	0,931	0,923
post TAVI	239,34 ± 142,49	236,40 ± 162,35	243,97 ± 97,40	246,40 ± 87,75	0,947	0,915
p	0,404	0,431	0,514	0,742		
CK [U/L]						
prä TAVI	99,18 ± 224,31	111,84 ± 271,14	83,05 ± 95,66	66,11 ± 38,84	0,718	0,469
post TAVI	125,71 ± 166,03	140,97 ± 191,95	115,20 ± 106,66	75,08 ± 68,78	0,613	0,064
p	**0,001**	**0,005**	0,056	0,477		
CK-MB [U/L]						
prä TAVI	19,16 ± 14,85	19,64 ± 15,76	19,87 ± 15,75	16,39 ± 8,83	0,995	0,418
post TAVI	24,28 ± 15,66	24,90 ± 14,12	25,43 ± 16,72	20,40 ± 19,92	0,977	0,236
p	**<0,001**	**<0,001**	0,142	0,263		

	ALLE N=226	NFHG N=148	P-LFLG N=42	LFLG N=36	p_1	p_2
NT-pro-BNP [ng/L]						
prä TAVI	3999,27 ± 7276,02	2427,72 ± 5102,92	2916,70 ± 2647,15	11910,08 ± 12000,00	0,932	**<0,001**
post TAVI	3871,78 ± 7111,27	2206,80 ± 3452,70	3139,86 ± 4678,91	9599,81 ± 13822,39	0,917	**<0,001**
p	0,827	0,778	0,434	0,283		
Leukozyten [/nL]						
prä TAVI	8,07 ± 3,52	8,02 ± 3,36	7,94 ± 4,80	8,45 ± 2,39	0,989	0,759
post TAVI	9,32 ± 4,51	9,34 ± 4,07	9,95 ± 6,88	8,54 ± 2,34	0,687	0,565
p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	0,512		
Erythrozyten [/pL]						
prä TAVI	4,09 ± 0,62	4,07 ± 0,63	4,10 ± 0,61	4,15 ± 0,62	0,958	0,712
post TAVI	3,59 ± 0,54	3,56 ± 0,56	3,55 ± 0,53	3,76 ± 0,42	0,987	0,089
p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**		
Hämoglobin [g/dL]						
prä TAVI	12,09 ± 1,96	12,14 ± 1,88	12,07 ± 1,57	11,90 ± 2,65	0,971	0,764
post TAVI	10,56 ± 1,48	10,44 ± 1,53	10,52 ± 1,48	11,08 ± 1,20	0,941	0,041
p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**0,038**		
Thrombozyten [/nL]						
prä TAVI	223,95 ± 89,35	229,82 ± 74,78	224,23 ± 75,15	199,20 ± 98,18	0,903	0,079
post TAVI	175,98 ± 69,61	185,49 ± 69,04	166,37 ± 60,05	154,08 ± 76,77	0,217	0,029
p	**<0,001**	<0,001	**<0,001**	**<0,001**		

Tab. 8: Laborchemische Daten.

	ALLE N=226	NFHG N=148	P-LFLG N=42	LFLG N=36	p_1	p_2
KÖF [cm^2]						
prä TAVI	0,72 ± 0,19	0,69 ± 0,19	0,75 ± 0,17	0,77 ± 0,19	0,125	**0,049**
post TAVI	1,87 ± 0,33	1,90 ± 0,28	1,78 ± 0,50	1,90 ± 0,23	0,095	**0,996**
p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**		
Peak-to-Peak [mm Hg]						
prä TAVI	47,91 ± 24,84	59,37 ± 20,41	26,87 ± 20,15	24,91 ± 10,69	**<0,001**	**<0,001**
post TAVI	3,71 ± 4,79	4,34 ± 5,40	3,24 ± 3,74	1,73 ± 1,84	0,377	**0,010**
p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**		
ΔPmean [mm Hg]						
prä TAVI	43,72 ± 16,70	52,94 ± 12,04	26,19 ± 7,74	26,26 ± 8,52	**<0,001**	**<0,001**
post TAVI	10,06 ± 7,25	11,05 ± 8,14	8,87 ± 4,90	7,48 ± 4,45	0,199	0,022
p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**		
LV ESP [mm Hg]						
prä TAVI	161,61 ± 33,71	177,66 ± 24,88	138,26 ± 30,70	123,33 ± 18,58	**<0,001**	**<0,001**
post TAVI	131,31 ± 25,65	136,73 ± 25,04	130,68 ± 23,38	110,67 ± 19,71	0,317	**<0,001**
p	**<0,001**	**<0,001**	0,385	**<0,001**		
LV EDP [mm Hg]						
prä TAVI	16,10 ± 6,48	16,12 ± 6,20	14,21 ± 6,37	18,15 ± 7,22	0,197	0,195
post TAVI	18,21 ± 7,40	18,65 ± 7,82	17,35 ± 6,75	17,42 ± 6,32	0,567	0,629
p	**<0,001**	**<0,001**	**0,005**	0,602		
AoP systolisch [mm Hg]						
prä TAVI	113,86 ± 24,23	118,28 ± 23,01	111,62 ± 25,85	98,42 ± 20,87	0,216	**<0,001**
post TAVI	127,44 ± 25,13	132,17 ± 24,95	127,21 ± 23,01	108,94 ± 19,54	0,446	**<0,001**
p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**0,002**		
AoP diastolisch [mm Hg]						
prä TAVI	53,52 ± 12,42	53,79 ± 12,25	53,05 ± 13,48	52,94 ± 12,17	0,933	0,923
post TAVI	52,32 ± 10,68	52,56 ± 10,18	53,55 ± 11,95	49,97 ± 11,07	0,847	0,378
p	0,250	0,273	0,540	0,153		
AoP mittel [mm Hg]						
prä TAVI	73,63 ± 14,59	75,29 ± 14,01	72,57 ± 15,75	68,10 ± 14,47	0,507	**0,022**
post TAVI	77,36 ± 13,56	79,10 ± 13,00	78,11 ± 13,72	69,63 ± 13,29	0,898	**0,001**
p	**<0,001**	**0,002**	**0,008**	0,503		

	ALLE N=226	NFHG N=148	P-LFLG N=42	LFLG N=36	p_1	p_2
PAP systolisch [mm Hg]						
prä TAVI	42,76 ± 15,74	40,81 ± 15,08	42,73 ± 18,00	51,03 ± 13,08	0,751	**0,003**
post TAVI	43,67 ± 14,42	41,59 ± 14,04	44,39 ± 13,93	51,59 ± 14,23	0,480	**0,001**
p	0,285	0,469	0,346	0,890		
PAP diastolisch [mm Hg]						
prä TAVI	18,11 ± 7,00	16,60 ± 6,06	18,68 ± 7,74	23,83 ± 6,94	0,171	**<0,001**
post TAVI	18,75 ± 7,66	17,40 ± 7,39	19,79 ± 8,19	23,10 ± 6,34	0,158	**0,001**
p	0,252	0,158	0,421	0,354		
PAP mittel [mm Hg]						
prä TAVI	26,33 ± 9,30	24,67 ± 8,39	26,69 ± 10,67	32,90 ± 8,49	0,392	**<0,001**
post TAVI	27,06 ± 9,39	25,46 ± 9,06	27,99 ± 9,49	32,60 ± 8,58	0,248	**<0,001**
p	0,212	0,216	0,307	0,598		
PCWP [mm Hg]						
prä TAVI	18,32 ± 8,28	16,92 ± 6,60	18,62 ± 8,31	23,74 ± 11,82	0,426	**<0,001**
post TAVI	18,84 ± 7,91	17,64 ± 7,67	19,79 ± 8,30	22,64 ± 7,24	0,245	**0,005**
p	0,150	0,317	0,316	0,658		
RA [mm Hg]						
prä TAVI	10,45 ± 6,04	9,11 ± 4,91	10,65 ± 5,86	15,33 ± 7,96	0,562	**0,002**
post TAVI	10,44 ± 5,28	9,31 ± 4,88	12,73 ± 5,34	12,59 ± 5,49	**0,001**	**0,005**
p	0,533	0,477	0,236	0,214		
HF [/min]						
prä TAVI	63,83 ± 16,05	60,73 ± 13,71	71,41 ± 18,22	67,71 ± 18,81	**<0,001**	**0,042**
post TAVI	67,95 ± 15,06	65,49 ± 11,80	71,05 ± 17,48	74,12 ± 20,74	0,085	**0,006**
p	**<0,001**	**<0,001**	0,850	**0,044**		
SV [ml]						
prä TAVI	68,70 ± 24,01	77,79 ± 22,18	48,15 ± 10,66	59,29 ± 23,86	**<0,001**	**<0,001**
post TAVI	66,44 ± 22,91	74,34 ± 22,43	51,90 ± 17,90	53,28 ± 13,82	**<0,001**	**<0,001**
p	0,071	0,062	0,099	0,068		
SVI [ml/m^2]						
prä TAVI	37,63 ± 12,40	42,92 ± 11,62	27,28 ± 4,78	30,29 ± 9,94	**<0,001**	**<0,001**
post TAVI	36,52 ± 11,82	40,83 ± 11,03	29,50 ± 10,30	28,14 ± 6,93	**<0,001**	**<0,001**
p	0,081	**0,037**	0,140	0,060		

	ALLE N=226	NFHG N=148	P-LFLG N=42	LFLG N=36	p_1	p_2
HZV [L/min]						
prä TAVI	4,16 ± 1,27	4,58 ± 1,27	3,31 ± 0,81	3,58 ± 0,95	**<0,001**	**<0,001**
post TAVI	4,33 ± 1,31	4,73 ± 1,27	3,46 ± 1,10	3,83 ± 1,02	**<0,001**	**0,001**
p	**0,047**	0,224	0,085	0,254		
CI [L/min/m^2]						
prä TAVI	2,28 ± 0,64	2,51 ± 0,64	1,87 ± 0,37	1,91 ± 0,48	**<0,001**	**<0,001**
post TAVI	2,37 ± 0,66	2,58 ± 0,63	1,96 ± 0,53	2,05 ± 0,55	**<0,001**	**<0,001**
p	0,051	0,251	0,096	0,222		
Zva [mmHg/ml/m^2]						
prä TAVI	4,45 ± 1,31	4,19 ± 1,21	5,18 ± 1,20	4,52 ± 1,53	**<0,001**	0,379
post TAVI	4,11 ± 1,28	3,76 ± 1,11	4,96 ± 1,37	4,46 ± 1,24	**<0,001**	**0,015**
p	**0,002**	**<0,001**	0,612	0,898		
SAC [(ml/m^2)/mmHg]						
prä TAVI	0,68 ± 0,29	0,73 ± 0,27	0,51 ± 0,15	0,70 ± 0,34	**<0,001**	0,866
post TAVI	0,51 ± 0,19	0,54 ± 0,20	0,42 ± 0,15	0,49 ± 0,15	**0,001**	0,381
p	**<0,001**	**<0,001**	**0,008**	**0,001**		
PVR [dynes-sec/cm^{-5}]						
prä TAVI	174,66 ± 181,20	153,56 ± 136,72	212,13 ± 208,67	218,13 ± 277,45	0,170	0,150
post TAVI	162,26 ± 153,45	137,51 ± 119,13	189,02 ± 209,95	234,97 ± 168,36	0,134	**0,005**
p	0,148	0,123	0,899	0,429		
PVRI [dynes-sec/cm^{-5}/m^2]						
prä TAVI	315,92 ± 328,15	274,00 ± 238,94	368,49 ± 362,49	430,97 ± 536,80	0,243	0,048
post TAVI	292,15 ± 275,05	243,48 ± 206,14	322,28 ± 358,35	463,66 ± 334,37	0,222	<0,001
p	0,124	0,118	0,813	0,435		
SVR [dynes-sec/cm^{-5}]						
prä TAVI	1261,08 ± 413,17	1163,56 ± 302,46	1545,70 ± 530,52	1215,42 ± 429,95	**0,002**	0,895
post TAVI	1318,51 ± 402,42	1259,95 ± 377,39	1504,65 ± 391,41	1338,24 ± 458,86	**0,004**	0,577
p	0,133	0,189	0,753	0,275		
SVRI [dynes-sec/cm^{-5}/m^2]						
prä TAVI	2296,65 ± 652,58	2134,33 ± 550,42	2698,02 ± 671,79	2323,24 ± 769,14	**0,004**	0,571
post TAVI	2378,32 ± 673,43	2274,71 ± 636,79	2649,94 ± 563,21	2475,67 ± 854,70	**0,009**	0,309
p	0,123	0,217	0,864	0,248		

	ALLE N=226	**NFHG N=148**	**P-LFLG N=42**	**LFLG N=36**	p_1	p_2
LCWI [kg*m/m^2]						
prä TAVI	2,32 ± 0,88	2,59 ± 0,88	1,89 ± 0,65	1,80 ± 0,69	**<0,001**	**<0,001**
post TAVI	2,53 ± 0,90	2,78 ± 0,89	2,15 ± 0,78	1,98 ± 0,68	**<0,001**	**<0,001**
p	**0,001**	**0,037**	**0,004**	0,150		
RCWI [kg*m/m^2]						
prä TAVI	0,80 ± 0,32	0,82 ± 0,33	0,68 ± 0,30	0,87 ± 0,30	0,052	0,706
post TAVI	0,86 ± 0,37	0,89 ± 0,40	0,74 ± 0,31	0,90 ± 0,31	0,076	0,991
p	**0,018**	0,070	**0,027**	0,714		
LVSWI [g*m/m^2]						
prä TAVI	29,05 ± 13,34	34,08 ± 12,80	20,36 ± 6,93	19,37 ± 10,86	**<0,001**	**<0,001**
post TAVI	29,63 ± 12,86	33,90 ± 11,90	24,46 ± 12,29	18,80 ± 7,77	**<0,001**	**<0,001**
p	0,442	0,908	**0,022**	0,514		
RVSWI [g*m/m^2]						
prä TAVI	7,90 ± 4,40	8,90 ± 5,09	5,66 ± 2,05	7,40 ± 2,68	**0,019**	0,474
post TAVI	8,13 ± 4,48	8,91 ± 4,80	6,01 ± 3,50	7,55 ± 3,07	**0,002**	0,291
p	0,865	0,650	0,771	0,702		

Tab. 9: Hämodynamische Daten.

	ALLE N=226	NFHG N=148	P-LFLG N=42	LFLG N=36	p_1	p_2
Prozeduraler Erfolg [VARC]	88,1% [199]	87,8% [130]	83,3% [35]	94,4% [34]	0,444	0,374
Zugang					0,004	0,112
transfemoral	90,7% [205]	94,6% [140]	78,6% [33]	88,9% [32]		
transaxillär	5,8% [13]	3,4% [5]	9,5% [4]	11,1% [4]		
transapikal	3,5% [8]	2,0% [3]	11,9% [5]	0,0% [0]		
Herz-Lungen-Maschine	4,4% [10]	0,7% [1]	2,4% [1]	22,2% [8]	0,388	<0,001
Valve-in-valve	3,5% [8]	2,7% [4]	7,1% [3]	2,8% [1]	0,183	1,000
Ballon-Vordilatation	88,9% [201]	94,6% [140]	71,4% [30]	86,1% [31]	<0,001	0,134
Ballon-Nachdilatation	26,5% [60]	28,4% [42]	11,9% [5]	36,1% [13]	0,013	0,313
Snare Maneuver	8,4% [19]	6,8% [10]	4,8% [2]	19,4% [7]	1,000	0,024
Klappenluxation	7,1% [16]	4,7% [7]	11,9% [5]	11,1% [4]	0,261	0,227
Gefäßkomplikationen					0,105	0,289
keine	73,5% [166]	74,3% [110]	61,9% [26]	83,3% [30]		
minor	20,3% [46]	20,3% [30]	23,8% [10]	16,7% [6]		
major	6,2% [14]	5,4% [8]	14,3% [6]	0,0% [0]		
Leckage	30,1% [68]	31,1% [46]	31,0% [13]	25,0% [9]	0,851	0,682
Protamingabe	43,8% [99]	45,9% [68]	31,0% [13]	50,0% [18]	0,110	0,852
PVL vor Nachdilatation	1,08 ± 1,12	1,16 ± 1,13	0,62 ± 0,91	1,29 ± 1,18	0,010	0,793
PVL Endergebnis	0,67 ± 0,68	0,72 ± 0,68	0,50 ± 0,63	0,66 ± 0,68	0,128	0,868
Hirninsult in 48h nach TAVI	3,1% [7]	3,4% [5]	0,0% [0]	5,6% [2]	0,587	0,620
HV-Zeit [ms]	55,35 ± 14,48	54,59 ± 11,09	50,93 ± 8,84	62,53 ± 25,89	0,592	0,078
Neuer SM nach TAVI	33,3% [65]	33,1% [44]	31,0% [13]	30,8% [8]	0,851	0,416

Tab. 10: Prozedurale Daten.

Variable	hazard ratio	CI 95%	p
GFR [ml/min]	0.973	0.963 – 0.983	< 0,0001
CRP [mg/L]	4.358	3.518 – 5.596	< 0,0001
EF ≤ 30%	3.298	1.995 – 5.452	< 0,0001
Hb [g/dL]	0.819	0.750 – 0.894	< 0,0001
ΔPmean ≤ 40 mmHg	2.959	1.828 – 4.784	< 0,0001
NT-pro-BNP [ng/L]	5.436	3.673 – 9.061	< 0,0001
Log. EuroScore	7.729	4.129 – 19.068	0,0001
SVI [ml/m^2]	1.256	1.110 – 1.220	0,0002
NYHA	2.293	1.476 – 3.562	0,0002
PAP systolisch [mmHg]	14.571	3.808 – 214.434	0,0054
PCWP [mmHg]	8.248	3.333 – 40.286	0,0091
PVL ≥ II$^+$	2.512	1.249 – 5.055	0,0098
Gefäßkomplikationen: major	2.607	1.249 – 5.439	0,0107
CI [L/min/m^2]	1.354	1.126 – 2.160	0,0121
Alter [Jahre]	1.034	1.000 – 1.069	0,0521
Porzellan Aorta	1.592	0.951 – 2.667	0,0772
Zva ≥ 4,5 mm Hg * ml^{-1} *m^2	1.690	0.944 – 3.023	0,0773
Thrombozyten [/ng]	0.997	0.994 – 1.000	0,0872
Arterielle Hypertonie	0.596	0.327 – 1.087	0,0915
pAVK	1.520	0.921 – 2.510	0,1017
CK [U/L]	2.140	1.719 – 2.912	0,1152
Schrittmacher	1.569	0.875 – 2.813	0,1303
Leukozyten [/nL]	5.355	2.291 – 29.934	0,1503
Diabetes mellitus	1.392	0.857 – 2.261	0,1817
BMI [kg/m^2]	0.965	0.910 – 1.024	0,2390
TI ≥ II$^+$	1.264	0.919 – 1.739	0,1497
SAC [(ml/m^2)/mmHg]	1.256	0.740 – 2.130	0,3988
Apolpex innerhalb von 48h	1.465	0.534 – 4.016	0,4581
Hyperlipoproteinämie	0.836	0.499 – 1.400	0,4963
KÖF [cm^2]	0.664	0.192 – 2.290	0,5166
Insult/TIA	0.793	0.380 – 1.654	0,5367
COPD	1.191	0.641 – 2.214	0,5803
MI ≥ II$^+$	1.133	0.713 – 1.801	0,5973
Vorhofflimmern	1.108	0.697 – 1.762	0,6646
KHK	0.909	0.567 – 1.455	0,6906
Geschlecht: männlich	1.089	0.686 – 1.730	0,7179

Tab. 11: Univariate Analyse des Patientenkollektivs.

Variable	hazard ratio	CI 95%	p
CRP [mg/L]	4.250	3.430 – 5.450	< 0,0001
EF ≤ 30%	2.320	1.340 – 4.018	0,0027
Pmean ≤ 40 mmHg	2.820	1.680 – 4.760	< 0,0001
PVL ≥ II$^+$	2.437	1.610 – 7.339	0,0014
Gefäßkomplikationen: major	4.705	2.177 – 10.165	< 0,0001

Tab. 12: Multivariate COX-Regression.

8 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AoP	Aortendruck
AS	Aortenklappenstenose
BMI	Body mass index
CI	Cardiac-Index
CK	Creatininkinase
CRP	C-reaktives Protein
DSE	Dobutamine-Stress-Echokardiographie
E/E’	Diastolische Dysfunktion
EF	Ejektions-Fraktion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HW	Hinterwand
HZV	Herzzeitvolumen
IVS	Interventrikularseptum
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	Linkes Atrium/Vorhof
LCWI	Linksventrikulärer Arbeitsindex (left cardiac work index)
LFLG	low-flow, low-gradient
LV	Linker Ventrikel
LV EDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LV EDP	Linksventrikulärer Enddiastolischer Druck
LV ESP	Linksventrikulärer Endsystolischer Druck
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVSWI	Linksventrikulärer Auswurfindex (left ventricular stroke work index)
MI	Mitralklappeninsuffizienz
NF	normal-flow
P-LFLG	pradoxical low flow, low gradient
PAP	Pulmonalarterieller Druck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCWP	Pulmonalkapillarer wedge Druck
PLF	paradoxical low-flow
Pmax	Maximaler Druckanstieg über der Aortenklappe
Pmean	Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
PVL	Paravalvuläres Leck
PVR	Pulmonal vaskulärer Gefäßwiderstand
PVRI	Pulmonal vaskulärer Gefäßwiderstands Index
RA	Rechtes Atrium/Vorhof
RCWI	Rechtsventrikulärer Arbeitsindex (right cardiac work index)
RVSWI	Rechtsventrikulärer Auswurfarbeitsindex (right ventricular stroke work index)
SAC	Systemische arterielle Compliance
SM	Schrittmacher
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemisch peripherer Gefäßwiderstand
SVRI	Systemisch peripherer Gefäßwiderstands Index
TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
Vmax	Geschwindigkeit durch die Aortenklappe
Zva	Valvulo-arterielle Impedanz, Nachlast
ΔPmean	Mittlerer Druckgradient

9 Literaturverzeichnis

1. Amabile N, Ramadan R, Ghostine S, Cheng S, Azmoun A, Raoux F, To N-T, Haddouche Y, Troussier X, Nottin R, Caussin C (2012) Early and mid-term cardiovascular outcomes following TAVI: Impact of pre-procedural transvalvular gradient. Int J Cardiol. Epub ahead of print.

2. Aurigemma G, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH (1995) Geometric Changes Allow Normal Ejection Fraction Despite Depressed Myocardial Shortening in Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy. J Am Coll Cardiol. 26. 195–202.

3. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Oppell Von UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document Reviewers, Popescu BA, Segesser Von L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitter J, Mas PT, Trindade PT, Walther T (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg. 42. S1–S44.

4. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Document Reviewers, Zamorano JL, Angelini A, Antunes M, Fernandez MAG, Gohlke-Baerwolf C, Habib G, McMurray J, Otto C, Pierard L, Pomar JL, Prendergast B, Rosenhek R, Uva MS, Tamargo J (2006) Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 28. 230–268.

5. Barasch E, Fan D, Chukwu E, Han J, Passick M, Norales A, Reichek N (2008) Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular syst olic function and lowtransvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. J Heart Valve Dis. 17. 81–88.

6. Bauer F (2004) Acute Improvement in Global and Regional Left Ventricular Systolic Function After Percutaneous Heart Valve Implantation in Patients With Symptomatic Aortic Stenosis. Circulation. 110. 1473–1476.

7. Baumgartner H, Otto CM (2009) Aortic Stenosis Severity. J Am Coll Cardiol. 54. 1012–1013.

8. Ben-Dor I, Maluenda G, Iyasu GD, Laynez-Carnicero A, Hauville C, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Goldstein SA, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R (2012) Comparison of Outcome of Higher Versus Lower Transvalvular Gradients in Patients With Severe Aortic Stenosis and Low (< 40%) Left Ventricular Ejection Fraction. Am J Cardiol. 109. 1031–1037.

9. Bergler-Klein J (2004) Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. Circulation. 109. 2302–2308.

10. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, Burwash IG, Dumesnil JG, Blais C, Fuchs C, Mohty D, Beanlands RS, Hachicha Z, Walter-Publig N, Rader F, Baumgartner H (2007) B-Type Natriuretic Peptide in Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: Relationship to Hemodynamics and Clinical Outcome: Results From the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) Study. Circulation. 115. 2848–2855.

11. Bessell J, Gower G, Craddock D, Stubberfield J, Maddern G (1996) Thirty years experience with heart valve surgery: isolated aortic valve replacement. Aust N Z J Surg. 66. 799–805.

12. Block PC, Palacios I F (1988) Clinical and Hemodynamic Follow-Up After Percutaneous Aortic Valvuloplasty in the Elderly. Am J Cardiol. 62. 760–763.

13. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J (2000) Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. Lancet. 356. 1403–1405.

14. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS (2006) ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 114. e84–e231.

15. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P (2005) Reduced Systemic Arterial Compliance Impacts Significantly on Left Ventricular Afterload and Function in Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 46. 291–298.

16. Brogan WC, Grayburn PA, Lange R, Hills D (1993) Prognosis After Valve Replacement in atients With Severe Aortic Stenosis and a Low Transvalvular Pressure Gradient. J Am Coll Cardiol. 21. 1657-1660.

17. Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK, Collins JJ (1980) Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. Circulation. 62. 42–48.

18. Chambers J (2005) Low “gradient,” low flow aortic stenosis. Heart. 92. 554–558.

19. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, Beanlands RS, Mathieu P, Magne J, Pibarot P (2008) Predictors of Outcomes in Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: Results of the Multicenter TOPAS Study. Circulation. 118. S234–S242.

20. Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, Altwegg L, Dumont E, Thompson C, De Larochelliere R, Doyle D, Masson JB, Bergeron S, Bertrand OF, Rodes-Cabau J (2009) Comparison of the Hemodynamic Performance of Percutaneous and Surgical Bioprostheses for the Treatment of Severe Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 53. 1883–1891.

21. Clavel MA, Webb JG, Rodes-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Larochelliere R, Doyle D, Bergeron S, Baumgartner H, Burwash IG, Dumesnil JG, Mundigler G, Moss R, Kempny A, Bagur R, Bergler-Klein J, Gurvitch R, Mathieu P, Pibarot P (2010) Comparison Between Transcatheter and Surgical Prosthetic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. Circulation. 122. 1928–1936.

22. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ (1997) Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis With Severe Left Ventricular Dysfunction: Prognostic Indicators. Circulation. 95. 2395–2400.

23. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, Tajik AJ (2000) Severe Aortic Stenosis With Low Transvalvular Gradient and Severe Left Ventricular Dysfunction. Circulation. 101. 1940–1946.

24. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck E, Devereux RB, Staal EM, Ray S, Wachtell K, Gerdts E (2009) Low-Flow Aortic Stenosis in Asymptomatic Patients. JACC Cardiovasc Interv. 2. 390–399.

25. Cribier A (2002) Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. Circulation. 106. 3006–3008.

26. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B (1986) Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement ? Lancet. 327. 63–67.

27. Das P (2003) Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. Eur Heart J. 24. 1254–1263.

28. Ding WH, Lam YY, Duncan A, Li W, Lim E, Kaya MG, Chung R, Pepper JR, Henein MY (2009) Predictors of survival after aortic valve replacement in patients with low-flow and high-gradient aortic stenosis. Eur J Heart Fail. 11. 897–902.

29. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B (2010) Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. Eur Heart J. 31. 281–289.

30. Dumesnil J, Shoucri RM, Laurenceau JL, Turcot J (1979) A Mathematical Model of the Dynamic Geometry of the Intact Left Ventricle and Its Application to Clinical Data. Circulation. 59. 1024-1034.

31. Ewe S, Marsan NA, Pepi M, Delgado V, Tamborini G, Muratori M, Ng ACT, van der Kley F, de Weger A, Schalij MJ, Fusari M, Biglioli P, Bax JJ (2010) Impact of left ventricular systolic function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. Am Heart J. 160. 1113–1120.

32. Feldman T (2006) Proceedings of the TCT: Balloon Aortic Valvuloplasty Appropriate for Elderly Valve Patients. J Interv Cardiol. 19. 276–279.

33. Figulla L, Neumann A, Figulla HR, Kahlert P, Erbel R, Neumann T (2010) Transcatheter aortic valve implantation: evidence on safety and efficacy compared with medical therapy. A systematic review of current literature. Clin Res Cardiol. 100. 265–276.

34. Fraccaro C, Al-Lamee R, Tarantini G, Maisano F, Napodano M, Montorfano M, Frigo A, Iliceto S, Gerosa G, Isabella G, Colombo A (2012) Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe left ventricular dysfunction: immediate and mid-term results, a multicenter study. Circ Cardiovasc Interv. 5. 253–260.

35. Frank S, Johnson A, Ross J (1973) Natural history of valvular aortic stenosis. British Heart Journal. 35. 41–46.

36. Freeman RV (2005) Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. Circulation. 111. 3316–3326.

37. Gerber IL (2003) Increased Plasma Natriuretic Peptide Levels Reflect Symptom Onset in Aortic Stenosis. Circulation. 107. 1884–1890.

38. Gotzmann M, Lindstaedt M, Bojara W, Ewers A, Mügge A (2011) Clinical outcome of transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low gradient aortic stenosis. Catheter Cardio Inte. 79. 693-701.

39. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P (2007) Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis Despite Preserved Ejection Fraction Is Associated With Higher Afterload and Reduced Survival. Circulation. 115. 2856–2864.

40. Halkos ME, Chen EP, Sarin EL, Kilgo P, Thourani VH, Lattouf OM, Vega JD, Morris CD, Vassiliades T, Cooper WA, Guyton RA, Puskas JD (2009) Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Patients With Left Ventricular Dysfunction. Ann Thorac Surg. 88. 746–751.

41. Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW (2005) Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. Catheter Cardio Inte. 64. 322–326.

42. Harpole D (1990) Serial assessment of ventricular performance after valve replacement for aortic stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 99. 645–650.

43. Hayashida K, Morice MC, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, Farge A, Donzeau-Gouge P, Bouvier E, Cormier B, Lefèvre T (2012) Sex-Related Differences in Clinical Presentation and Outcome of Transcatheter Aortic Valve Implantation for Severe Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 59. 566–571.

44. Herrmann S, Störk S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, Beer M, Gattenlöhner S, Voelker W, Ertl G, Weidemann F (2011) Low-Gradient Aortic Valve Stenosis. J Am Coll Cardiol. 58. 402–412.

45. Jander N, Minners J, Holme I, Gerdts E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebo A, Pedersen TR, Skjaerpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann FJ, Gohlke-Barwolf C (2011) Outcome of Patients With Low-Gradient "Severe" Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. Circulation. 123. 887–895.

46. Jilaihawi H, Chin D, Spyt T, Jeilan M, Vasa-Nicotera M, Bence J, Logtens E, Kovac J (2010) Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the Medtronic-Corevalve bioprosthesis. Eur Heart J. 31. 857–864.

47. Kadem L (2005) Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. Heart. 91. 354–361.

48. Kennedy JW, Doces J, Stewart DK (1977) Left ventricular function before and following aortic valve replacement. Circulation. 56. 944–950.

49. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB (2012) Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. N Engl J Med. 366. 1686–1695.

50. Körfer R, Schütt U, Minami K, Hartmann D, Körtke H, Lüth J (1995) Left ventricular function in heart valve surgery: a multidisciplinary challenge. J Heart Valve Dis. 2. 194–197.

51. Kucher N (2003) Prognostic Role of Brain Natriuretic Peptide in Acute Pulmonary Embolism. Circulation. 107. 2545–2547.

52. Kulik A (2006) Long-Term Outcomes After Valve Replacement for Low-Gradient Aortic Stenosis: Impact of Prosthesis-Patient Mismatch. Circulation. 114. I–553–I–558.

53. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC, Pierard LA (2010) Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. Heart. 96. 1364–1371.

54. Lauten A, Zahn R, Horack M, Sievert H, Linke A, Ferrari M, Harnath A, Grube E, Gerckens U, Kuck KH, Sack S, Senges J, Figulla HR, Investigators GTAVIR (2012) Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 5. 552–559.

55. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S (2010) Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. N Engl J Med. 363. 1597–1607.

56. Lévy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, Petit-Eisenmann H, Gori M, Jobic Y, Bauer F, Chauvel C, Leguerrier A, Tribouilloy C (2008) Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 51. 1466–1472.

57. Lichtenstein SV (2006) Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation in Humans: Initial Clinical Experience. Circulation. 114. 591–596.

58. Lim P, Monin J, Monchi M, Gerot J, Pasquet A, Hittinger L, Vanoverschelde J, Carayon A, Guéret P (2004) Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. Eur Heart J. 25. 2048–2053.

59. Lodberg Christensen K, Ivarsen HR, Thuesen L, Kristensen BO, Egeblad H (2004) Aortic Valve Stenosis: Fatal Natural History despite Normal Left Ventricular Function and Low Invasive Peak-to-Peak Pressure Gradients. Cardiology. 102. 147–151.

60. Maisel A (2006) The Coming of Age of Natriuretic Peptides. J Am Coll Cardiol. 47. 61–64.

61. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, Mccord J, Hollander J, Duc P, Omland T, Storrow A, Abraham W, WU A, Clopton P, Steg P, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann H, Mccullough P (2002) Rapid Measurement Of B-Type Natriuretic Peptide In The Emergency Diagnosis Of Heart Failure. N Engl J Med. 347. 161–167.

62. Marechaux S, Carpentier ÃM, Six-Carpentier M, Asseman P, LeJemtel TH, Jude B, Pibarot P, Ennezat PV (2010) Impact of valvuloarterial impedance on left ventricular longitudinal deformation in patients with aortic valve stenosis and preserved ejection fraction. Arch Cardiovasc Dis. 103. 227–235.

63. Members 2WC, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS (2008) 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 118. e523–e661.

64. Michel P, Roques F, Nashef S (2003) Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? Eur J Cardiothorac Surg. 23. 684–687.

65. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N (2008) Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. Eur Heart J. 29. 1043–1048.

66. Mohty D, Pibarot P, Echahidi N, Poirier P, Dagenais GR, Dumesnil JG (2012) Reduced systemic arterial compliance measured by routine Doppler echocardiography: A new and independent predictor of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis. 225. 353–358.

67. Monin JL, Monchi M, Kirsch MEW, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Chauvel C, Metz D, Adams C, Quéré JP, Guéret P, Tribouilloy C (2007) Low-gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch on survival. Eur Heart J. 28. 2620–2626.

68. Monin JL, Monchi M, Gest V, Duval-Moulin A-M, Dubois-Rande J-L, Gueret P (2001) Aortic Stenosis With Severe Left Ventricular Dysfunction and Low Transvalvular Pressure Gradients. J Am Coll Cardiol. 37. 2101–2107.

69. Monin JL, Quéré J-P, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Dehant P, Tribouilloy C, Gueret P (2003) Low-Gradient Aortic Stenosis: Operative Risk Stratification and Predictors for Long-Term Outcome: A Multicenter Study Using Dobutamine Stress Hemodynamics. Circulation. 108. 319–324.

70. Mortasawi A, Gehle S, Schröder T, Ennker IC, Rosendahl U, Dalladaku F, Bauer S, Albert A, Ennker J (2000) Aortenklappenersatz bei 80- und über 80-jåhrigen: Kurz- und Langzeitergebnisse. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. 33. 438–446.

71. Mullany C (2000) Aortic Valve Surgery in the Elderly. Cardiol Rev. 8. 333–339.

72. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K (2000) Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. Circulation. 102. 865–870.

73. Nishimura RA (2002) Low-Output, Low-Gradient Aortic Stenosis in Patients With Depressed Left Ventricular Systolic Function: The Clinical Utility of the Dobutamine Challenge in the Catheterization Laboratory. Circulation. 106. 809–813.

74. O'Brien KD (2006) Pathogenesis of Calcific Aortic Valve Disease: A Disease Process Comes of Age (and a Good Deal More). Arterioscler Thromb Vasc Biol. 26. 1721–1728.

75. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR (1994) Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. Circulation. 89. 642–650.

76. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A (2008) Survival Benefit of Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis With Low Ejection Fraction And Low Gradient With Normal Ejection Fraction. Ann Thorac Surg. 86. 1781–1789.

77. Pantely G, Morton M (1978) Effects of successful, uncomplicated valve replacement on vent ricular hypertrophy, volume, and performance in aortic stenosis and in aortic incompetence. J Thorac Cardiovasc Surg. 75. 383–391.

78. Pereira J, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ, McCarthy PM, Thomas JD, Asher CR (2002) Survival After Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis With Low Transvalvular Gradients and Severe Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 39. 1356–1363.

79. Pibarot P, Dumesnil JG (2011) Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 58. 413–415.

80. Pibarot P, Dumesnil JG (2010) Longitudinal myocardial shortening in aortic stenosis: ready for prime time after 30 years of research? Heart. 96. 95–96.

81. Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S (2001) Progression of Aortic Valve Calcification: Association With Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Factors. Circulation. 104. 1927–1932.

82. Powell D, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Perez JL, Kronzon I (2000) Aortic Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis and Severe Left Ventricular Dysfunction. Arch Intern Med. 160. 1337–1341.

83. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjørnerheim R, Endresen K, Hall C (2001) Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. Am. Heart J. 142. 725–732.

84. Quéré JP (2006) Influence of Preoperative Left Ventricular Contractile Reserve on Postoperative Ejection Fraction in Low-Gradient Aortic Stenosis. Circulation. 113. 1738–1744.

85. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW (1998) Plasma N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin : New Neurohormonal Predictors of Left Ventricular Function and Prognosis After Myocardial Infarction. Circulation. 97. 1921–1929.

86. Roques F (2003) The logistic EuroSCORE. Eur Heart J. 24. 882.

87. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L (1999) Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 15. 816–823.

88. Schäfer U, Ho Y, Frerker C, Schewel D, Sanchez-Quintana D, Schofer J, Bijuklic K, Meincke F, Thielsen T, Kreidel F, Kuck KH (2012) Direct Percutaneous Access Technique for Transaxillary Transcatheter Aortic Valve Implantation. JACC Cardiovasc Interv. 5. 477–486.

89. Schuchlenz H (1999) Evaluierung der valvulären Aortenstenose: Ein kritischer Vergleich nichtinvasiver echokardiographischer und invasiver Diagnostik. J Kardiol. 6. 18–20.

90. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kubler W (1982) The effect of aortic valve replacement on survival. Circulation. 66. 1105–1110.

91. Shibayama K, Watanabe H, Tabata M, Sasaki S, Fukui T, Umemura J, Takanashi S, Sumiyoshi T (2012) Impact of Ejection Fraction on Long-Term Outcome After Elective Aortic Valve Replacement in Octogenarians With Aortic Stenosis. Circ J. 76. 1761-1771.

92. Sinning JM, Ghanem A, Steinhäuser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N (2010) Renal Function as Predictor of Mortality in Patients After Percutaneous Transcatheter Aortic Valve Implantation. JACC Cardiovasc Interv. 3. 1141–1149.

93. Smith N, McAnulty JH, Rahimtoola SH (1978) Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement. Circulation. 58. 255–264.

94. Stanek B, Frey B, Hülsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, Bergler-Klein J, Moser P, Bojic A, Hartter E, Pacher R (2001) Prognostic Evaluation of Neurohumoral Plasma Levels Before and During Beta-Blocker Therapy in Advanced Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 38. 1–436–427.

95. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JF, Gottdiener JS, Smith CR, Kitzman DW, Otto CM (1997) Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. J Am Coll Cardiol. 29. 630–634.

96. Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, Mendeloff EN, Huddleston CB, Pasque MK, Barner HB, Gay WA (2000) Quality of Life After Aortic Valve Replacement at the Age of >80 Years. Circulation. 102. III–70–III–74.

97. Takeda S, Rimington H, Smeeton N, Chambers J (2001) Long axis excursion in aortic stenosis. Heart. 86. 52–56.

98. Tarantini G, Covolo E, Razzolini R, Bilato C, Frigo AC, Napodano M, Favaretto E, Fraccaro C, Isabella G, Gerosa G, Iliceto S, Cribier A (2011) Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis With Low Transvalvular Gradient and Left Ventricular Ejection Fraction Exceeding 0.50. Ann Thorac Surg. 91. 1808–1815.

99. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, Ye J, Cheung A, Wood DA, Webb JG (2013) 5-Year Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation. J Am Coll Cardiol. 61. 413–419.

100. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Quéré JP, Monin JL (2009) Outcome After Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis Without Contractile Reserve on Dobutamine Stress Echocardiography. J Am Coll Cardiol, American College of Cardiology Foundation. 53. 1865–1873.

101. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M (1997) Attenuation of Compensation of Endogenous Cardiac Natriuretic Peptide System in Chronic Heart Failure : Prognostic Role of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patients With Chronic Symptomatic Left Ventricular Dysfunction. Circulation. 96. 509–516.

102. Tzikas A, Piazza N, Geleijnse ML, Van Mieghem N, Nuis RJ, Schultz C, van Geuns RJ, Galema TW, Kappetein AP, Serruys PW, de Jaegere PP (2010) Prosthesis–Patient Mismatch After Transcatheter Aortic Valve Implantation With the Medtronic CoreValve System in Patients With Aortic Stenosis. Am J Cardiol. 106. 255–260.

103. Vahanian A, Iung B (2012) The new ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease. Arch Cardiovasc Dis. 105. 465–467.

104. van der Boon RM, Nuis R-J, Van Mieghem NM, Benitez LM, van Geuns R-J, Galema TW, van Domburg RT, Geleijnse ML, Dager A, de Jaegere PP (2012) Clinical outcome following transcatheter aortic valve implantation in patients with impaired left ventricular systolic function. Catheter Cardio Inte. 79. 702-710.

105. Vaquette B (2005) Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long term outcome. Heart. 91. 1324–1329.

106. Vasa-Nicotera M, Sinning JM, Chin D, Lim TK, Spyt T, Jilaihawi H, Grube E, Werner N, Nickenig G, Kovac J (2012) Impact of Paravalvular Leakage on Outcome in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation. JACC Cardiovasc Interv. 5. 858–865.

107. Vejlsted H, Skagen P, Hansen P, Halkier E (1984) Immediate and long-term results in aortic replacement. Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 18. 41–44.

108. Webb JG (2006) Percutaneous Aortic Valve Implantation Retrograde From the Femoral Artery. Circulation. 113. 842–850.

109. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, Sinhal A, Carere RG, Munt B, Ricci D, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV (2007) Percutaneous Transarterial Aortic Valve Replacement in Selected High-Risk Patients With Aortic Stenosis. Circulation. 116. 755–763.

110. Weber M (2005) Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. Eur Heart J. 26. 1023–1030.

111. Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V, Hamm C (2004) Relation of N-Terminal Pro–B-Type Natriuretic Peptide to Severity of Valvular Aortic Stenosis. Am J Cardiol. 94. 740–745.

112. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, Beer M, Gattenlöhner S, Voelker W, Ertl G, Strotmann JM (2009) Impact of Myocardial Fibrosis in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. Circulation. 120. 577–584.

10 Danksagung

Zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit haben viele Menschen beigetragen. Vor allem möchte ich mich bei

Herrn Professor Dr. med. Karl-Heinz Kuck

dafür bedanken, dass ich die Möglichkeit hatte, in seiner Abteilung diese Arbeit zu verwirklichen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater,

Herrn Privatdozent Dr. med. Ulrich Schäfer

für das Überlassen des Themas, für die Förderung der Arbeit, die stets angenehme Zusammenarbeit und die zahlreichen, wertvollen Anregungen, die im Rahmen dieser Arbeit von großer Hilfe waren.

Dem gesamten TAVI-Team danke ich herzlich für die nette, anregende und gleichzeitig wohltuende Betreuung.

Herrn Peter Wohlmuth danke ich für seine Beratung bei der Entstehung der statistischen Berechnungen.

Auf diesem Wege möchte ich auch den netten und immer bereitstehenden Mitarbeitern von Edwards Lifescience und Medtronic danken.

Auch an Julia Hahn einen herzlichen und liebevollen Dank für das gründliche und kompetente Korrekturlesen meiner Doktorarbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt selbstverständlich meiner Familie, im Besonderen meiner Mutter und meinem Vater, die mich stets motivieren und fördern, sowie meinem Bruder, der mich in allen meinen Lebenssituationen unterstützt.

11 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

12 Eidesstattliche Versicherung

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

Unterschrift: .....